

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ

на правах рукописи

Кожухов Сергей Александрович

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

03.03.01 – физиология

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор биологических наук,
И.В. Бондарь

Москва – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
2.1. Строение и функции зрительной системы	12
2.2. Первичная зрительная кора и её функции.....	16
2.3. Рецептивные поля, детекторные свойства нейронов первичной зрительной коры и их динамика	20
2.4. Механизмы, лежащие в основе формирования ориентационной настройки нейронов первичной зрительной коры.....	35
2.5. Связь динамических модификаций ориентационной настройки нейронов и кодирования информации в первичной зрительной коре	44
ГЛАВА 3. МЕТОДИКА.....	53
3.1. Общие сведения об эксперименте.....	53
3.2. Оптическое картирование по внутреннему сигналу.....	56
3.3. Отведение экстраклеточной активности отдельных нейронов	57
3.4. Анализ экспериментальных данных.....	62
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	76
4.1. Первая серия опытов: динамика рецептивных полей.....	76
4.1.1. Примеры динамики рецептивных полей.....	76
4.1.2. Изменение локализации разрядного центра возбудительной зоны	78
4.1.3. Изменение площади и веса основных возбудительных зон	80
4.1.4. Динамика площади и веса основных и дополнительных возбудительных зон при сочтанном картировании	86

4.2. Вторая серия опытов: динамика предпочитаемой ориентации.....	92
4.2.1. Типы динамики предпочитаемой ориентации	92
4.2.2. Влияние различных факторов на динамику предпочитаемой ориентации.....	97
4.3. Третья серия опытов: анализ межнейронных взаимодействий у нейронов с различными типами динамики предпочитаемой ориентации.....	101
4.4. Свойства нейронных ответов.....	105
4.4.1. Выделение главных компонент	105
4.4.2. Свойства главных компонент	110
4.4.3. Связь между свойствами главных компонент и динамикой предпочитаемой ориентации.....	115
5.1. Динамика рецептивных полей, предпочитаемой ориентации и частоты спайковых разрядов.....	120
5.2. Механизм формирования нейронного ответа и динамических изменений рецептивных полей.....	128
5.3. Функциональное значение динамики предпочитаемой ориентации	136
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	139
ВЫВОДЫ	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144
БЛАГОДАРНОСТИ.....	160

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ЛКТ — латеральное коленчатое тело
- НЧ — низкочастотный
- ПО — предпочитаемая ориентация
- РП — рецептивное поле нейрона, или рецептивное поле компоненты
- ЦОГ — центр ориентационной гиперколонки
- ЭЭГ — электроэнцефалограмма
- COM – communications port, последовательный порт
- cRF – classical receptive field, классическое рецептивное поле.
- hsRF – high-contrast summation receptive field, поле суммации высокого контраста
- GABA – gamma-aminobutyric acid, гамма-аминомасляная кислота
- GLM – Generalized Linear Model, обобщённая линейная модель
- IT – inferotemporal cortex, нижневисочная кора
- LPT – line print terminal, параллельный порт
- lsRF – low-contrast summation receptive field, поле суммации низкого контраста
- MST – medial superiotemporal cortex, медиальная верхневисочная кора
- MT – medial temporal cortex, медиальная височная кора
- NMDA – N-methyl-D-aspartate, N-метил-D-аспартат
- nRF – nonclassical Receptive Field, неклассическое рецептивное поле
- snRF – sparse noise Receptive Field, рецептивное поле, полученное при стимуляции редким шумом
- OI – overlap index, индекс перекрытия
- PPI – push-pull index, индекс антагонизма
- PSD – power spectrum density, пространственная спектральная плотность
- SDF – spike density function, функция плотности спайков
- V1 – visual 1, первичная зрительная кора (поле 17 коры больших полушарий)

V2 – **v**isual **2**, вторичная зрительная кора

V3 – **v**isual **3**, третичная зрительная кора

USB – **u**niversal **s**erial **b**us, универсальная последовательная шина

ГЛАВА 1. ВВЕДЕНИЕ

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 и задачи 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 неперiodические 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.

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.

ГЛАВА 2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

2.1. Строение и функции зрительной системы

Экспериментальные сведения

Зрение является одним из базовых видов чувств, которыми обладают животные. Анализ зрительной информации важен для ориентирования в пространстве, получения сведений о биологической значимости окружающих объектов (потенциальная пища, хищники, убежища), организации моторной координации и пр.

Зрение млекопитающих основывается на восприятии света, отражённого от различных зрительных объектов. Изменение интенсивности светового потока содержит в себе разнообразную информацию: о фоне, на котором расположены объекты, о спектральном составе источника излучения, о взаимном перекрытии разных предметов, попавших в поле зрения, о наличии движения и пр. Роль зрительной системы состоит в том, чтобы извлекать из «рисунка» интенсивностей света информацию об объекте, его геометрических свойствах, положении в пространстве и других его важных особенностях.

Зрительный анализатор имеет сложную иерархическую организацию: кроме сетчатки глаза, где осуществляется первичный анализ зрительной информации, он включает в себя подкорковые ядра и области (зоны) коры больших полушарий, соединённых друг с другом сложной системой связей (Felleman & van Essen, 1991). Сенсорный сигнал формируется на сетчатке, которая не только преобразует световой поток в нервные импульсы, но и выполняет простейшую переработку зрительной информации — выделение контрастов. Следующий этап обработки информации проходит в *латеральном коленчатом теле* (ЛКТ), которое представляет собой небольшое ядро таламуса. Это ядро посредством горизонтального торможения «усиливает» зрительный сигнал от участков изображения с высоким контрастом (Глезер, 1966), а также изменяет его амплитуду и длительность при изменении общего состояния животного и зрительного анализатора

(Sherman & McGuillery, 2006). Кроме того, по некоторым данным в ЛКТ осуществляется модуляция зрительного сигнала альфа-ритмом (Lőrincz et. al., 2009).

После прохождения через ЛКТ сигнал обрабатывается в нескольких последовательно соединённых друг с другом зрительных зонах коры больших полушарий. Самой первой областью, принимающей зрительную информацию, является *первичная зрительная кора* (V1; поле 17 по Бродманну). После V1 сигнал подвергается дальнейшей обработке во *вторичной и третичной зрительной коре* (области visual-2, V2 и visual-3, V3, соответственно). После прохождения через них сенсорный поток разделяется на две части. Первая часть, которая называется *дорсальным потоком* (dorsal stream), поступает в области, ответственные за анализ движения и положения зрительного предмета, в эти области включаются медиальная височная (medial temporal, MT) и медиальная верхневисочная (medial superior-temporal, MST) области, боковые и вентральные нижние отделы теменной коры (lateral inferoparietal, LIP и ventral inferoparietal, VIP соответственно), фундус верхневисочной борозды (fundus of superior-temporal sulcus, FST) и пр. Вторая часть называется *вентральным потоком* (ventral stream), и она ответственна за анализ формы, размеров, цвета и текстуры предмета. Этот поток проходит через такие области, как четвертичная зрительная кора (visual-4, V4), нижневисочная кора (inferotemporal, IT), височная извилина (temporal gyrus, TG) и др. После этого оба сигнала обрабатываются за пределами зрительного анализатора: во фронтальных зонах (где происходят процессы мышления) и энторинальной коре (которая вовлечена в формировании долговременной памяти). Согласно гипотезе, предложенной в работе (Шелепин и др., 2010), при распространении по зрительной коре и фронтальным областям оба потока также разделяются на несколько подпотоков, каждый из которых соответствует определённой поведенческой задаче.

Области, ответственные за выделение формы и движения (IT и MT соответственно) при выполнении животными определённой поведенческой задачи после предварительного

обучения гипотетически могут образовывать связь с зонами, ответственными за принятие решения и формирование двигательной команды, играя тем самым роль в формировании поведения испытуемого (Britten et. al., 1996).

Помимо областей коры больших полушарий, зрительный анализ также может осуществляться и многочисленными подкорковыми образованиями (Charula & Werner, 2004), которые оказывают модулирующее влияние на деятельность коры, участвуют в формировании простейших условных и безусловных зрительно-моторных рефлексов, корректируют суточные и околосуточные ритмы мозга и пр.

Теоретическая концепция

Вопрос о том, каким образом зрительная система обрабатывает информацию, содержащуюся в потоке отражённого света, и выделяет из неё нужную, остаётся не до конца выясненным. Центральной концепцией в физиологии зрительного анализатора (Marr, 1982; Pitts & McCulloch, 1947) является *концепция формирования внутреннего представления об объектах окружающей среды (representation)*. Согласно этой концепции в ходе анализа отражённого света в зрительной системе формируется внутренний образ (внутреннее представление) — особый набор внутриклеточных процессов и нейронных ответов, значений их характеристик, который соответствует определённому предмету в зрительном поле. Такой внутренний образ обладает свойством инвариантности, т.е. его свойства сохраняются в неизменном виде вне зависимости от ориентации в пространстве, удаленности от наблюдателя, условий освещенности и проч. Кроме того, внутреннее представление содержит в себе информацию о биологической значимости объекта, поскольку на его основе возможно проведение классификации зрительных предметов, а также формирование внутренних семантических связей между объектом и определёнными эмоциями или поведенческими реакциями.

Концепция о внутреннем представлении объектов неразрывно связана с гипотезами о

механизмах его формирования в мозге (Marr, 1982; Pitts & McCulloch, 1947). Согласно этим гипотезам, оно осуществляется в результате тех или иных математических преобразований, последовательно применяющихся к двумерному паттерну интенсивностей света и приводящих к конструированию внутреннего зрительного образа объекта.

Такую математическую концепцию можно объединить с физиологическими данными (Charula & Werner, 2004), если рассматривать каждую область анализатора как некоторый условный «преобразователь», который изменяет одну форму сенсорного сигнала на другую, придерживаясь при этом строгих, фиксированных правил. Это позволяет связанным друг с другом сенсорным зонам потенциально играть роль последовательно соединённых «модификаторов», которые гипотетически применяют к зрительному сигналу математические отображения в том же порядке, в котором его корковые зоны друг с другом связаны.

Для того, чтобы корректно применить такую гипотезу, а также исследовать её на примере реального зрительного анализатора у животных, необходимо использовать понятие *нейронного кода*, которое было введено ранее в работе (Perkel & Bullock, 1968). Мы будем говорить о том, что нейронный ответ (или какое-то его свойство) *кодирует тот или иной признак изображения*, если он существенно меняется только при изменении этого самого признака, и не меняется, если кодируемый признак неизменен. Таким образом, для анализа концепции Д. Марра (Marr, 1982) необходимо ответить на вопрос: как та или иная сенсорная область преобразует один зрительный код в другой. Для этого надо определить, какие свойства сенсорного ответа являются кодом, а какие — нет.

Перечислим некоторые свойства кода, следующие из его определения.

1. *Однозначность*. Предъявление одного и того же стимула всегда ведёт к появлению одного и того же ответа, либо проявлению у него одного и того же свойства.

2. *Стабильность*. Реакция нейрона или её свойство должны зависеть только от

стимула, и ни от чего другого (ни от физиологического состояния животного, ни от времени её регистрации).

3. *Независимость*. Если нейронный ответ или его свойство кодирует одну характеристику зрительного стимула, то на него не должно влиять наличие тех свойств стимула, которые он не кодирует (например, если кодируется информация только об ориентации стимула, то на нейронную активность не должно влиять изменение его пространственной частоты, и наоборот).

4. *Значимость*. Тот или иной параметр стимула должен не только кодироваться, но и декодироваться. Иными словами, рассматриваемый код должен играть существенную роль в дальнейшей обработке зрительной информации.

Теперь рассмотрим, насколько понятие нейронного кода применимо для анализа активности нейронов *первичной зрительной коры (V1)*.

2.2. Первичная зрительная кора и её функции

Первичная зрительная кора (V1) анализирует зрительный сигнал, сформированный нейронами ЛКТ. Однако, мнения разных исследователей по поводу анализа признаков изображения в этой области несколько различаются. Выделяют две основные точки зрения.

Детекторная концепция (Hubel & Wiesel, 1962; Шевелёв, 1984; Mechler et. al., 2002) заключается в том, что нейроны V1 служат для выделения простейших признаков, из которых строится изображение любого предмета, путём избирательной реакции на один из этих признаков. Клетка, которая генерирует такой избирательный ответ, называется *нейроном-детектором* (Шевелёв, 1984). Были открыты нейроны-детекторы полос определённой ориентации для кошек (Hubel & Wiesel, 1962) и обезьян (Hubel & Wiesel, 1968). Впоследствии было установлено, что, помимо ориентации, нервные клетки V1 избирательно реагируют на определённые значения таких параметров

полоски, как направление (Ashton et. al., 1984) и скорость её движения (Movshon, 1974), положение в пределах рецептивного поля (РП) нейрона (Mechler et. al., 2002) и бинокулярная диспаратность (Barlow et. al., 1967). Кроме полосок, клетки в V1 способны также выделять наборы таких полосок, или решётки (Foster et. al., 1985), крестообразные, угловые (Shevelev et. al., 1995) и Y-образные (Shevelev et. al., 2001) фигуры.

Однако нейрон-детектор способен пропускать через себя только сведения об определённом, узком наборе предпочитаемых стимулов, а часть информации о других, непредпочитаемых стимулах фильтрует. Поэтому, исходя из детекторной гипотезы, можно предположить, что количество информации, содержащееся в ответе такого нейрона, будет гораздо меньше, чем количество информации, содержащееся в ответе клетки нижележащего уровня (сетчатки и ЛКТ). Однако, такое предположение не подтверждается экспериментально (McClurkin et. al., 1991): ответы клеток V1 содержат примерно столько же информации об ориентации стимула, сколько содержит реакция нейронов ЛКТ и сетчатки. Таким образом, детекторная концепция не всегда описывает с приемлемой точностью результаты экспериментов.

Кроме этой концепции, существует ещё и *гипотеза пространственных фильтров* (Глезер, 1966). Согласно ей, нейроны V1 представляют собой набор пространственных фильтров, выделяющих различные пространственные частоты изображения (пространственной частотой называется среднее количество повторяющихся паттернов узора, приходящееся на 1 град.). Путём их совместной работы фактически осуществляется пространственный Фурье-анализ, при котором набор интенсивностей отражённого света взаимоднозначно переходит в набор пространственных частот. Такой переход обладает свойствами *линейности*, что означает выполнение следующих условий: 1) увеличение интенсивности зрительного стимула в несколько раз должно привести к повышению нейронного ответа во столько же раз; 2) реакция нейрона на два стимула, предъявленные одновременно, должна быть равна алгебраической сумме её ответов на каждый из этих

стимулов, показанный отдельно.

Как было исследовано ранее (Hubel & Wiesel, 1962; Foster et al., 1985; DeAngelis et al., 1993a) каждый нейрон V1 избирательно реагирует на определённый набор пространственных и временных частот зрительных стимулов. Что касается линейности, аргументы в пользу этого были приведены в работах (Movshon et al., 1978; DeAngelis et al., 1993b): детекторные свойства ответа на движущуюся решётку не зависят от того, были ли предъявлены раньше или позже неё какие-либо другие стимулы (DeAngelis et al., 1993b), а реакцию клеток на стационарную решётку можно предсказать используя набор его ответов на её отдельные составные части этого стимула: полосы, точки и пр. (Movshon et al., 1978).

Гипотеза пространственных фильтров хорошо описывала такие явления как ориентационную и дирекциональную селективность нейронов (DeAngelis et al., 1993a), амплитудную модуляцию ответа на движущуюся решётку (Skottun et al., 1991) и многое другое. В 2000-х г.г. она была расширена до *обобщённой линейной модели* (generalized linear model, GLM), в которой реакция нейронов формально рассматривалась как результат суперпозиции линейных фильтров и нелинейного статического усиления, не меняющего временную структуру ответа (Dayan & Abbott, 2001; Ringach, 2004). Такая модернизация позволяла объяснить многие экспериментально полученные эффекты, существование которых опровергал первоначальный вариант данной теории. В частности, ответ нейрона на комбинацию двух решёток, движущихся с разными временными частотами в разных направлениях, был меньше его предсказания, сделанного на основе линейной гипотезы в её первоначальном варианте (Dean et al., 1982). Кроме этого, ориентационная селективность потенциалов действия этой клетки была гораздо выше ориентационной избирательности его постсинаптических потенциалов (Pei et al., 1994), что подтверждало значительное влияние статического нелинейного процесса генерации нервных импульсов на детекторные свойства нейронов. Таким образом, модель позволяла

объяснить большинство фактов, и эти факты расширили и конкретизировали её.

Однако, с другой стороны, объяснение целого ряда явлений и эффектов в V1 лежало вне рамок этой концепции даже в её обобщённом варианте. В частности, размеры рецептивных полей (РП) нейронов существенным образом зависели от амплитуды спонтанного альфа-ритма ЭЭГ (Wörgötter et. al., 1998). По области V1 распространялись автоволновые процессы (Benussi et. al., 2007), которые не могли быть описаны наличием ни линейной суммации в пределах очень малого РП, ни статической нелинейности. Кроме этого, гипотезе противоречило и наличие дополнительных возбуждательных зон рецептивных полей (РП), свойства которых (размеры, форма, положение относительно разрядного центра, изменение при искусственной активации нейрона) соответствующими моделями, построенными на основе гипотезы, не описывались (Лазарева и др., 2006; Лазарева и др., 2008). За рамки концепции пространственных фильтров также выходило участие механизма растормаживания в формировании РП (Series et. al., 2003) и способность нейронов избирательно выделять геометрические фигуры достаточно сложной формы (Shevelev et. al., 1995; Shevelev et. al., 2001), равно как и влияние контекста на активность клеток V1, которое подробно рассматривается ниже (раздел 2.3). Это означает, что гипотеза пространственных фильтров имеет ограниченную применимость, а функции области V1 гораздо сложнее тех представлений, которые в эту концепцию заложены.

Заметим, что и детекторная концепция, и гипотеза пространственных фильтров являются потенциально возможными вариантами развития концепции внутреннего представления Д. Марра (Marr, 1982), поскольку и детектирование определённых признаков изображения, и пространственный Фурье-анализ — это примеры преобразований кода, а это значит, что обе эти теории отвечают на вопрос, как организован этот код и как просходит данное преобразование. Таким образом, изучение теории нейронного кодирования и свойств самого кода позволяет объединить и

расширить обе вышеупомянутые гипотезы, а также осуществить поиск новых предположений.

2.3. Рецептивные поля, детекторные свойства нейронов первичной зрительной коры и их динамика

Рецептивные поля нейронов первичной зрительной коры и их свойства

Рецептивным полем (РП) нейронов называется такая область зрительного пространства, появление, исчезновение или изменение стимула в которой приводит к появлению или изменению нейронного ответа (Martinez, 2006), либо частоты импульсации нейрона через определённый момент времени после изменения стимула (DeAngelis et. al., 1993a). Форма и размеры корковых РП чрезвычайно разнообразны и не похожи друг на друга (Hubel & Wiesel, 1962; Gilbert, 1977). Одна из самых распространённых классификаций РП нейронов V1 — деление на простые и сложные клетки. В обоих случаях в РП выделяют on-субполе (область пространства, в которой предъявление белого стимула ведёт к изменению ответа) и off-субполе (область, для которой на реакцию влияют только чёрные стимулы).

РП *простых клеток* имеют вытянутую форму, у них можно отчётливо выделить взаимнопараллельные и неперекрывающиеся on/off-субполя. При этом их тормозные on-зоны, совпадают с возбуждающими off-зонами, а тормозные off- — с возбуждающими on. В работах (Hubel & Wiesel, 1962) выделяется несколько типов РП с различными конфигурациями, и все они приведены на рис. 2.1. В частности, поле могло состоять из возбуждающей зоны, расположенной в центре РП, и боковых тормозных зон (рис. 2.1, А), а могло быть и наоборот — центральная тормозная и боковые возбуждающие зоны (рис. 2.1, Б). Кроме этого, обе зоны могли быть расположены несимметрично относительно центра РП (рис. 2.1, В, Г), а в некоторых случаях on-поле занимало одну половину РП, а off-поле — другую (рис. 2.1, Д). Суммация в пределах РП такого вида качественно

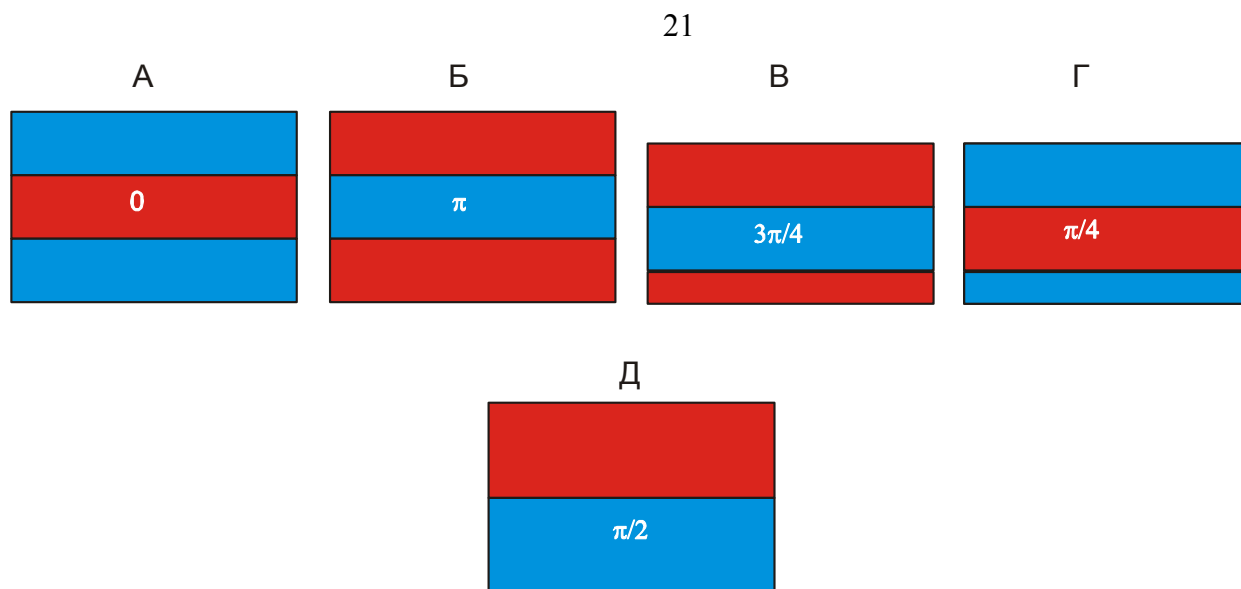


рис. 2.1. Различные типы простых РП (по данным Hubel, Wiesel, 1962). Красным цветом отмечены возбуждательные зоны, синим — тормозные. Белыми буквами отмечены значения пространственных фаз, соответствующих этим типам.

описывается *линейным законом*: ответ нейрона на любой стимул хорошо аппроксимируется суммой ответов на его составные части, предъявленные отдельно друг от друга. Таким образом, по форме и конфигурации возбуждательных и тормозных зон можно было предсказать детекторные свойства нейрона: его ориентационную настройку, её ширину, предпочитаемую пространственную частоту (Movshon et. al., 1978) и дирекциональную селективность (DeAngelis et. al., 1993a).

РП *сложных нейронов* отличаются от РП простых клеток тем, что их on/off-зоны перекрываются, этим РП не свойственен антагонизм. В большинстве случаев такие РП уже трудно выявить, предъявляя малые световые пятна, и поэтому для их картирования необходимо использовать полосу предпочитаемой ориентации (Hubel & Wiesel, 1962) или метод обратных корреляций (Martinez, 2006). Их размер, как правило, в три раза больше размеров РП простых нейронов и может достигать 10-15 град. (Kato et. al., 1978). Поля сложных нейронов способны осуществлять пространственную суммацию, однако она не подчиняется линейным законам, а значит, по форме и взаимному расположению его возбуждательных и тормозных зон невозможно судить о детекторных свойствах клетки.

В более поздних работах были разработаны количественные критерии разделения РП

нейронов на простые и сложные (Martinez et. al., 2005). Одним из этих признаков является индекс перекрытия (overlap index, OI), который отражает степень перекрывания on- и off-зон (0 – отсутствие перекрывания, 1 — полное перекрытие). OI вычисляется по формуле:

$$OI = \frac{\sigma - d}{\sigma + d} \quad (2.1)$$

где σ - среднее значение ширины этих субполей, а d – расстояние между ними.

Другим таким признаком является индекс антагонизма (push-pull index, PPI), который характеризует взаимоотношение между on- и off-ответами (PPI=2 — включение и выключение стимула, вне зависимости от его положения на экране, вызывает исключительно возбуждение, PPI=-2 – оно вызывает исключительно торможение, PPI=0 – случай антагонизма, когда либо включение изображения вызывает возбуждение, а его выключение вызывает торможение, либо наоборот). PPI вычисляется по формуле:

$$PPI = \langle P + N \rangle \quad (2.2)$$

где P – нормированная амплитуда постсинаптического потенциала (ПСП) в ответ на включение стимула, N – его нормированная амплитуда в ответ на его выключение ($P, N > 0$ для возбуждательного ПСП и $P, N < 0$ для тормозного ПСП), в угловые скобки заключено усреднение по всем стимулам.

Оказалось (Martinez et. al., 2005), что все нейроны области V1 отчётливо разбивались на две группы. Для первой группы имело место $OI < 0.3$, $|PPI| < 1$ (то есть, минимальное перекрытие on/off-ответов и их полный антагонизм), что соответствовало классу простых нейронов. Для второй группы $OI > 0.3$, $|PPI| > 1$ (то есть, практически полное перекрытие on/off-ответов и отсутствие антагонизма у них), а это уже свойства сложных клеток. Таким образом авторами были не только подобраны количественные критерии различения простых и сложных клеток, но и показано, что простые клетки появляются в основном в таламорцепиентных слоях V1 (слои 4 и верхняя часть слоя 6), в то время как сложные клетки распределены по всем слоям практически равномерно.

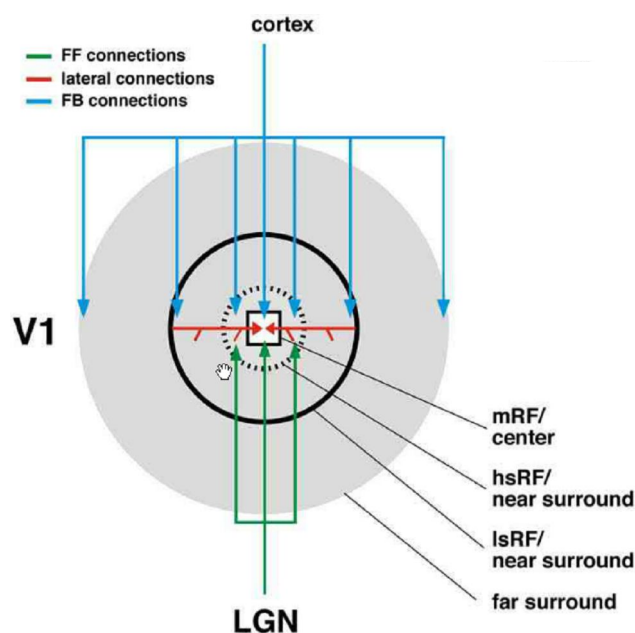


рис. 2.2. Схематическое изображение размеров различных РП (по данным Angelucci & Bressloff, 2006). Прямоугольником отмечено cRF, пунктиром — hsRF, сплошной кривой — lsRF. Большая серая область соответствует nRF. Зелёные стрелки показывают радиус действия афферентных связей от ЛКТ, красные — горизонтальных связей, голубые — обратных связей от экстрастриарных зон.

В других работах свойства РП были исследованы более детально, однако они зависели от способа их тестирования. По этому критерию принято выделять следующие виды РП (Angelucci & Bressloff, 2006): классические (cRF), линейные (snRF), поля суммации высокого (hsRF) и низкого контрастов (hsRF) и неклассические (nRF). Многие из них изображены на рис. 2.2.

Классическое РП (cRF; рис. 2.2, белый прямоугольник) строится при картировании нейрона стимулами очень маленького размера. Ими могут быть световые пятна (Лазарева и др., 2006), короткие полоски (Gilbert, 1977) или малые габоровские решётки (Angelucci et. al., 2002). Такое РП чаще всего состояло из набора возбуждительных и тормозных зон, имеющих вытянутую форму, однако примерно в 1/3 случаев в V1 были обнаружены РП более сложных форм (Лазарева и др., 2006): подковообразной, крестообразной и Т-образной. Длина и ширина cRF зависели от слоя коры, в котором находилась регистрируемая клетка (Gilbert, 1977): для нейронов слоя 4 размер cRF

составлял 1.1 град. для простых клеток и 2.8 град. для сложных, для нейронов супрагранулярных слоёв (2/3) — от 1 град. до 4 град., самыми большими cRF обладали клетки инфрагранулярных слоёв (5/6) — 2-16 град. Для простых нейронов слоя 4 ширина cRF нейрона совпадала с максимальным диаметром cRF магноцеллюлярной клетки ЛКТ, связанной с ним моносинаптической связью (Alonso, 2002). Использование при картировании стимулов иного контраста не влияло на размеры cRF этого нейрона (Shevelev et. al., 1992; Angelucci et. al., 2002).

В работе (Tolhurst & Heeger, 1997) с использованием метода обратных корреляций были обнаружены линейные ПП (snRF). Их картирование проводили белыми и чёрными точечными стимулами, которые предъявлялись на экране через каждые 10 или 20 мс. Регистрируется смесь ответов на все стимулы (не только на текущее пятно, но незавершившиеся ответы на предыдущие стимулы) и для выделения из неё ответов на отдельные стимулы применяется специальная методика, основанная на вычислении средней привязки к спайку (*spike triggered average*), подробно описанная в работе (Ringach et. al., 2002)

Было обнаружено (DeAngelis et. al., 1993a), что snRF простых клеток представляют собой серию чередующихся вытянутых возбуждательных и тормозных зон, расположенных параллельно друг другу. Для того, чтобы полностью описать их размеры и конфигурацию, пространственное распределение весовых характеристик такой зоны было аппроксимировано следующей формулой:

$$D(x, y) = A \exp\left(-\frac{x'^2}{x_0^2} - \frac{y'^2}{y_0^2}\right) \cos(2\pi fx' + \varphi) \quad (2.3)$$

где $x' = x \cos \theta - y \sin \theta$, $y' = x \sin \theta + y \cos \theta$, θ - направление оси, вдоль которой вытянуты возбуждательные и тормозные зоны, x_0, y_0 - его длина и ширина соответственно, f - пространственная частота snRF, которая характеризует среднее количество возбуждательных зон на 1 град., а φ - специальный параметр, который

называется *фазой РП*. Он задаёт определённую конфигурацию возбудительных и тормозных зон и принимает значения от 0 до 2π : расположение этих зон друг относительно друга характеризуется всего лишь этим числом. Некоторые из этих конфигураций приведены на рис. 2.1, где белым шрифтом указаны соответствующие им значения пространственных фаз.

Как показали результаты такой аппроксимации, ширина возбудительных зон составляла в среднем около 3.4 град. Таким образом, snRF были немного больше, нежели cRF. Эти РП содержали в своём составе, как правило 2-4 различные зоны, которые могли быть как возбудительными, так и тормозными.

Нейроны, snRF которых имели сходные размеры, пространственную частоту и направление θ , группировались в специальные модули - микроколонки (DeAngelis et. al., 1999): при прохождении микроэлектродом перпендикулярно коры регистрировались нейроны с одинаковыми значениями всех вышеперечисленных параметров. Однако, данное свойство не было характерно для пространственной фазы φ - для которой микроколончатая структура не была обнаружена.

Поле суммации высокого контраста (hsRF; рис. 2.2, пунктир) строится при подборе таких размеров пространственной решётки оптимальной ориентации и пространственной частоты, при которых ответ нейрона будет максимальным. Такое РП состояло из центральной возбудительной зоны вытянутой формы, которая у 53% всех нейронов окаймлялась тормозной (Chen et. al., 2013). Клетки этой категории были объединены в специальные кластеры размером 300 мкм (Yao & Li, 2002), которые, однако, не имели колончатой структуры и не были связаны со слоем коры, ориентационными, глазодоминантными или другими колонками. Размер возбудительной зоны hsRF был в 2.2 раза больше, чем размер cRF (Angelucci & Bressloff, 2006). Геометрические характеристики этого поля не меняются при изменении уровня адаптации (Duffy & Hubel, 2007), однако при этом зависят от положения нейрона в слоях V1

(Gilbert, 1977): нейроны слоя 5/6 редко характеризовались меньшим размером hsRF, чем клетки остальных слоёв.

Поле суммации низкого контраста (lsRF; рис. 2.2, сплошная линия) выявляется также, как и hsRF, однако при этом выбирается оптимальный стимул более низкого контраста: до 15-20%. Размер возбуждательной зоны этого поля примерно в 2.2 раза больше (Angelucci et. al., 2002; Chen et. al., 2013), а диаметр тормозной зоны — в 1.24 раза (Chen et. al., 2013), чем соответствующие размеры hsRF. Считается (Angelucci & Bressloff, 2006), что эти размеры совпадают с радиусом действия возбуждательных и тормозных горизонтальных связей короткого радиуса.

Область возбуждательной зоны lsRF, находящаяся вне пределов cRF называется *ближним окружением* (near surround; Angelucci & Bressloff, 2006). Предъявление стимула в этой области само по себе не может вызывать ответа нейрона, однако при этом модулирует реакцию на стимул, представленный в пределах cRF.

Неклассическое РП (nRF; рис. 2.2, серая область) представляет собой область зрительного поля, лежащую вне пределов lsRF, но предъявление стимулов в которой всё ещё может влиять на нейронный ответ. Размер nRF может составлять до 12-16 град., что совпадает с радиусом действия обратных связей от экстрастриарных областей (Angelucci & Bressloff, 2006). Такое поле называется *дальним окружением* (far surround), которое вместе с ближним окружением называется просто, *окружением*.

За счёт наличия окружения возможны различного рода модуляторные влияния. В работах (Roelfsema et. al., 2002; Chapula & Werner, 2004) они разделены на две различные группы: *межевание* и *заполнение*. *Межевание* (boundaring) состоит в том, что стимулы, предъявляемые в ближнем окружении РП, подавляют активность нейрона. Кроме того, чем больше геометрические свойства периферического стимула (ориентация, пространственная частота текстуры, форма узора и пр.) отличаются от свойств центрального стимула, тем слабее происходит торможение. Именно *межевание*

обеспечивает «подчёркивание» стимула, свойства которого наиболее отличаются от свойств предметов, расположенных рядом с ним, а это может являться механизмом первоначального формирования пространственного внимания (Li et. al., 1999).

Если животному предъявить какой-нибудь зрительный предмет с определённой однородной текстурой (например, состоящий сплошь из полос одной и той же ориентации), расположенный на фоне с другой текстурой, то межевание приведёт к тому, что нейроны, в РП которых попадают границы текстуры, будут отвечать сильнее, чем клетки, у которых поля расположены внутри неё. Однако, через 100-150 мс после развития ответа происходит процесс *заполнения* (filling), который заключается в том, что повышенная активность распространяется от нейронов, детектирующих границу к нейронам, для которых граница находится в их дальнем окружении (Lamme et. al., 1999). Заполнение распространяется только на нейроны с одинаковыми или близкими друг к другу детекторными свойствами, но при этом передающими информацию о предмете, не о его фоне.

В диссертационной работе будут главным образом рассмотрены свойства классического (cRF) и линейного (snRF) полей.

Взаимосвязь свойств РП и детекторных свойств нейронов V1

Активность подавляющего большинства ганглиозных клеток сетчатки и релейных клеток ЛКТ (речь идёт о карликовых ганглиозных клетках сетчатки и парвоцеллюлярных клетках ЛКТ) очень хорошо описывается моделью (Глезер, 1966; Dayan & Abbott, 2001; Chapula & Werner, 2004), которая позволяла, зная структуру РП, спрогнозировать нейронный ответ на любой, заранее известный стимул. Суть этой модели состояла в том, что РП представлялось как некоторый *пространственный фильтр*, или «трафарет», через который пропускается зрительный сигнал. После такого «трафарета» происходит «суммация» пропущенных через него сигналов по всему зрительному полю, и из этой

суммы формируется реакция нейрона. В соответствии с такой моделью реакция клеток во многом определялась тем, насколько границы изображения или его составного элемента совпадают с границами возбудительных зон РП, то есть, по форме и размерам РП можно определить, какой стимул тот или иной нейрон детектирует. Таким образом, для сетчатки и ЛКТ исследование РП является мощным методом, позволяющим не только компактно представить все свойства нейронного ответа, но и определить физиологические механизмы, лежащие в основе их формирования.

Рассмотрим, насколько подобного рода модели применимы к описанию реакции нейронов V1. Качественное исследование свойств РП и детекторных свойств нейронов, начатое Д. Хьюбеллом и Т. Визелом (Hubel & Wiesel, 1962; Hubel & Wiesel, 1968) показало, что только простые клетки образуют РП, по которым можно качественно судить об их реакции на ориентацию того или иного стимула. При этом возникает вопрос, можно ли, как и в случае с ЛКТ и ганглиозными клетками сетчатки, создать модель для простых нейронов V1, которая бы позволила количественно предсказать ответ клетки на любой стимул, зная только конфигурацию её РП.

Рассмотрим для начала предсказательную способность линейного РП (snRF). В работе (Movshon et. al., 1978) были зарегистрированы snRF для отдельных нейронов V1, по структуре которых попытались определить оптимальные значения ориентации и пространственной частоты. Эти теоретически вычисленные величины сравнивались с экспериментальными, полученными в ходе тестирования нейрона стационарными решётками. Оказались, что оба значения совпали для простых клеток.

Исследование предсказательной способности было продолжено в работе (DeAngelis et. al., 1993b), где было показано, что ориентация, пространственная частота и пространственная фаза snRF совпадает с аналогичными параметрами у стимула, вызывающего максимальный ответ. Кроме этого, если возбудительные и тормозные зоны РП смещаются в определённом направлении, то такой нейрон будет дирекционально

селективен, а предпочитаемое направление этого дирекционального «детектора» будет совпадать с направлением синхронного смещения указанных зон.

Однако, если изучать настройки нейрона на движущиеся стимулы (Veit et. al., 2013), то мы увидим обратное: анализ конфигурации snRF не позволяет понять, какими детекторными свойствами обладает рассматриваемый нейрон. Так, например, направление оси, вдоль которой вытянуто snRF, как правило, не совпадает с предпочитаемой ориентацией нейрона, а частота повторения зон РП (параметр f в формуле 2.3) — с его предпочитаемой пространственной частотой. Также было показано (Chen et. al., 2007), что даже для простых клеток ответ нейрона имеет сложный многокомпонентный характер, и анализ snRF позволяет воспроизвести только одну из этих компонент.

Из этого можно заключить, что анализ структуры snRF позволяет предсказать некоторые, но далеко не все детекторные свойства нейронов.

Теперь остановимся вкратце на предсказательной возможности cRF. В работе (Hubel & Wiesel, 1962) было показано, что для простых клеток качественный анализ структуры РП позволяет спрогнозировать ориентацию полоски, на которую настроен нейрон. Однако, совершенно не так обстоит дело с детектированием крестообразных, Y-образных и угловых фигур (Shevelev et. al., 1995; Shevelev et. al., 2001). Около 72 % всех нейронов V1 избирательно чувствительны к Y-образным фигурам, а около 53 % - к крестообразным. Тем не менее, в большинстве случаев не было обнаружено соответствия между структурой РП и оптимальным стимулом, а по его конфигурации не всегда можно судить о том, какой стимул является оптимальным для нейрона. Таким образом, анализ формы и размеров cRF позволяет предсказать далеко не все детекторные свойства нейрона.

В работе (Chen et. al., 2007) также приведены результаты, подтверждающие несоответствие структуры cRF и детекторных свойств нейрона. Согласно её результатам

каждая компонента проявлялась в нейронном ответе только, если тестирующий стимул попадал в определённую область зрительного поля, называемую рецептивным полем этой компоненты (РП). cRF нейрона таким образом состояло из РП различных компонент ответа. Если два стимула оказывались в пределах РП компоненты, то реакция нейрона на эти стимулы хорошо аппроксимировалась суммой нейронных ответов на каждый из стимулов, предъявленных отдельно, а если стимулы были предъявлены так, что они не располагались в пределах РП какой-либо одной компоненты, то реакция нейрона на них таким образом не аппроксимировалась. Это означает, что правила пространственной суммации распространяются далеко не на всё cRF, поэтому по форме cRF далеко не всегда можно предсказать детекторные свойства самого нейрона.

Таким образом структура РП не всегда связана с детекторными свойствами нейронов, однако, несмотря на это, является чрезвычайно информативной характеристикой. Именно поэтому при изучении различных факторов, влияющих на работу V1, в первую очередь исследуется именно РП (Bear et. al., 1971; DeAngelis et. al., 1993a; Wörgötter et. al., 1998; Angelucci & Bressloff, 2006).

Динамика РП нейронов V1

Одной из особенностей РП зрительных нейронов является его способность к перестройке под влиянием различных внешних и внутренних факторов. Так, например, РП можно изменить в процессе онтогенетического развития: если при взрослении котёнок видел левым глазом только горизонтальные полосы, а правым — только вертикальные, то РП тех нейронов, которые получали зрительный сигнал от левого глаза, были вытянуты в горизонтальном направлении, а РП клеток, реагирующих на стимуляцию правого глаза — в вертикальном (Hirsch & Spinelli, 1970). Ось, вдоль которой вытянуто РП, перестраивалась при наклоне головы животного (Denney & Adorjani, 1972). При повышении уровня бодрствования кошки уменьшались размеры возбуждательной и

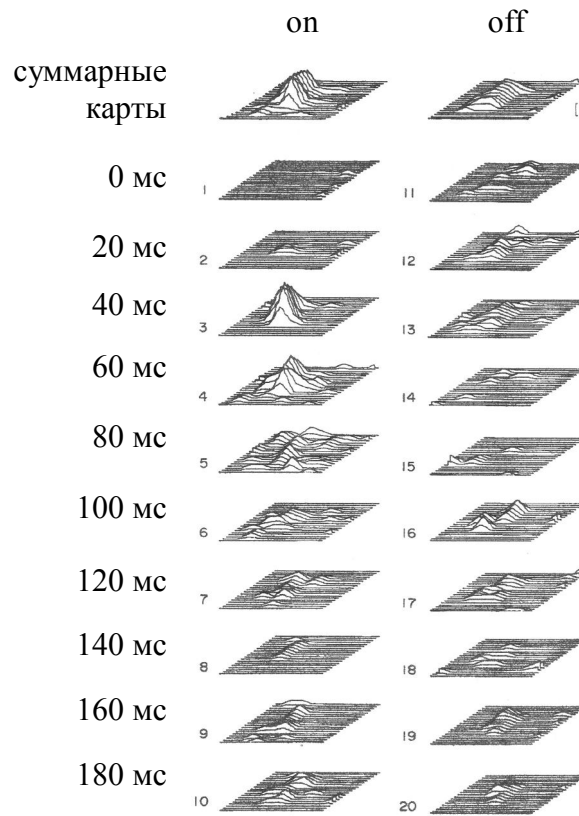


рис. 2.3. Пример динамики cRF нейрона (по данным Shevelev et. al., 1992). Две верхние карты соответствуют картам РП, полученным по критерию суммарного количества импульсов. Для построения остальных карт весь ответ разбивали на равные промежутки времени длительностью 20 мс (начала этих промежутков указаны слева), после чего по критерию количества импульсов за эти промежутки строили серию карт, характеризовавших последовательные изменения РП с течением времени.

Слева указан on-ответ, справа — off-ответ. По осям x, y — координаты в град., по оси z — среднее число импульсов, зарегистрированное в определённом локусе карты за 20 мс.

увеличивались размеры тормозной зоны (Verderevskaya & Shevelev, 1982). Аналогичные изменения происходили и при десинхронизации альфа-ритма ЭЭГ (Wörgötter et. al., 1998).

Кроме этого, если регистрировать РП одного и того же нейрона с интервалом в несколько минут или даже часов, то и в этом случае поля могут различаться, что свидетельствует об изменении РП даже при отсутствии внешних воздействий (Bear et. al., 1971).

Более того, изменения cRF, snRF и hsRF были зарегистрированы и за более короткий промежуток времени, равный десяткам и даже сотням миллисекунд.

Модификации cRF были описаны в работе (Shevelev et. al., 1992). Пример этих перестроек для отдельно взятого нейрона V1 представлен на рис. 2.3. РП других нейронов за время развития ответа изменяются аналогичным образом. Как правило, поле начинает

проявляться через 20-100 мс после начала предъявления стимула. Затем оно увеличивается в площади и весе, достигает своих максимальных размеров к 40-140 мс, после чего уменьшается вновь вплоть до полного исчезновения к 120-220 мс, сопровождающегося распадом на несколько фрагментированных частей. После этого вышеописанный процесс может повториться.

В отличие от cRF, snRF и hsRF имели явно противоположную динамику (Malone et. al., 2007 для snRF, Подвигин, 1979 для hsRF): за время развития ответа происходит систематическое уменьшение размеров snRF и hsRF, которое для snRF сопровождается уменьшением его пространственной частоты (Malone et. al., 2007). При этом у некоторых нейронов наблюдается систематическое смещение всех возбуждательных зон в определённом направлении (DeAngelis et. al., 1993a), что означает последовательную трансформацию одной конфигурации РП в другую.

Поскольку форма и размеры полей позволяют определить некоторые детекторные свойства нейронов V1, то мы можем предположить, что изменение характеристик РП в течение генерации ответа может также соответствовать изменению определённого набора этих свойств.

Динамика детекторных свойств нейронов V1

Изменения детекторных свойств, проходящих на протяжении десятков или сотен миллисекунд, свойственны многим сенсорным областям. Например, настройка нейронов первичной слуховой коры на звук определённого спектрального состава меняется за время развития ответа (Gaucher et. al., 2013). В зрительной коре, в зоне V2, нейроны которой выделяют контуры второго порядка (параболические решётки, углы, кресты и пр.), в разные времена, прошедшие после включения/выключения стимула, клетки настроены на различные типы контуров (Hedge & van Essen, 2004). Ганглиозные клетки сетчатки саламандры кодируют информацию об ориентации решётки не только общим

количеством спайков за всё время развития ответа, но и временем появления пачки импульсов (Gütig et. al., 2013). Информация о лицах или их признаках содержится не только в общем количестве нервных импульсов, генерируемых нейронами области IT обезьян, но и в том, каким образом изменяется частота появления спайков во времени (Optican, Richmond, 1987; Tovee et. al., 1993). Не являются исключением из этого правила и нейроны V1.

В ранние моменты времени (до 50 мс после предъявления стимула) эти клетки выделяют только локальные элементы изображения, находящиеся в пределах их РП. Однако, в более поздние периоды ответа (от 50 мс) пространственные границы анализируемой части изображения расширяются, и отдельный нейрон уже отвечает и на стимулы, расположенные вне его cRF (Poort et. al., 2012).

Что касается временных границ анализируемой информации, то здесь наблюдается обратная зависимость (Eriksson et. al., 2010): в более ранние моменты времени (около 80 мс после включения стимула) нейронный ответ содержит информацию как о текущем стимуле, так и о предыдущем, однако уже от 180 мс после предъявления изображения клетка передаёт сведения только о текущем стимуле.

Помимо этого, для детекторов решёток найдено систематическое изменение их оптимальной пространственной частоты (Frazor et. al., 2004) и предпочитаемой ориентации (ПО) на полоску (Shevelev et. al., 1993). Детекторы крестообразных фигур также меняют свою предпочитаемую ориентацию (Лазарева и др., 2003) и форму (Цуцкиридзе и др., 2003) на крест. Остановимся подробнее на динамических изменениях настройки на ориентацию полоски.

Существование динамики ПО было доказано не только путём проведения прямых экспериментов (Shevelev et. al., 1993; Лазарева и др., 2003), но и косвенно, путём вычисления и анализа информации об ориентации стимула, которая содержится в нейронном ответе (она регистрируется в экспериментах, предъявляется набор стимулов, у

которых все свойства, кроме их ориентации, совпадают); если взять промежуток времени 0-100 мс, то в нём будет заключена определённая последовательность спайков, содержащая сведения о тех или иных ориентациях. Однако, если это окно смещать на десятки миллисекунд, то в результате в нём будут заключены новые последовательности импульсов, которые будут содержать новую, отличающуюся информацию (Mulas et. al., 2013). Такое возможно только, если в различные моменты времени, через которые проходят границы «окна», нейрон отвечает на разные ориентации.

Рассмотрим количественные характеристики изменений ПО. Диапазон динамического сдвига составляет $54.2 \pm 2.8^\circ$, а его длительность — 63.6 ± 3.5 мс (Shevelev et. al., 1993). Только в 63% всех случаев имеет место достоверный систематический сдвиг оптимальной ориентации, а в остальных 37% этот сдвиг либо отсутствует, либо непостоянен. Такой сдвиг мог происходить либо только в одном направлении (40%), либо сначала в одном направлении, а после чего в противоположном (40%), либо сначала происходить в одном направлении, а затем и вовсе прекращаться (Лазарева и др., 2003).

Взаимосвязь динамики РП и детекторных свойств нейронов V1

В некоторых случаях изменение формы и размеров РП, проходящих за время развития ответа, может соответствовать изменению соответствующих детекторных свойств нейрона. Так например, направление сдвига пространственной частоты snRF (Malone et. al., 2007) совпадает с направлением изменений его предпочитаемой пространственной частоты (Frazor et. al., 2004), а направление смещения возбуждительных зон в процессе изменения пространственной фазы snRF — с направлением дирекциональной избирательности нейрона (DeAngelis et. al., 1993a). Кроме этого, обнаруженное в процессе развития ответа обострение ориентационной селективности (Ringach et. al., 1997) вполне можно объяснить, приняв во внимание сужение возбуждительных зон как у snRF (Malone et. al., 2007), так и у hsRF (Подвигин, 1979).

Однако, сложнее обстоит дело с изменением *предпочитаемой ориентации* (ПО). В работе (Veit et. al., 2013) было показано, что ось snRF не совпадает с ПО нейрона. Исследования по динамике snRF (DeAngelis et. al., 1993a; Malone et. al., 2007) не показали значительного сдвига оси, вдоль которой вытянуто РП. Это означает, что по изменениям snRF невозможно судить о сдвигах ПО нейрона.

Что касается cRF, то в работе (Салтыков и др., 1999) было вычислено, какими свойствами должна обладать динамика РП, чтобы по такому полю можно было бы судить об изменениях ПО. Авторы работы показали, что сдвиги ПО возможны лишь при движении тормозной зоны относительно возбуждательной. Из этого следует, что если бы имелась взаимосвязь динамики cRF и ПО, то блокада торможения должна была бы эту взаимосвязь сохранять. Однако, это предположение подтвердилось только в 41.6% случаев (Shevelev et. al., 1998a), из чего следует, что далеко не всегда из перестроек cRF во времени вытекают изменения оптимальной ориентации нейрона.

Таким образом, как и в случае с рецептивными полями, рассчитанными по критерию общего числа импульсов, изменения формы и размеров РП за время развития ответа также помогают определить изменения детекторных свойств нейрона, но не всегда. Таким образом, исследование динамики РП иногда потенциально может служить связующим звеном, с помощью которого можно определить роль, которую выполняют те или иные корковые механизмы в формировании динамики ПО. Однако, для этого необходимо подробно рассмотреть механизмы, лежащие в основе формирования РП и его динамики.

2.4. Механизмы, лежащие в основе формирования ориентационной настройки нейронов первичной зрительной коры

Нейронные связи в V1

По имеющимся в литературе данным (Chapula & Werner, 2004), все нейронные связи в первичной зрительной коре можно классифицировать на две большие группы:

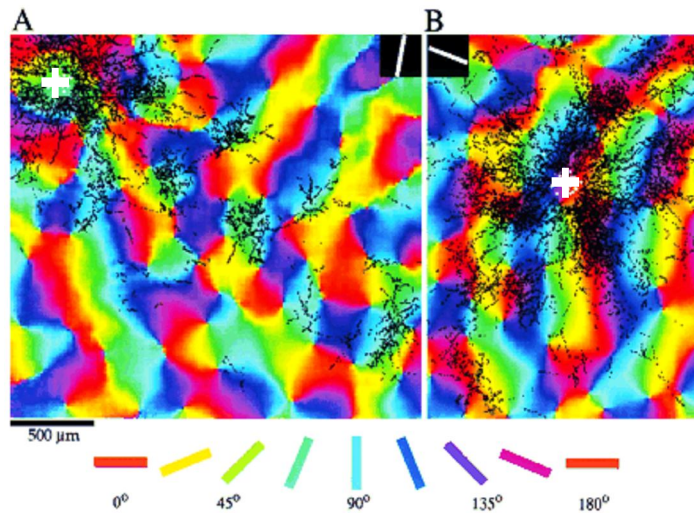


рис. 2.4. Локализация горизонтальных связей V1 древесной землеройки (тупаи; по данным Bosking et. al., 1997). (A) — горизонтальные связи нейронов, настроенных на ориентацию 75° , (B) — горизонтальные связи нейронов, настроенных на ориентацию 165° . Белые кресты означают места, где расположены тела нейронов, чёрные крестики — их синаптические бутоны.

горизонтальные и вертикальные.

1. Горизонтальные связи. Их детальный анализ и классификация приведены в работе (Bosking et. al., 1997). Они подразделяются на три типа (см. рис. 2.4).

а) *Связи ближнего радиуса* (до 500 мкм) могут быть как возбуждающими, так и тормозными. Они ориентационно неспецифичны и изотропны. Однако, поскольку радиус их действия меньше размера ориентационной колонки, то они связывают нейроны, расположенные в центрах ориентационных гиперколонок (ЦОГ) со всеми ориентационными колонками, а клетки, расположенные в самой колонке — только с ЦОГ и соседними ориентационными модулями, где расположены нейроны с близкими детекторными свойствами.

б) *Изотропные связи дальнего радиуса* (500-1000 мкм) образованы только пирамидными нейронами слоя 2/3, а значит, являются исключительно возбуждающими. Они растянуты по всем направлениям V1, однако при этом связывают между собой только клетки, расположенные в колонках с такой же предпочитаемой ориентацией, что и исследуемый нейрон.

в) *Анизотропные связи дальнего радиуса* (1000-3700 мкм) обладают практически теми

же свойствами, что и изотропные дальнего радиуса, однако, в отличие последних, они вытянуты вдоль линии направления предпочитаемой ориентации нейрона (рис. 2.4).

Горизонтальные связи в V1 играют разнообразную роль: они участвуют в формировании РП (Angelucci & Bressloff, 2006), приводят к обострению изначально слабой ориентационной настройки нейрона (Volgushev et. al., 2000). Возможно, за счёт них происходит растормаживание (Лазарева и др., 2001), которое обеспечивает чувствительность нейронов V1 к крестообразным фигурам. Кроме того, благодаря этим связям образуются ответы нейронов с определёнными латентностями и временами достижения пиков (Schummers et. al., 2007; Wilson & Cowan, 1972). За счёт них возникают определённые нелинейные эффекты, такие, как изоориентационное и кросс-ориентационное подавление (Chapula & Werner, 2004).

2. Вертикальные связи. Схема их организации приведена на рис. 2.5. Как видно из рисунка, существуют два канала, по которым V1 воспринимает и видоизменяет информацию (Chapula & Werner, 2004). Первый канал начинается от парвоцеллюлярных клеток ЛКТ и даёт начало вентральному зрительному пути, а второй — от магноцеллюлярных клеток и даёт начало дорсальному пути. Оба потока объединяются в инфрагранулярном и в супрагранулярном слоях V1. Вертикальные взаимодействия бывают модулирующими и управляющими (Alonso, 2002). Управляющие связи имеются только между слоями 4C → 4A, B, 4A, B → 2/3, 2/3 → 5/6 и 4 → 5/6, и они обеспечивают распространение зрительной информации из слоя 4C во все остальные слои. Все другие связи являются модулирующими, и их активация не может приводить к возникновению нейронного ответа, однако они сами способны оказывать усиливающее воздействие на уже возникшую реакцию клеток.

Благодаря наличию вертикальных связей происходит не только распространение зрительного сигнала и передача информации между слоями, но также и формирование и распространение обратного сигнала как по V1 (Alonso, 2002) из V1 в ЛКТ

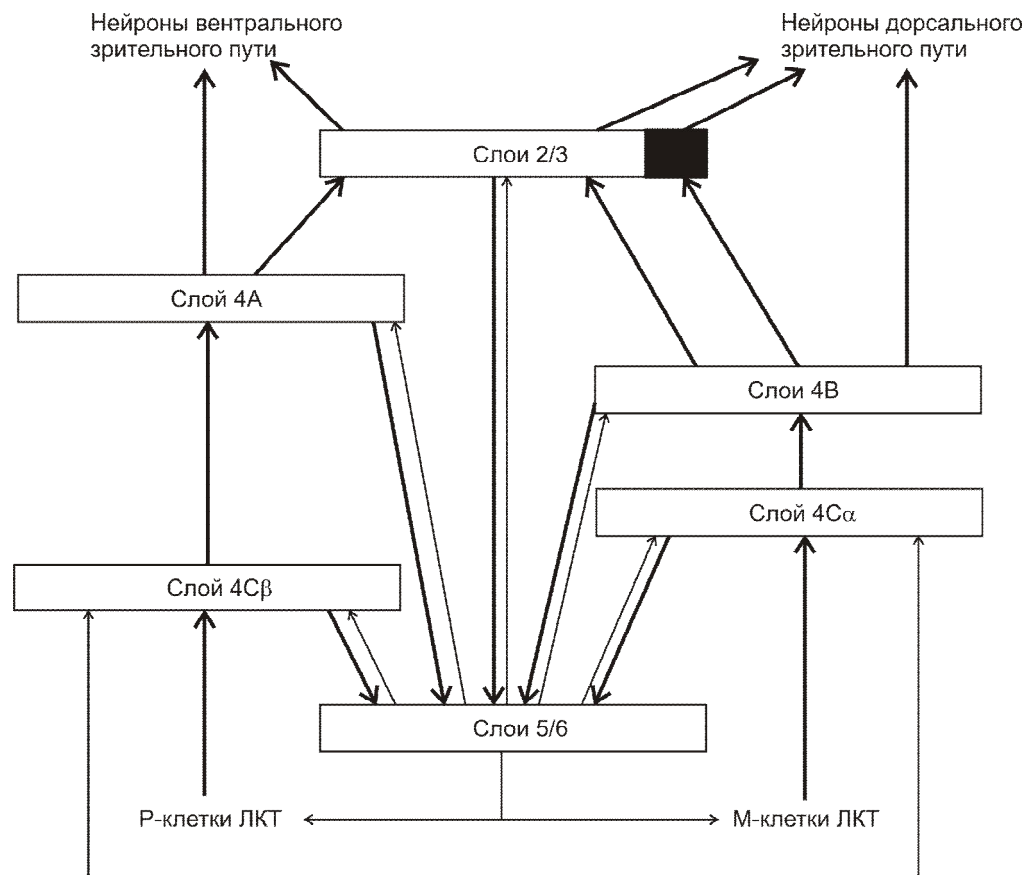


рис. 2.5. Вертикальные, прямые афферентные, прямые и обратные эфферентные связи в V1 (по данным Шевелёв, 2010; Sherman & McGuillery, 2009; Chapula & Werner, 2004; Douglas & Martin, 2004; Alonso, 2002). Различные слои V1 отмечены прямоугольниками, возбуждательные связи отмечены стрелочками, тормозные и обратные связи от вышестоящих областей не указаны. Чёрным прямоугольником показаны цитохром-оксидазные бляшки. Управляющие связи отмечены толстыми стрелками, а модулирующие — тонкими.

(Sherman & McGuillery, 2009). Эти связи ответственны за реверберацию возбуждения в V1, которая позволяет формировать ответ нейрона на стимул даже после исчезновения изображения из поля зрения (Maier et. al., 2011). Кроме того, вертикальные связи из слоёв 5/6 имеют большой радиус дивергенции (Chapula & Werner, 2004), что способствует неспецифическому распространению возбуждения в горизонтальном направлении.

Механизмы формирования рецептивных полей

В соответствии со схемой, приведённой в работах (Roelfsema et. al., 2002; Angelucci & Bressloff, 2006), разным типам РП соответствуют различные механизмы

формирования: в возникновении cRF и snRF участвуют, главным образом, афферентные возбуждательные связи от ЛКТ и локальное корковое торможение. Горизонтальные взаимодействия участвуют в формировании hsRF и lsRF, а уже обратные связи от экстрастриарных областей приводят к формированию nRF. Рассмотрим генерацию каждого из этих РП подробнее.

В работе (Hubel & Wiesel, 1962) было предложено, что вытянутая форма cRF и snRF простых клеток обусловлена особым расположением входов от ЛКТ: с простой клеткой связаны только нейроны с одинаковой ориентацией, центры РП которых упорядочены в ряд, друг за другом. Эта гипотеза была впоследствии подтверждена в работе (Reid & Alonso, 1995), где было показано, что нейрон ЛКТ только тогда связан с клеткой в V1, когда центр РП клетки ЛКТ находится на оси, вдоль которой вытянуто snRF нейрона V1. Согласно данным (Alonso, 2002), вертикальные связи не играют значительную роль в формировании snRF простых нейронов.

cRF и snRF сложных нейронов формируются за счёт конвергенции возбуждательных входов от простых клеток, у которых РП вытянуты в одну и ту же сторону (Louis & David, 2011). Такая конвергенция обеспечивает инвариантность ответов сложных клеток относительно положения полосы.

Локальные связи в V1 выполняют важную роль в возникновении таких свойств snRF, как антагонизм on-/off-зон для простых нейронов (Шевелёв, 1984; Hirsch et. al., 1998), влияние на РП контраста стимула (Carandini & Ferster, 1997), а также уровня световой адаптации (Duffy & Hubel, 2007). Согласно теоретическим (Schummers et. al., 2007) и модельным (Stimberg et. al., 2009) исследованиям, указанные эффекты возможны только при определённом соотношении между вкладами возбуждения и торможения в локальные взаимодействия.

Горизонтальные связи дальнего радиуса, соединяя друг с другом клетки со схожими свойствами snRF, играют роль усилителя сигнала, стабилизируя при этом форму и

размеры самого поля (Alonso, 2002). В свою очередь, обратные связи от экстрастриарных областей обеспечивают влияние на snRF внимания, а также стимулов, предъявленных в nRF (Angelucci & Bressloff, 2006).

В отличие от snRF, cRF представляет собой суперпозицию РП различных компонент, каждое из которых даёт свой вклад в ответ (Chen et. al., 2007), причём одним из таких РП является snRF. Согласно гипотезе, предложенной в этой же работе, каждое из полей, входящих в состав cRF, представляет собой snRF, генерируемое соседним нейроном, а благодаря локальным возбудительным связям эта активность передаётся регистрируемой клетке, обеспечивая таким образом «перенос» snRF от одного нейрона к другому, и его «наложение» на snRF регистрируемого нейрона. Эти результаты подтверждаются в работе (Лазарева и др., 2008), где РП было разделено на две компоненты (основную и дополнительную возбуждающие зоны), которые по разному видоизменялись при дополнительном раздражении нейрона осциллирующей полоской.

hsRF имеет гораздо большие размеры, чем cRF. Считается (Angelucci et. al., 2002), что механизм его формирования совпадает с механизмом формирования cRF, при этом различие в размерах этих РП связано с действием такого фактора, как *ректификация* (rectification). Суть ректификации заключается в том, что нейрон генерирует импульсы только тогда, когда уровень его деполяризации, вызванный ответом на появление зрительного объекта превышает определённое пороговое значение. Именно благодаря ректификации в cRF входят только те участки зрительного поля, появление стимула в которых вызывает надпороговую реакцию. Для hsRF принцип включения тех или иных локусов в поле другой: создаваемое ими возбуждение должно влиять на уже генерирующуюся последовательность потенциалов действия, поэтому, одиночная стимуляция некоторых, наиболее удалённых локусов карты может не вызывать активации нейрона (при регистрации cRF), однако, сочетание активации этих локусов с одновременной активацией разрядного центра (случай hsRF) может приводить к реакции

нейрона. Это и обуславливает то, что размеры у hsRF больше, чем у cRF.

Отличие размеров lsRF от hsRF обусловлены действием локального торможения, порог которого, по всей видимости (Angelucci & Bressloff, 2006), больше порога локального возбуждения и афферентного возбуждения. Это означает, что стимулы достаточно низкого контраста способны активировать только локальное возбуждение, но не торможение, в то время как тестирование нейрона решёткой высокого контраста активирует и торможение, сужающее размеры РП.

Таким образом, мы увидели, что РП формируется при последовательном действии сначала афферентного возбуждения, затем горизонтальных взаимодействий, и уже после этого принимает окончательные форму и размеры в процессе ректификации.

Механизмы формирования ориентационной настройки

Как было показано ранее, наличие ориентационной настройки нейронов V1 с простыми РП можно объяснить, анализируя конфигурацию возбуждательных и тормозных зон этих полей. Это означает, что одни и те же процессы обуславливают как формирование snRF и cRF, так и появление ориентационной настройки простых клеток. Это привело к появлению следующей гипотезы относительно возникновения ориентационной настройки (Volgushev et. al., 2000): особое расположение возбуждательных и тормозных входов от ЛКТ (по линейке, ряд в ряд) формирует слабую настройку нейрона, которая затем усиливается благодаря действию возбуждательных и тормозных связей, а также наличию нелинейного проведения мембранного потенциала по дендритам. После ректификации ориентационная настройка обостряется ещё больше. Рассмотрим дополнительные экспериментальные факты, которые подтверждают эту гипотезу.

О влиянии внутрикорковых горизонтальных связей на ширину настройки указывает то, что в начальные моменты времени нейроны V1 обладают сравнительно широкой селективностью, которая затем обостряется по мере развития ответа (Ringach et. al., 1997).

Это связано с тем, что афферентные связи, формирующие первоначальную, слабую настройку, активируются сразу же, как только нейроны ЛКТ генерируют реакцию клетки, в то время как внутрикорковые связи, улучшающие селективность, вовлекаются в формирование реакции нейрона значительно позже.

Кроме того, было показано, что ширина ориентационной настройки зависит от размера стимула (Xing et. al., 2005): чем больше диаметр тестирующей синусоидальной решётки, тем эта ширина уже. Это объясняется тем, что чем больше размеры стимула, тем больше вовлекается горизонтальных связей в формирование ориентационной настройки, а значит, тем острее и сама настройка.

В центрах ориентационной гиперколонки (ЦОГ) настройка немного хуже из-за того, что нейроны этих центров получают возбуждение и торможение от клеток, соответствующих всем ориентациям, а нейроны, расположенные в колонке — только от клеток с близлежащими оптимальными ориентациями (Kang et. al., 2003).

Сравнение ориентационной настройки нейронов по критерию потенциалов действия и постсинаптических потенциалов (Pei et. al., 1994) также показало, что для постсинаптических потенциалов она хуже, что также подтверждает участие механизмов ректификации в формирование ориентационной селективности.

В работах (Schummers et. al., 2007; Чижов, 2010) предложена модель, которая позволила воспроизвести все вышеописанные свойства ориентационной настройки. Она, по сути дополняет схему М. Волгушева (Volgushev et. al., 2000), позволяя делать количественные предсказания.

Нейрофизиологические корреляты динамики детекторных свойств

Механизм, с помощью которого формируется динамика ПО, остаётся до конца неисследованным. В этом разделе приведены различные факторы, которые могут влиять на динамику ПО.

1) *Воспроизведение динамики ПО различными биофизическими моделями.* Модель работы ЦОГ (Schummers et. al., 2007) не позволяет описать значительное смещение ПО за время развития ответа, обнаруженное в исследованиях (Лазарева и др., 1986; Shevelev et. al., 1993; Shevelev et. al., 1998a; Лазарева и др., 2003) и косвенно подтверждённое данными (Mulas et. al., 2013). Это расхождение может быть обусловлено тем, что динамические сдвиги ПО являются следствием таких механизмов, которые в этой модели не учитывались. Однако, многослойная модель работы V1, ЛКТ и ретикулярного ядра таламуса (Basalyga et. al., 2013) позволяла воспроизводить частотный код зрительного стимула. По всей видимости, эта модель также может воспроизводить и динамику ПО. Это позволяет предположить, что в возникновении перестроек ПО за время развития ответа существенную роль могут играть только те механизмы, которые были учтены в этой многослойной модели, однако не были учтены в модели работы ЦОГ. Ими являются: вертикальные связи в V1, обратная кортико-таламическая связь, взаимодействия с ретикулярным ядром таламуса, а также внутрикорковые горизонтальные связи дальнего радиуса действия.

2) *Участие торможения в формировании динамики ПО.* В работе (Shevelev et. al., 1998a) было обнаружено, что при полном блокировании бикуккулином ГАВАВ-рецепторов в области, непосредственно примыкающей к регистрируемому нейрону в V1, в 57.4% случаев происходило увеличение диапазона сдвига диапазона ПО, а в 42.6% - его уменьшение. Это означает, что в возникновении этих сдвигов участвует локальное торможение, однако, кроме него, существенную роль играют и другие механизмы.

3) *Связь динамики РП и смещений ПО.* Этот вопрос подробно рассмотрен в разделе 2.3. Исследования, проведённые в работе (Салтыков и др., 1999) только подтвердили необходимость динамики тормозных зон для осуществления изменений ПО у части нейронов.

Таким образом, исследование свойств РП, влияния различных факторов (например, локального торможения, расположения нейрона в функциональных модулях и пр.) на динамику ПО, а также свойств нейронных ответов может служить ключом к пониманию того, как формируются динамические сдвиги ПО.

2.5. Связь динамических модификаций ориентационной настройки нейронов и кодирования информации в первичной зрительной коре

В этом разделе мы рассмотрим роль, которую потенциально могут играть изменения ПО в работе зрительной системы.

Ответы нейронов первичной зрительной коры и кодирование информации

Напомним, что согласно гипотезе кодирования признаков изображения, роль V1 заключается в формировании нейронного кода, обладающего определёнными свойствами. Выясним, насколько эта гипотеза применима для описания ответов области V1. Для этого определим сначала, удовлетворяют ли нейроны V1 определёнными свойствами, которые позволяют их рассматривать как код (то есть, свойствами *однозначности, стабильности, независимости* и *значимости*; см. раздел 2.1). В работах (Shevelev et. al., 1993; Dragoi et. al., 2001; Wiener et. al., 2001; Leopold, 2012) приведены данные, которые позволяют ответить на этот вопрос утвердительно.

О *стабильности* нейронных реакций свидетельствуют данные, полученные в работах (Shevelev et. al., 1993; Dragoi et. al., 2001), а именно: способность нервных клеток V1 избирательно реагировать на определённые ориентации стимула не зависит ни от типа анестезии, ни от времени, когда была зарегистрирована нейронная активность (Shevelev et. al., 1993), ни от процессов адаптации нервных клеток (Dragoi et. al., 2001).

Независимость ответов подтверждается в работе (Wiener et. al., 2001), в которой в нескольких независимых сериях опытов было оценено количество импульсов, сведения о которых потенциально могут передаваться в вышележащие области. Оказалось, что такие

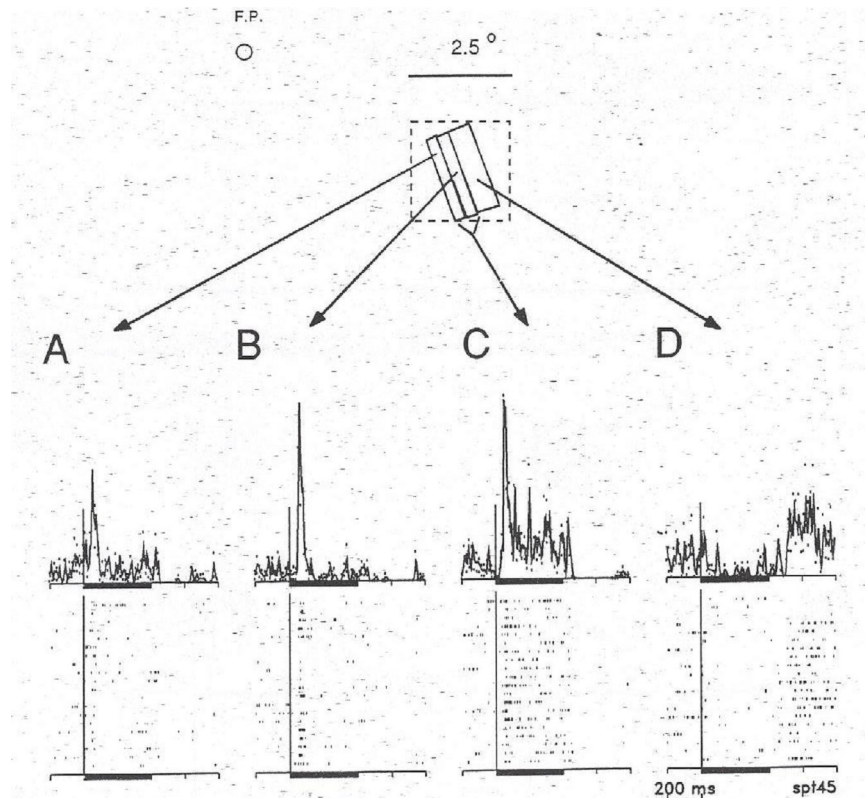


рис. 2.6. Ответ нейрона V1 на полоски, находящиеся на разном расстоянии от центра РП нейрона (по данным Richmond et. al., 1990). А, В, С, D соответствуют разным положениям стимула в РП. На нижних рисунках в виде коротких полосок изображены нервные импульсы. Ответы нейрона на серию предъявлений изображены друг под другом. На верхних рисунках по оси ординат — частота импульсации нейрона в Гц. На обоих рисунках по оси абсцисс — время в мс, вертикальная черта на верхних рисунках соответствует включению стимула, её высота соответствует частоте импульсации 100 Гц. оценки, полученные в разных сериях опытов, совпадали друг с другом.

И, наконец, о *значимости* ответов в V1 говорят опыты по хирургическому удалению этой области (Leopold, 2012): если после такой абляции испытуемые и способны решать определённые пространственные задачи, то формирование осознанного образа того или иного объекта невозможно. Это значит, что работа нейронов V1 играет ключевую роль в обработке зрительной информации.

Однако, несмотря на то, что ответы отдельных клеток в V1 обладают всеми тремя вышеупомянутыми свойствами, свойство однозначности для них не выполняется. Это можно понять, посмотрев на нижнюю часть рис. 2.6 («спайки»), на которой изображены реакции нейрона на различные положения полоски. Каждая строчка любого графика соответствует ответу на определённое предъявление того или иного стимула. Как видно

из рисунка, реакции клеток в разные моменты времени различаются, даже, если предъявляется один и тот же стимул. Такая вариабельность изучалась во многих работах (напр., Gur & Snodderly, 2006), в которых было обнаружено, что ей подвержены ответы всех корковых нейронов без исключения.

Таким образом, для реакции отдельного нейрона в V1 нельзя применять понятие кодирования, а значит, и концепцию Д. Марра (Marq, 1982). Однако, представляется перспективным применить эту концепцию, если в качестве носителей кода рассматривать не ответы одной клетки, а реакцию целых групп нейронов на появление объекта. В связи с этим целесообразно обратиться к другой теории — концепции *нейронных пулов* (Haefner et. al., 2013), более известной в отечественной литературе как концепция *нейронных модулей*. Согласно этой концепции, нейроны в любой сенсорной области группируются в так называемые пулы — наборы нервных клеток, отвечающих на одни и те же зрительные стимулы сходным образом. Вышележащие области или другие нейроны могут при этом гипотетически воспринимать активность не отдельных клеток из модуля, а суммарную активность всего пула, тем самым усредняя ответ такой нейронной группы. Это означает, что в кодировании будет участвовать усреднённый ответ всего пула, а не реакции отдельных его составляющих. Рассмотрим, может ли код такого рода существовать. Поскольку «члены» всего пула отвечают на стимул одинаково, то усреднение ответов отдельных клеток по ансамблю будет сходно с усреднением по всем предъявлениям, и оно, безусловно, будет обладать *однозначностью*. Кроме того, оно также будет обладать всеми свойствами, которыми обладает ответ каждой клетки из пула: стабильностью, независимостью и значимостью. Таким образом, объединение нейронных реакций по всему модулю или по всем предъявлениям, возможно, обладает свойствами нейронного кода. Такой код называется *популяционным*.

Для дальнейшего развития идей о существовании нейронного кода и концепции внутреннего представления необходимо понять, какие стимулы кодируются областью V1,

как этот код организован и каковы механизмы перевода одних кодовых значений в другие.

Типы кодирования в первичной зрительной коре

Ответы нейронов, как правило, обладают различными свойствами, такими как латентность, длительность, общее число импульсов в ответе и др. Далеко не все эти свойства кодируют тот или иной стимул. Поэтому, для изучения кода необходимо выяснить, какие именно характеристики вызванной нейронной активности можно считать носителем этого самого кода, а какие — нет. По этому критерию различают четыре типа кода: кодирование количеством спайков, частотное, временное и фазовое кодирование (Rolls & Treves, 2011).

Кодирование количеством спайков (spike count code) изучалось в более ранних работах (напр., Hubel & Wiesel, 1962). В них для анализа обработки и передачи сенсорной информации рассматривалось только общее количество импульсов в ответе. Порядок их появления, изменение скорости возникновения, а также взаимосвязь с какими-либо ещё корковыми процессами при обсуждении вышеуказанных вопросов не учитывались.

Частотное кодирование (rate code) было открыто позднее. В работе (Richmond & Optican, 1990) оценивалось не только общее количество зарегистрированных импульсов, но и функция плотности спайков (spike density function; SDF), которая в каждый момент времени отражала, как меняется средняя скорость появления потенциалов действия, то есть, средняя частота импульсации нейрона (усреднение производилось по всем предъявлениям одного и того же стимула).

Авторами работы были построены SDF для различных зрительных стимулов: полосок, решёток и шахматных паттернов. Оказалось, что ответ на каждый стимул характеризовался своей уникальной и неповторимой формой (пример различных SDF приведён в верхней части рис. 2.6, «частота импульсации»). Даже из визуального анализа

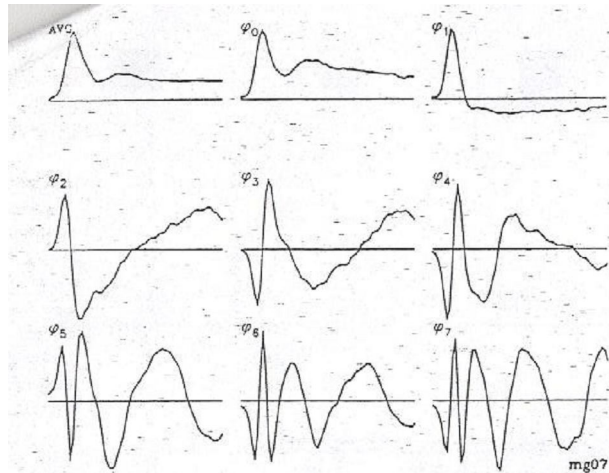


рис. 2.7. Главные компоненты, полученные для отдельного нейрона V1 (по данным Richmond, Optican, 1990). AVG — нормированное усреднение ответа нейрона V1 по всем стимулам, $\varphi_0 - \varphi_7$ главные компоненты. По оси абсцисс — время в мс, по оси ординат — безразмерная величина.

этих кривых было видно, что стимул влияет не только на общее количество импульсов в ответе, но также и на форму SDF, то есть на способ изменения скорости появления спайков. Для того, чтобы понять, может ли форма этой функции участвовать в кодировании информации, был применён метод главных компонент, суть которого заключалась в следующем. SDF, соответствующие различным стимулам, искусственно разделялись на несколько различных «слагаемых», которые называются главными компонентами. Разделение производилось так, что вклад каждой последующей составляющей был меньше и меньше. Кроме того, с увеличением количества компонент уменьшался процент дисперсии исходных SDF, который не мог быть ими описан. Временные формы этих составляющих (рис. 2.7) не зависели от того, какой стимул был предъявлен, однако, их вклады в формирование ответа (какой процент от мощности ответа составляет та или иная компонента) для каждого стимула различались. Эти вклады выражались весовыми коэффициентами, и в них содержались все сведения о характеристиках стимула, которые можно было бы извлечь из нейронной реакции.

Для того, чтобы определить, сколько информации содержится в том или ином коэффициенте, была вычислена такая величина, как количество информации. Она

представляет собой количественную оценку того, сколько в среднем разных стимулов может быть представлено в таком коде, и выражается в битах. Её минимальное значение составляет 0 бит, что характеризует полную неспособность того или иного кода содержать информацию о стимуле. Один бит показывает, что в ответе может в среднем быть закодировано два стимула.

Римчонд и Оптикан (Richmond & Optican, 1990) оценили количество информации, содержащееся в каждой компоненте отдельно. Оказалось, что чем больше номер той или иной составляющей, тем меньше в ней содержится «новой информации», то есть, той, которая в более ранних компонентах не содержалась. Кроме того, все компоненты, начиная с шестой, перестают нести в себе «новую» информацию о стимуле, а их вклад в ответы для любых изображений не такой большой. Таким образом, вся полнота сведений об объекте, содержащаяся в изменениях частоты появления спайков, отражается только в первых пяти составляющих. В них содержится информация, которая в два раза превышает количество информации, передаваемой посредством кодирования количеством спайков, что подтверждает возможное участие временных изменений частоты появления спайков в кодировании информации и предполагает наличие частотного кода.

Для временного кода (temporal code) основным носителем информации являются межспайковые временные интервалы (Reich et. al., 2000). Для изучения этого кода все спайки были разделены по трём группам. В первую группу вошли только те импульсы, интервал между которыми был большой. Во вторую группу — те, у которых он имел средние значения, и, наконец, в третью группу — потенциалы действия с самым маленьким интервалом. Для того, чтобы показать, может ли распределение спайков по этим группам кодировать информацию о стимуле, применялась такая же методика, которая была осуществлена для частотного кодирования. Было вычислено количество информации, содержащееся в общем числе спайков и количество информации, содержащееся в каждой группе в отдельности. Эти величины достоверно отличались друг

от друга: распределение спайков по группам содержало в себе дополнительную информацию о стимуле. Из этого и был сделан вывод о том, что межспайковый интервал также гипотетически может играть роль в передаче сведений о зрительном объекте.

У фазового кода (phase code; Montemurro et. al., 2008) носителем информации является точное положение нервных импульсов относительно некоторых ритмических процессов коры, выявляемых при помощи LFP (local field potentials, локальные полевые потенциалы). Эти колебания в данном случае называются несущим ритмом. Изучение такого кода велось аналогичными методами, что и изучение частотного и временного кодов: все нервные импульсы были разделены на четыре поддиапазона, и критерием разделения было значение фазы несущего ритма в момент появления потенциала действия. Оказалось, что если в качестве несущего ритма рассматривать дельта- или тета-ритмы, то количество информации, содержащееся во всех четырёх группах, будет достоверно выше количества информации, передаваемого при помощи кодирования числом спайков. Однако такое различие отсутствует, если в качестве несущих осцилляций рассматривать альфа-, бета- или гамма-колебания. Это позволяет прийти к выводу, что соотношение между появлением нервных импульсов и фазой несущего ритма тоже может участвовать в кодировании свойств зрительного объекта.

Эти коды могут «пересекаться» друг с другом, то есть, одни и те же признаки изображения могут кодироваться при помощи различных типов кодирования. Например, если одни потенциалы действия появляются независимо от других, то временной код может совпадать с частотным, а если несущий ритм синхронизирован с моментом включения или выключения стимула, то также будут совпадать друг с другом частотный и фазовый коды.

Динамика предпочитаемой ориентации как способ организации частотного кода

Избирательное выделение нейронами V1 одной и той же ориентации стимула — это

простейший пример *кодирования количеством спайков*. С помощью такого кода можно передать только сам факт наличия определённой ориентации стимула, а это неэффективно. Для того чтобы повысить информационную ёмкость отдельного нейрона, необходимо использовать другие, более эффективные методы кодирования (Gershon et. al., 1998). Динамические изменения ПО могут являться одним из способов организации частотного кода. Такой тип кодирования можно представить себе как *сканирование* определённого диапазона ориентаций (Шевелёв и Шараев, 1985; Лазарева и др., 1986). В нём ориентация того или иного стимула задаётся определённой точкой на оси времени, в которой она совпадает с предпочитаемой ориентацией (ПО) нейрона. Характерной особенностью этой точки является то, что в ней реакция нейрона на стимул максимальна. Однако, для осуществления кодирования по такой схеме обнаруженная динамика ПО должна обладать свойствами однозначности, стабильности, независимости и значимости (раздел 2.1). Рассмотрим эти свойства по-подробнее.

Как было показано в работе (Shevelev et. al., 1993), такие перестройки обладали свойством *стабильности*: за время от 15 минут до 3 часов они не претерпевали каких-либо изменений, а в 55% случаев изменение уровня анестезии не влияет на динамику ПО. Кроме того, авторы работы показали, что они также обладали свойством *независимости*: при различных контрастах стимула сдвиги проходили сходным образом.

Однако *значимость* этого кода подробно не была исследована. Она во многом определяется работой вышележащих сенсорных областей. Более того, для того, чтобы указанный код можно было декодировать, необходимо наличие на оси времени определённой реперной точки, относительно которой и производится отсчёт той или иной предпочитаемой ориентации. Кроме того, для обеспечения надёжности такой привязки необходимо, чтобы существовала определённая группа нейронов, которая бы запускала различные «сканеры» в разные моменты времени, а также синхронизировала бы их друг с другом.

В работе (Шевелёв, 1984) было обнаружено, что для 13% всех клеток динамические сдвиги нехарактерны, эти нейроны были названы *таймерами*. Кроме того, эти клетки обладали более коротким латентным периодом и более высокой частотой импульсации. В соответствии с гипотезой (Шевелёв и Шараев, 1985), ответы именно таких клеток и могут играть роль реперных точек на оси времени, а также синхронизировать «сканеры», расположенные в различных ориентационных колонках. Для её подтверждения необходимо определить локализацию клеток со стабильной ПО в функциональных модулях V1, а также исследовать их взаимодействие с другими нейронами.

Отметим, что в случае подтверждения гипотезы о таймерах и сканерах динамические сдвиги ПО можно будет рассматривать как «посредник», который позволит не только установить способ организации частотного кода (rate code), но также описать и механизмы его формирования.

ГЛАВА 3. МЕТОДИКА

3.1. Общие сведения об эксперименте

Для выполнения целей и задач диссертационной работы были проведены три серии опытов, в которых осуществлялось отведение экстраклеточной активности отдельных нейронов первичной зрительной коры (V1) анестезированных кошек (*Felis domesticus*).

Первая серия опытов ставилась с целью качественно и количественно описать изменения возбуждаемых зон рецептивных полей (РП) нейронов за время развития ответа. Эксперимент проходил следующим образом: сначала тестировали РП нейрона, предъявляя маленькие пятна, вспыхивающие в разных участках зрительного поля. Такое картирование называлось классическим. После этого картирование повторяли, совмещая его с предъявлением полосы, осциллирующей в пределах разрядного центра РП асинхронно с тестовым стимулом. Это картирование называлось сочетанным. При таком подходе «нейронный шум», а значит и уровень активации клетки были выше, чем при классическом картировании. Данные обоих типов картирования обрабатывали как в процессе эксперимента, так и после него.

Вторая серия опытов 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). Ход эксперимента был следующим: после проведения операции вначале, используя метод оптического картирования по внутреннему сигналу, строили функциональные карты области V1, по которым определяли положение ориентационных колонок и ЦОГ. Затем либо в ЦОГ, либо в ориентационную колонку вводили микроэлектрод, с помощью которого регистрировали активность 2-4 нейронов одновременно. В ходе эксперимента вначале строили карты РП, по которым определяли центр РП каждой из одновременно регистрируемых клеток, после чего для каждого нейрона в отдельности определяли

ориентационную настройку, тестируя его полосками различных ориентаций, вспыхивающими в центре РП.

В третьей серии опытов исследовали взаимодействие между нейронами, находящимися в разных функциональных модулях V1 и его влияние на динамику ПО. Кроме того, на основе данных, полученных в третьей серии, анализировались характеристики нейронных ответов, а также взаимосвязь между их свойствами и динамикой ПО. Эта серия проходила по такому же сценарию, что и вторая, однако вместо одного микроэлектрода в V1 помещали два: один из них располагался в ЦОГ, а другой — в ориентационной колонке.

Число исследованных нейронов

Первая серия опытов была проведена на 22 кошках. У 47 нейронов зарегистрировано 108 on- или off- возбудительных зон РП при классическом картировании и 92 зоны — при сочетанном.

Вторая серия опытов была проведена на 14 животных. В этой серии удалось зарегистрировать 152 on- и off-ответа на полоски различных ориентаций у 84 нейронов первичной зрительной коры.

Третья серия опытов была проведена на трёх кошках. Было получено 95 on-/off-ответов у 49 нейронов области V1. Для корреляционного анализа использовалось 47 пар нейронных ответов.

В общей сложности эксперименты были проведены на 180 нейронах, зарегистрированных у 39 кошек.

Во всех трёх сериях в исследование были включены только те ответы, амплитуда которых превышала уровень фоновой активности более, чем на два стандартных отклонения.

Операция

Все три серии опыты были проведены на кошках стандартного веса (2.5-3.5 кг). Во время операции и в процессе эксперимента соблюдались правила директивы 86/603/ЕЕС. 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, разведенный в растворе Рингера с глюкозой, 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 °С). 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.

3.2. Оптическое картирование по внутреннему сигналу

Оптическое картирование, проводимое сразу же после операции, 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

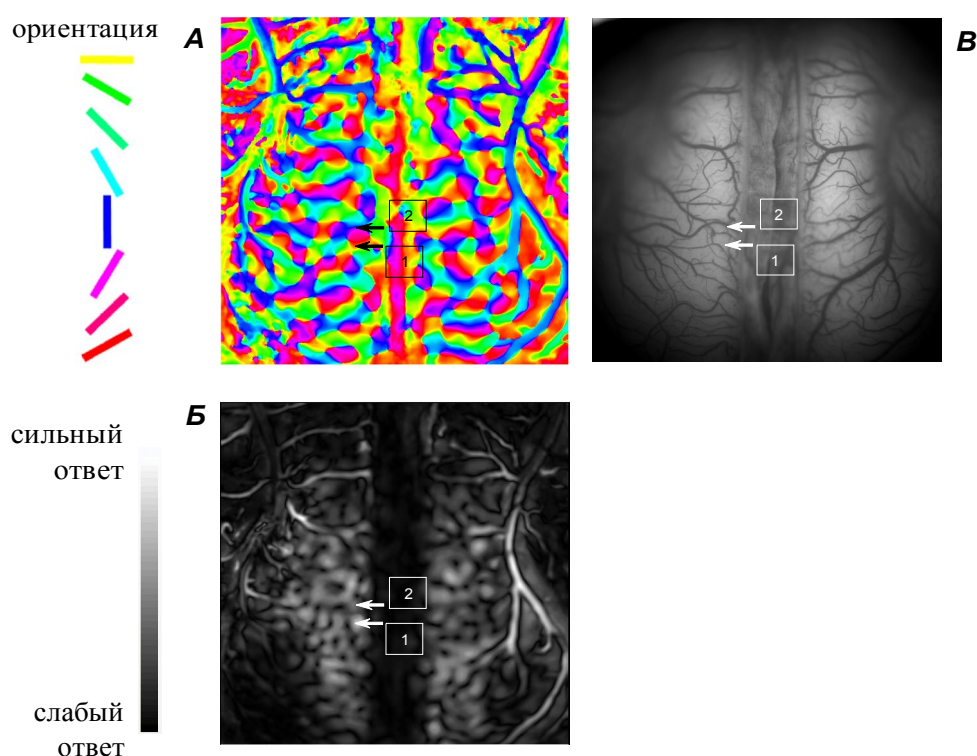


рис. 3.1. Пример функциональных карт V1. А — фазовая карта, Б — амплитудная карта, В — сосудистая карта. На А каждый цвет соответствует определённой ориентационной колонке. На Б более светлые области соответствуют большей активации коры. Стрелками обозначены зоны интереса. 1 — ЦОГ, 2 — ориентационная колонка

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 (рис. 3.1, А, Б, соответственно). 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 (см. рис. 3.1, Б-1). Полученные функциональные карты можно совмещать с картой сосудов коры (рис. 3.1, В) для погружения микроэлектрода в определённый функциональный модуль. Таким образом, при дальнейшей регистрации активности нейрона было ясно, находится ли он в ЦОГ или в ориентационной колонке.

3.3. Отведение экстраклеточной активности отдельных нейронов

Регистрацию активности одиночных нейронов проводили на установке, схема которой показана на рис. 3.2. Опыты проводили в специальной экспериментальной камере, служащей для минимизации влияния посторонних электромагнитных полей от сетевых приборов на регистрируемый сигнал.

Экстраклеточную активность нейронов регистрировали при помощи вольфрамового *микроэлектрода*, погружённого в V1. Диаметр его кончика составлял 3-5 мкм, а сопротивление — 3-5 МОм. Регистрируемый с помощью него биоэлектрический потенциал измерялся относительно *индифферентного электрода*, который закреплялся в кости черепа. С помощью микроэлектрода можно было вести запись активности 2-4

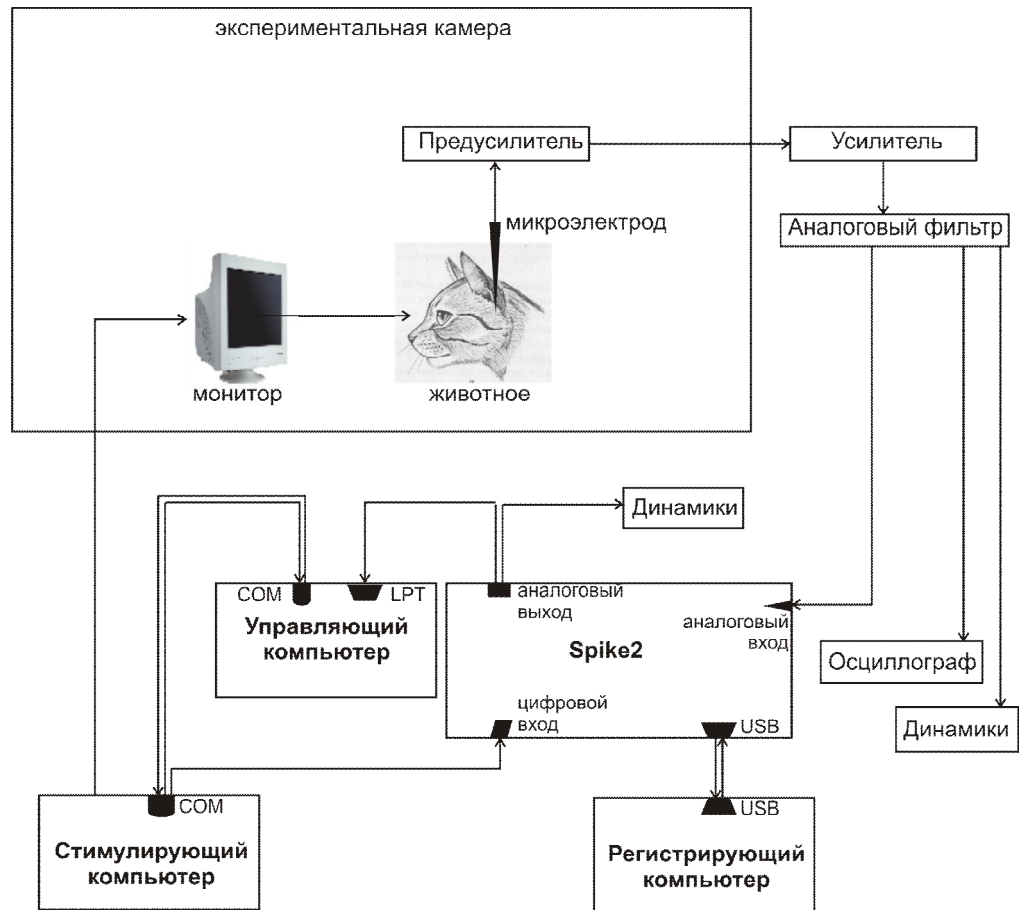


рис. 3.2. Схема экспериментальной установки. Стрелками показано направление распространения электрического сигнала или зрительного стимула. Приборы жизнеобеспечения животного, индифферентный электрод, силовые кабели и источники бесперебойного питания на схеме не указаны.

нейронов одновременно.

Сигнал от микроэлектрода поступал на *предусилитель* с коэффициентом усиления 10-100, входное сопротивление которого было много больше сопротивления микроэлектрода. Он имел небольшие габариты и практически не создавал наводку, что позволяло расположить его в непосредственной близости от животного. Такое расположение сокращало расстояние между микроэлектродом и предусилителем, а значит, уменьшало влияние наводки со стороны других приборов.

После предусилителя сигнал поступал на основной усилитель, где он увеличивался в 1000-2000 раз, что позволяло на выходе регистрировать потенциалы действия с амплитудой 100-200 мВ. Для того, чтобы минимизировать влияние теплового шума,

наводок, а также устранить составляющие биоэлектрического потенциала, обусловленные *локальными полевыми потенциалами* (local field potentials, LFP; Berens et. al., 2008), после усиления 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 (на рис. 3.2 не показан). После этих стадий обработки сигнал отображался на *осциллографе* и подавался на динамики для качественного анализа. Он содержал в своём составе потенциалы действия (спайки), генерируемые различными нейронами, высокочастотные составляющие LFP, а также компоненты небиологического происхождения — наводки и шум (van Drongelen, 2012).

Для количественного анализа этого сигнала он подавался на аналоговый вход *Spike2* (Cambridge Electronic Devices, Великобритания), где проводилось его аналогово-цифровое преобразование. Уже оцифрованный сигнал подавался на *регистрирующий компьютер*, где он записывался на жёсткий диск. Параллельно на этом компьютере шла обработка сигнала с целью выделения из зарегистрированной последовательности спайков, соответствующих одиночным нейронам. Такое выделение происходило в два этапа. На первом из них из исходного сигнала выделялись наиболее крупные спайки. На втором этапе все нервные импульсы разбивались на 2-4 группы, каждая из которых ассоциировалась с активностью какого-либо нейрона. Последний этап проходил следующим образом: вначале для каждой группы составлялся так называемый «шаблон спайков» (spike template), который представлял собой усреднение формы всех нервных импульсов, соответствующих этой клетке. После этого любой потенциал действия относился к той группе, к шаблону которой он лучше всего подходил.

Отделённые друг от друга последовательности спайков подавались на USB-порт устройства *Spike2*. Теперь уже это устройство осуществляло их цифро-аналоговое преобразование, после чего нервные импульсы направлялись на его четырёхканальный

аналоговый выход (каждый канал соответствовал определённому нейрону). После прохождения через Spike2 потенциалы действия поступали на *управляющий компьютер* через порт LPT, который в данном случае работал в режиме четырёхканального триггера. Он преобразовывал последовательность потенциалов действия в последовательность прямоугольных импульсов, которые вводились в управляющий компьютер, где проводилась их дальнейшая обработка: в процессе проведения эксперимента по ним строились карты рецептивных полей, постстимульные гистограммы и кривые ориентационной настройки.

В третьей серии опытов вместо одного микроэлектрода в V1 вводились два. Однако это не меняло принципы отведения экстраклеточной активности отдельных нейронов и схему работы экспериментальной установки, изображённую на рис. 3.2.

Зрительная стимуляция

Зрительные стимулы предъявлялись на мониторе, установленном в экспериментальной камере напротив животного (рис. 3.2). Они были белого цвета, предъявлялись на чёрном фоне, а их яркость составляла 57.3 кд/м². Фоновая освещённость поддерживалась на уровне 0.84 кд/м². Расстояние от монитора до животного было подобрано равным 57 см (при таком расстоянии 1 град. соответствовал 1 см на экране). Они предъявлялись с интервалом 2000 мс, а длительность одного предъявления составляла 400 мс.

Стимулы формировались и подавались на экран при помощи *стимулирующего компьютера* (рис. 3.2). Кроме этого, в начале каждого предъявления на управляющий компьютер и цифровой вход Spike2 подавалась логическая единица, а в конце — логический нуль. Такой сигнал называется *меткой стимула*. Кроме метки на СОМ-порт управляющего компьютера посылалась информация о том, какой именно стимул был предъявлен.

Spike2 осуществлял передачу метки стимула на регистрирующий компьютер через USB-порт. В свою очередь, регистрирующий компьютер одновременно принимал нейронный сигнал и метку стимула и одновременно записывал их на жёсткий диск. Это обеспечивало синхронизацию времени появления нейронного ответа и времени включения или выключения зрительного объекта на мониторе.

Форма и порядок предъявления зрительных стимулов зависели от конкретной серии опытов.

Для всех трёх серий опытов в начале проводили классическое картирование, которое состояло в следующем: сначала вручную определяли локализацию разрядного центра в поле зрения. Затем центр стимулирующего дисплея совмещали с центром РП и проводили картирование по всему экрану монитора вспыхивающими световыми пятнами размером 1.5-2 град. По полученным картам определяли точное положение и размер «зоны интереса». В выбранном участке осуществляли детальное картирование РП световыми пятнами размером 0.5-0.75 град., вспыхивающими в случайном порядке 5-10 раз в матрице 10x10 точек.

В процессе картирования для каждого нейрона анализировалась последовательность спайков в интервале 400 мс после включения и выключения стимула. По этим последовательностям определялось, сколько спайков в среднем содержится в ответе на стимул, предъявленный в определённой точке РП нейрона. Это позволяло строить карты РП в процессе эксперимента. По этим картам определяли центр РП каждого из выделяемых нейронов, который затем использовался для построения кривых его ориентационной настройки.

После проведения классического картирования во всех трёх сериях опытов определяли ориентационную настройку нейрона, для чего производили тестирование нейрона вспыхивающими полосками различных ориентаций. Их размеры составляли (6-8)x(0.2-0.3) град, а ориентация менялась случайно в пределах от 0° до 157.5° с шагом в

22.5°. Стимулы предъявляли строго в центре РП нейрона, который был определён в процессе классического картирования. Полоска одной и той же ориентации вспыхивала 20-30 раз.

Для каждого нейрона регистрировали последовательность спайков после включения и выключения стимула. Рассчитывали зависимость среднего количества нервных импульсов в ответе на полоску от её ориентации. По этим зависимостям в процессе эксперимента строили графики ориентационной настройки.

В первой серии опытов эти кривые использовались для определения *предпочитаемой ориентации нейрона*, что было необходимо для проведения следующего этапа эксперимента — сочетанного картирования РП. Во второй и третьей сериях опытов полученные в ходе эксперимента записи использовались для построения динамики ПО после экспериментов.

При сочетанном картировании РП предъявляли те же самые стимулы, что и при классическом, однако одновременно с предъявлением тестирующего стимула разрядный центр нейрона раздражали небольшой полоской размером (2-4)х0.4 град. и оптимальной ориентации,двигающейся в центре РП. Её предъявляли асинхронно относительно тестирующего стимула. Это делалось для получения карт РП при более высокой степени активации нейрона.

Данные сочетанного картирования обрабатывались также, как и данные классического картирования.

3.4. Анализ экспериментальных данных

Обработка экспериментальных данных, проведённая в процессе эксперимента, не позволяла получить достаточно точные и подробные результаты, поэтому после окончания любого опыта данные дополнительно обрабатывались более совершенными методами.

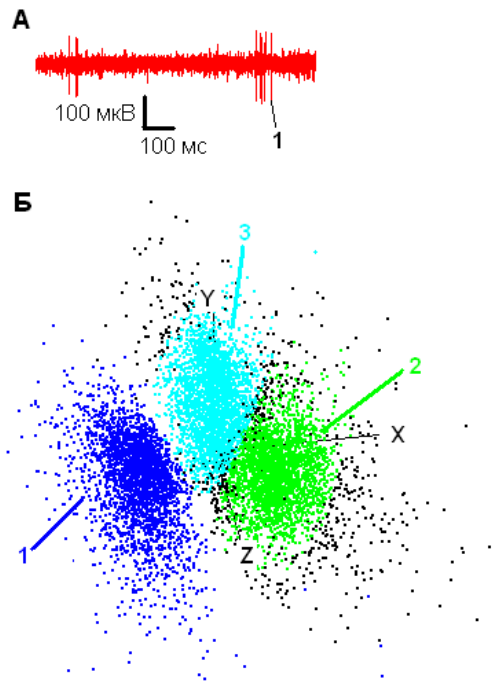


рис. 3.3. Выделение последовательностей спайков из исходной записи. А — пример исходной записи: по оси абсцисс — время, по оси ординат — напряжение, 1 — пример нервного импульса. Б — пример выделения главных компонент: по осям X,Y,Z — значения вкладов первой, второй и третьей главных компонент соответственно, каждая точка соответствует отдельному импульсу, синим, зелёным и голубым цветами отмечены спайки, принадлежащие конкретному нейрону, чёрным — импульсы ненейронного происхождения (помехи, наводки).

Выделение последовательностей спайков, генерируемых одиночными нейронами, из исходной записи

Во всех экспериментах, где осуществлялась одновременная регистрация активностинескольких нейронов, в первую очередь стояла задача выделить последовательности спайков, соответствующие этим клеткам, из исходного сигнала. Это выделение производилось и в процессе эксперимента, однако после его окончания оно корректировалось. При такой коррекции использовался алгоритм, отличный от применявшегося в ходе эксперимента, который работал медленнее, зато позволял получить более точные результаты.

Как и в случае разделения последовательностей спайков в процессе эксперимента, их выделение после опытов состояло из двух этапов: 1) *выделение* наиболее

высокоамплитудных потенциалов действия из исходной записи (рис. 3.3, А); 2) *классификация* нервных импульсов, то есть, разделение потенциалов действия на несколько различных групп, каждой из которых затем ставился в соответствие определённый нейрон (рис. 3.3, Б).

1) Выделение спайков проводилось путём поиска в исходной записи тех пиков (рис.3.3, А-1), величина которых превышала некоторый пороговый уровень, который задавался в диапазоне 30-90 мВ для каждой записи индивидуально. Из исходного сигнала вырезался участок, начинающийся за 0.2 мс до достижения пикового значения напряжения и кончающийся через 0.48-0.60 мс после него. Запись на этом участке и принималась за нервный импульс.

При этом возникает вопрос, что делать, если оба импульса надпороговой величины расположены в непосредственной близости друг от друга. Эти пики могут соответствовать как одному бифазному спайку, так и двум отдельным потенциалам действия. В этом случае считалось, что если расстояние между положениями вершин обеих пиков было меньше 0.48-0.60 мс, то они рассматривались как части одного и того же нервного импульса, а если больше — то как два различных спайка.

2) Классификацию нервных импульсов проводили при помощи метода главных компонент. Для этого формы всех спайков представлялись как взвешенная сумма трёх функций. Формы этих функций были одинаковыми для всех импульсов в нейронной записи, однако их вклады в конкретный потенциал действия были уникальны для каждого импульса, и это позволило задать форму спайка с помощью трёх чисел — вкладов этих трёх компонент. Каждый импульс можно было отобразить в виде точки в трёхмерном пространстве (рис. 3.3, Б), а все импульсы, генерируемые одним нейроном, образовывали трёхмерное облако в форме эллипсоида.

Все зарегистрированные импульсы представляли собой несколько таких облаков, каждое из которых соответствовало определённому нейрону (рис. 3.3, Б-1, 2, 3). Поэтому,

дальнейшая задача состояла в том, чтобы определить, какой спайк какому облаку принадлежит. Эта задача решалась при помощи кластерного анализа.

Обработка данных первой серии опытов

После проведения первой серии опытов обрабатывали данные классического и сочетанного картирования РП. Для этого вначале строили *суммарные карты* РП по критерию среднего числа импульсов за период 400 мс в *on*- и/или *off*-ответе.

После этого методом временных срезов (Шевелёв, 1984; Лазарева и др., 1986; Celebrini et. al., 1993) проводили построение изменений РП, проходящих за время развития ответа нейрона (динамики РП). Для этого всю последовательность спайков, зарегистрированную после предъявления стимула, разделяли на равные промежутки времени длительностью 10 или 20 мс. По числу импульсов на каждом временном интервале строили серию карт РП (срезов) в последовательные моменты времени. Это позволяло качественно описать эволюцию возбудительных зон за время развития ответа.

Был проведён количественный анализ *динамики возбудительных зон РП*. Для каждого среза оценивали такие параметры, как расстояние от центра возбудительной зоны на суммарной карте до её центра на срезе, а также площадь (количество всех активированных локусов карты) и вес (сумма ответов от всех активированных локусов карты) возбудительной зоны. Временные зависимости этих величин строили для каждой зоны индивидуально.

Поиск и анализ различных составляющих динамики РП состоял из нескольких этапов. Вначале для исходных зависимостей площади и веса РП было применено быстрое Фурье-преобразование, в результате чего была построена пространственная спектральная плотность (Power Spectrum Density, PSD). Анализ этой величины показал, что изменения возбудительной зоны содержит в своём составе две компоненты: низкочастотную и высокочастотную.

Для выделения низкочастотной составляющей к исходной зависимости был применён цифровой фильтр с конечной импульсной характеристикой (Finite Impulse Response, FIR; van Drongelen, 2012). Его полоса пропускания начиналась от 0 Гц и заканчивалась на частоте, при которой значение PSD было минимально. Порядок фильтра выбирался в диапазоне 20-60 и был достаточен для того, чтобы ширина его переходной полосы была незначительной. Для компенсации сдвига фаз, неизбежного при применении фильтра, сигнал после его применения сдвигался по времени до тех пор, пока не совпадут фазы исходного и отфильтрованного сигнала для частот, соответствующих полосе пропускания фильтра.

Для получения сведений о высокочастотных составляющих была рассчитана скорость изменения (производная) площади и веса в каждый момент времени методом численного дифференцирования. Эта величина содержала в себе информацию преимущественно о высокочастотной компоненте, поскольку низкочастотная составляющая имела малую скорость изменения и в производную вклад не вносила.

Для оценки частоты периодических колебаний, имевших место у высокочастотных составляющих, использовали следующую формулу:

$$P(f) = \ln \left[\max_{\varphi} \left\{ \int_0^T S(t) \sin(2\pi ft + \varphi) \right\} \right] \quad (3.1)$$

где $P(f)$ — вычисляемая функция, $S(t)$ — производная динамики площади или веса, T — длительность on или off-ответа.

$P(f)$ представляла собой аналог PSD и позволяла с хорошей временной точностью оценить спектральную плотность высокочастотной составляющей. Любой пик на этой зависимости, превышавший её среднее значение более, чем на два стандартных отклонения, соответствовал наличию периодических колебаний в производной изменений площади и веса, а значит, и в самих этих изменениях. По его положению можно было судить о частоте периодических колебаний динамики площади и веса возбудительных зон

РП.

Обработка данных второй серии опытов

После проведения второй серии опытов обрабатывались данные, полученные при тестировании нейрона полосками различных ориентаций.

Вначале вычисляли детекторные свойства нейрона: по количеству импульсов в нейронном ответе на различные ориентации полоски строили графики ориентационной настройки, по которым определяли предпочитаемую ориентацию (ПО), не предпочитаемую ориентацию (ориентацию, ответ на которую минимален, но все еще отличен от нуля), ширину ориентационной настройки на уровне 2/3 от величины ответа на предпочитаемую ориентацию, а также селективность нейрона по формуле

$$Sel = \frac{R_{\max} - R_{\min}}{R_{\max}} \quad (3.2)$$

где R_{\max} - общее число импульсов в ответе нейрона на предпочитаемую ориентацию, а R_{\min} - на не предпочитаемую ориентацию.

Дополнительно вычисляли глубину селективности нейрона по формуле:

$$DOS = \frac{\sum_{k=1}^n \frac{R_{\max} - R_k}{R_{\max}}}{n - 1} \quad (3.2)$$

где R_{\max} - общее количество импульсов в ответе нейрона на предпочитаемую ориентацию, R_k - на k-ю ориентацию, n – количество ориентаций. Глубина селективности принимает значение единицы для идеально селективного нейрона и нуля для нейрона, отвечающего одинаково на все ориентации.

Кроме вышеперечисленных характеристик по реакциям нейрона на различные стимулы определяли: латентный период, время нарастания и длительность реакции в зависимости от ориентации стимула, а также максимальное количество импульсов и максимальную частоту импульсации.

Построение динамики предпочитаемой ориентации (ПО) производилось после определения детекторных свойств нейрона. Динамику оценивали при помощи метода временных срезов (Шевелёв, 1984; Celebrini et. al., 1993). Для этого ответы нейрона на серию ориентаций были разделены на равные промежутки времени (бины), длительность которых для каждого случая выбиралась в пределах 10-30 мс индивидуально. В каждом бине определяли ориентацию, ответ на которую (усредненный по всем предъявлениям) был максимален, и по этим данным строили график её зависимости от времени после предъявления стимула.

После построения динамики ПО в первую очередь стояла задача определить достоверность этих изменений на определённом промежутке времени. Для этого ставились следующие вопросы: 1) является ли нейрон ориентационно селективным в каждый момент времени; 2) являются ли изменения ПО на этом промежутке достоверными. Для ответа на первый вопрос в каждом бине вычислялась глубина селективности по формуле (3.3). Пороговый уровень, с которым сравнивалась глубина селективности, определялся следующим образом: были искусственно сгенерированы случайные последовательности импульсов, описываемые распределением Пуассона. Средняя частота появления этих искусственных «спайков» была равна средней частоте появления потенциалов действия в рассматриваемом бине. По этим последовательностям были построены восемь постстимульных гистограмм (ПСТГ), каждой из которых в случайном порядке присвоена определенная ориентация. Для таких искусственных «данных» определяли глубину селективности (3.3) в разные моменты времени, среднее значение которой и служило тем самым пороговым уровнем. Клетка считалась настроенной на определённую ориентацию в том или ином временном бине, если глубина селективности в нём превышала этот уровень. В противном случае считалось, что в заданном бине нейрон не выделял определённую ориентацию, и ответ на нём исключался из дальнейшего анализа.

Для ответа на второй вопрос (являются ли изменения ПО достоверными) полученные в результате обработки смещения ПО сравнивались с систематической погрешностью измерения — 22.5° . Все сдвиги ПО, превышавшие 22.5° , считались достоверными.

Обработка данных третьей серии опытов

В третьей серии опытов проводили анализ: 1) динамики ПО для каждого зарегистрированного нейрона; 2) взаимодействия между нейронами, расположенными в разных функциональных модулях V1; 3) компактного описания ответов нейрона на различные стимулы и его взаимосвязи с динамикой ПО.

Динамику ПО для каждого зарегистрированного нейрона оценивали по той же методике, что и в предыдущей серии опытов.

Взаимодействие между нейронами определяли при помощи метода *спайковых кросскорреляций* (Nowak et. al., 1999). Соответствующие им кросскоррелограммы были построены для 47 пар нейронов: в этих парах первый нейрон находился в центре ориентационной гиперколонки (ЦОГ), а второй — в ориентационной колонке.

Суть метода заключается в том, чтобы проанализировать все пары спайков, где один из импульсов принадлежит первому нейрону, а другой — второму. Для каждой пары определялось, через какое время после появления потенциала действия у первого нейрона происходит генерация нервного импульса у другой клетки, то есть найти межспайковые интервалы для каждой из выявленных пар импульсов (рис. 3.4, А-1,2). Этот интервал положителен, если спайк второго нейрона появляется позже импульса первого, и отрицателен, если он появляется раньше (как на рис. 3.4, А-1,2).

По всем межспайковым интервалам строилась гистограмма, которая отражала, сколько было зарегистрировано пар импульсов с определённым интервалом (рис. 3.4, А-3). Эта зависимость называлась *спайковой кросскоррелограммой*.

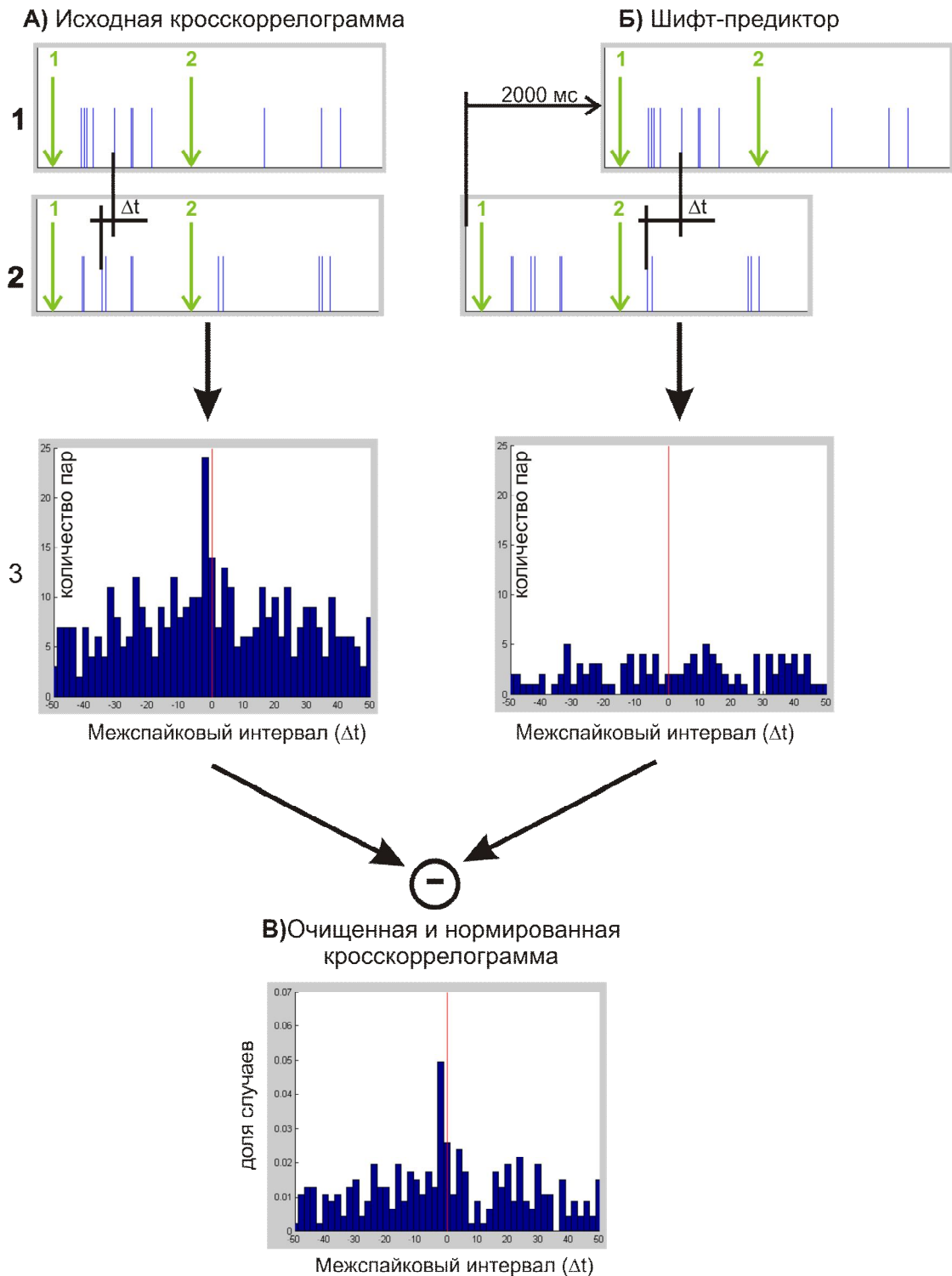


рис. 3.4. Примеры кросскоррелограмм, построенных для одной из пар нейронов. А — исходная кросскоррелограмма, Б — шифт-предиктор, В — кросскоррелограмма после вычитания шифт-предиктора и нормировки. На А и Б 1 — последовательность спайков нейрона, расположенного в ЦОГ, 2 — последовательность спайков нейрона, расположенного в ориентационной колонке, 3 — кросскоррелограмма. На В 1 соответствует главному пику кросскоррелограммы. На последовательностях спайков зелёными стрелками обозначен момент предъявления стимула, а зелёными цифрами — номер стимула. Красная линия соответствует точке 0 мс (одновременное появление двух спайков).

Такая кросскоррелограмма представляла собой суперпозицию двух компонент, имеющих различное происхождение (Nowak et. al., 1999). Первая из них имела стимульное происхождение, то есть была связана исключительно с распространением возбуждения, одновременно создаваемого определённым набором фоторецепторов при детектировании ими одного и того же зрительного объекта. Другая составляющая имела нейронное происхождение, и могла быть обусловлена либо синаптической связью между одновременно регистрируемыми клетками, либо наличием общего центра, активирующего оба нейрона.

Для того чтобы выделить первую компоненту, одну последовательность импульсов смещали относительно другой на межстимульный интервал (рис. 3.4, Б-1,2), после чего по этим последовательностям спайков строили новую кросскоррелограмму, которая называлась *шифт-предиктором* (рис. 3.4, Б-3). Оказалось, что на шифт-предикторе пропадали многие пики, которые присутствовали на исходной кросскоррелограмме, при этом, другие сохранялись. Было установлено (Nelson et. al., 1992), что те пики, которые сохранялись на шифт-предикторе, имели исключительно стимульное происхождение, в то время, как у тех, что на нём не появлялись (например, пик, изображённый на рис. 3.4, В-1) — исключительно нейронное происхождение.

Для устранения в исходной коррелограмме пиков, которые имели стимульное происхождение, она вычиталась из шифт-предиктора, а полученная коррелограмма нормировалась на величину $\frac{1}{\sqrt{N_1 N_2}}$ (рис. 3.4, В), где N_1 — количество спайков, зарегистрированное у первого нейрона, а N_2 — количество спайков импульсов, зарегистрированное у второго нейрона. В результате получалась зависимость, которая характеризовала частоту встречаемости пар спайков с определённым межспайковым интервалом. Именно такие коррелограммы и были использованы в дальнейшем анализе.

В работе анализировали только *главный пик* (рис. 3.4, В-1), который содержал интересующие нас сведения о взаимодействии между нейронами. В соответствии с

общепринятой классификацией (Nowak et. al., 1999) все главные пики были разделены на три группы: Т-пики, С-пики и Н-пики. *Т-пики* были самыми узкими, их ширина не превышала 2-4 мс (рис. 4.17, А) и, согласно авторам работы, они были обусловлены моносинаптическими взаимодействиями. *С-пики* имели среднюю ширину около 4-70 мс (рис. 4.17, Б) и характеризовались полисинаптическими воздействиями. *Н-пики*, ширина которых достигала сотни миллисекунд, характеризовались общим модуляторным влиянием (рис. 4.17, В).

По положению вершины пика на временной оси все пики разделялись на две группы: центральные и нецентральные. Нецентральные пики целиком помещались справа или слева от точки 0 мс (отмечена на рис. 3.4 красной линией), в то время как центральные пики помещались в обеих «половинках» коррелограммы.

Компактное описание нейронных ответов на различные ориентации стимула. Для нейронного ответа на каждую ориентацию стимула вначале строили *функцию плотности спайков* (spike density function, SDF; рис. 3.5, Г), которая отражала изменения количества импульсов, генерируемых нейроном за единицу времени, в ходе развития ответа (то есть, временную зависимость его частоты импульсации).

Для построения такой функции каждому спайку в ответе (рис. 3.5, А) ставился в соответствие колоколообразный пик (гауссиан; рис. 3.5, Б), для которого центр совпадал с моментом появления нервного импульса, а ширина выбиралась индивидуально в диапазоне 6-18 мс, в зависимости от того, насколько часто разряжался нейрон в момент генерации ответа. После этого все гауссианы суммировались, усреднялись по всем предъявлениям (рис. 3.5, В), в результате чего получалась SDF, которая в дальнейшем уточнялась при помощи последовательного применения двух методов (Richmond et. al., 1990).

Первым из них был *метод адаптивного ядра* (Silverman, 1986). Этот метод применялся для того, чтобы подобрать ширину гауссиана для каждого спайка

индивидуально так, чтобы при частом появлении нервных импульсов она была минимальной, а при редком появлении потенциалов действия — максимальной. Это позволило выбрать наиболее оптимальную ширину гауссиана для каждого спайка и построить SDF, которая бы содержала наиболее подробные сведения о нейронном ответе.

После применения этого метода применяли *метод латентных сдвигов*

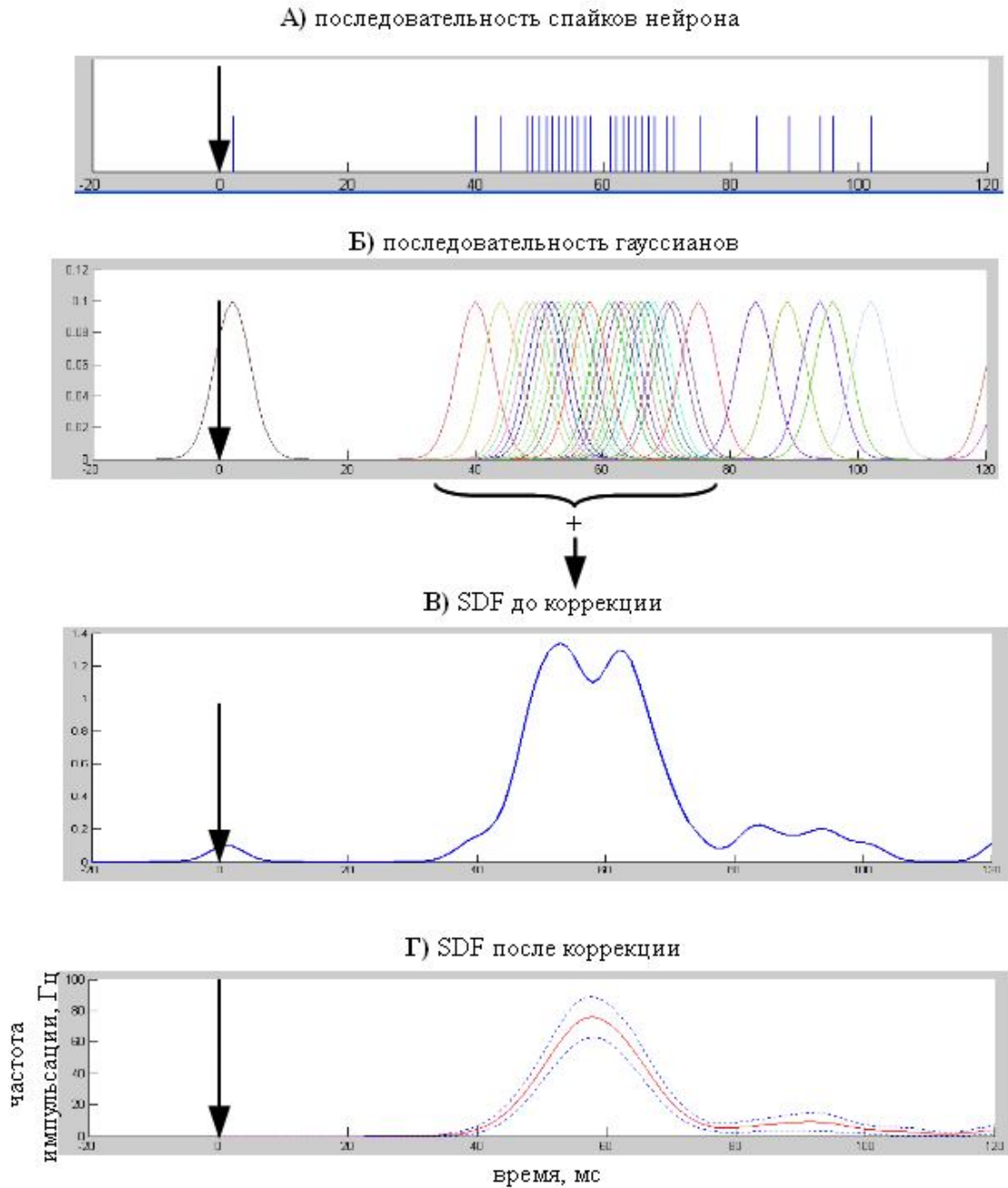


рис. 3.5. Этапы построения функции плотности спайков (SDF). А — исходная последовательность спайков, для которой необходимо построить SDF. Б — последовательность гауссианов, соответствующая спайкам. В — SDF до применения специальных методов коррекции. Г — SDF после применения специальных методов коррекции. Пунктиром обозначена ошибка среднего в SDF. Стрелка соответствует включению стимула.

(Sanderson, 1980) для устранения различия в латентных периодах ответов при разных индивидуально так, чтобы при частом появлении нервных импульсов она была предъявлениях одного и того же стимула. (Такое различие приводило к тому, что усреднялись ответы, смещённые друг относительно друга на некоторый временной промежуток, и получившаяся в результате усреднения SDF оказывалась размазанной.) Для того чтобы устранить эту проблему, строилась кросскоррелограмма между ответом на определённое предъявление и его усреднение по всем реакциям. По нему оценивалось отклонение латентных периодов ответов от их среднего значения для заданного стимула, и на эту величину ответы смещали влево в целях их коррекции. По смещённым реакциям снова производили усреднение.

В результате применения этих двух методов получалось наиболее точное и объективное описание нейронного ответа на полосы различных ориентаций (рис. 3.5, Г). Для его дальнейшего анализа использовали *метод главных компонент* (Principal Component Analysis, PCA). Его суть заключалась в том, что ответ нейрона на любой стимул представляли как взвешенную сумму нескольких временных зависимостей, которые назывались *главными компонентами* (рис. 4.19). Формы этих составляющих были одинаковыми для всех предъявляемых стимулов, однако их вклады в формирование нейронного ответа для разных стимулов различались.

Сами компоненты были *нормированы*, то есть, площадь под графиком временной зависимости квадрата любой компоненты была равна единице (иначе говоря, все компоненты имели примерно одинаковую мощность). Кроме того, они были ортогональны, то есть две различные компоненты не содержали в своём составе общих составляющих. И, наконец, вклад компоненты убывал при увеличении её номера. Это позволяло в дальнейшем анализе нейронных ответов использовать только первые несколько главных компонент.

Для каждой составляющей проводился *вейвлет-анализ*, в результате которого из компоненты выделялась её *переходная часть*, имевшая короткую длительность, широкий спектр и высокую амплитуду, и следующая за ней *непереходная часть*, имевшая большую длительность, узкий спектр и низкую амплитуду. К последней последовательно применялись фильтры Баттерворта четвёртого порядка (van Drongelen, 2012) со следующими полосами пропускания: 0-4 Гц, 4-8 Гц, 8-13 Гц, 13-30 Гц, 30-80 Гц. На выходе получались *ритмические составляющие*, которые определялись как *низкочастотные, тета-, альфа-, бета- и гамма-составляющие*, соответственно. Таким образом получалось несколько переходных компонент, несколько тета-, несколько альфа-, несколько бета- и несколько гамма-составляющих. Для каждой из них оценивали относительный вклад в соответствующую главную компоненту как площадь под графиком временной зависимости её квадрата.

Оценка статистических данных

Оценку достоверности различий двух средних значений, двух коэффициентов корреляции и двух процентных долей проводили по критерию Стьюдента, а достоверности отличия распределения заданной величины от экспоненциального — по критерию Лиллифорда. Коэффициент корреляции считался по Пирсону.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ

4.1. Первая серия опытов: динамика рецептивных полей

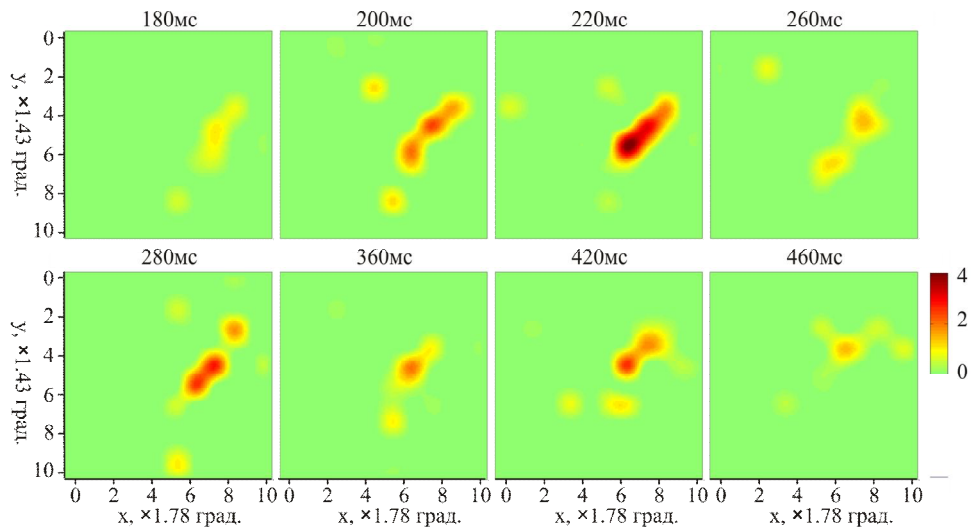
4.1.1. Примеры динамики рецептивных полей

В первой серии опытов было проведено *классическое картирование*. По ответам нейронов на вспыхивающие стимулы строились карты возбудительных зон РП. Из-за низкой фоновой активности корковых нейронов такой метод не позволял выявить локализацию и форму тормозных зон, поэтому эти зоны не рассмотрены в диссертационной работе.

Динамические изменения возбудительных зон РП, проходящие за время развития ответа, исследовались методом временных срезов (раздел 3.4). Пример таких перестроек для одного из зарегистрированных нейронов изображён на рис. 4.1, А. Изменения возбудительных зон его РП претерпевали следующие трансформации: через 180 мс после предъявления стимула появлялось очень слабое РП вытянутой формы. Затем оно увеличивалось как по размерам, так и по весу уже к 220-й мс. После этого оно уменьшалось в размерах и распадалось на два отдельных фрагмента, две возбудительные зоны. К 280-й мс оно опять несколько увеличивалось и к 360-й мс снова уменьшалось. Затем этот процесс повторялся уже третий раз, и после 460-й мс возбудительная зона РП полностью исчезала. Мы можем видеть, что в ходе развития ответа её форма не претерпевала значительных изменений, однако положение разрядного центра систематически смещалось.

На рис. 4.1, Б приведён ещё один пример изменения возбудительной зоны. В этом случае в начале (100 мс) появлялись две слабые зоны округлой формы. Они расширились, увеличивали свой вес и вытягивались вдоль определённой оси в течение последующих 20 мс (120 мс), после чего происходило их слияние в одну возбудительную зону подковообразной формы (140 мс). Эта зона уменьшалась в размере, сохраняя при этом

А



Б

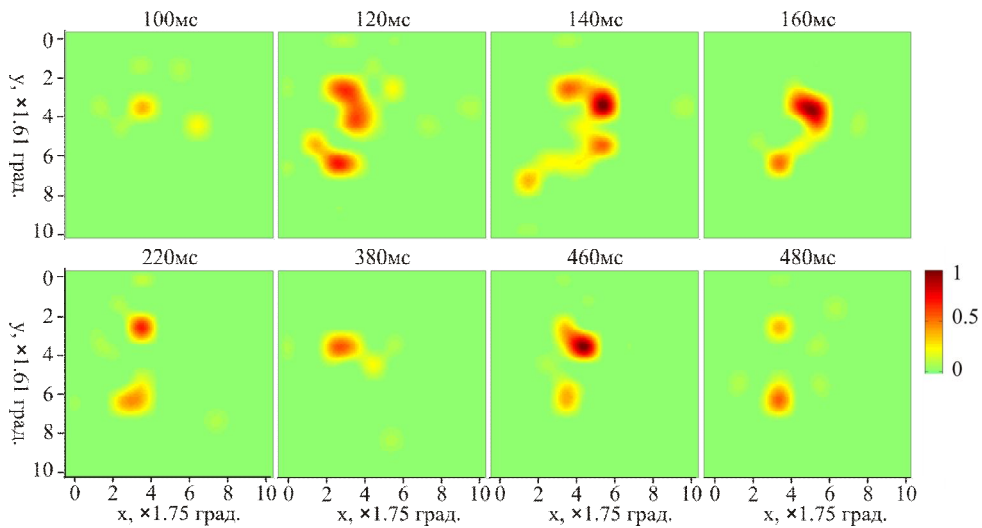


рис. 4.1. Примеры динамики возбудительной зоны РП нейрона. На А, Б приведена динамика РП для двух разных нейронов. Каждый график соответствует карте РП, построенной в определённый момент времени после включения стимула. Цвет на графике пропорционален количеству импульсов за 1 бин в ответ на стимуляцию в том или ином локусе РП.

свою форму. Изменялась и локализация разрядного центра. После этого она опять распадалась на две исходные зоны округлой формы (220 мс). В течение последующих моментов времени они то увеличивали свои размеры и вес, то уменьшали, при этом их форма сохранялась неизменной. При этом, эти зоны то отдалялись друг от друга, то снова приближались, иногда сливаясь друг с другом (380 мс).

Таким образом, на двух примерах мы показали, что возбудительные зоны РП систематически перестраиваются за время развития ответа. При этом, у них меняются не

только размеры и вес, но и положение на карте РП. Во многих случаях происходит систематические изменения их формы, а в некоторых случаях (рис. 4.1, Б) меняется и конфигурация этих зон.

4.1.2. Изменение локализации разрядного центра возбудительной зоны

Траектория движения разрядного центра возбудительной зоны РП представлена на рис. 4.2, А. Можно видеть, что за всё время развития ответа разрядный центр испытывал постоянные колебания, которые, на первый взгляд, не поддавались какой-либо закономерности. Такой характер движения центра наблюдался в 50.4% (n=52) случаев. В 22.1% (n=23) случаев центр смещался в пределах одной линии, а в 27.5% (n=29) случаев его положение не менялось.

Для количественного анализа изменений положения разрядного центра для каждоговременного среза было оценено расстояние от центра возбудительной зоны на суммарной карте РП до её центра на срезе (или просто, *расстояние до центра*). По этим данным была получена временная зависимость положения разрядного центра, типичный пример которой для одного из нейронов представлен на рис. 4.2, Б. Как видно из рисунка,

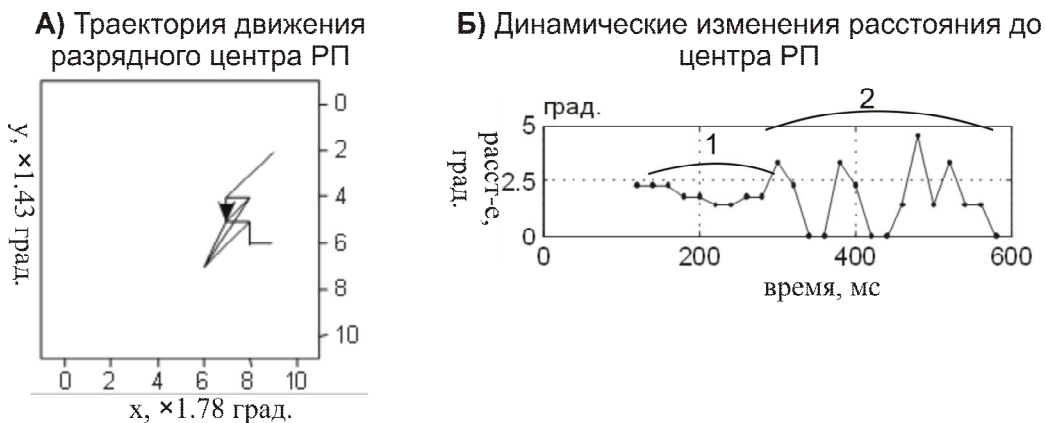


рис. 4.2. Пример изменений локализации разрядного центра РП для случая, приведённого на рис. 4.1, А. А — траектория движения разрядного центра, Б — временная зависимость расстояния до разрядного центра. На А стрелкой обозначено направление движения разрядного центра. На Б по оси абсцисс — время, прошедшее после включения стимула, по оси ординат — расстояние от разрядного центра возбудительной зоны на суммарных картах РП до центра возбудительной зоны на срезах, 1 — стабильный участок, 2 — участок ответа, где расстояние до центра меняется.

динамика положения центра состояла из двух этапов: относительно стабильного положения (рис. 4.2, Б-1) и его систематических смещений колебательного характера (рис. 4.2, Б-2).

Сходные изменения положения центра возбудительной зоны наблюдались во всех случаях. Длительность стабильного участка была в среднем равна 66 ± 6 мс.

Волны динамики представляли собой бифазные изменения положения центра, в течение которых он сначала удалялся от центра возбудительной зоны на суммарной карте, после чего возвращался вновь. Такой процесс мог повторяться несколько раз (рис. 4.2, Б-2). В 80% всех случаев наблюдалось от одного до трёх таких колебаний. Длительность отдельной волны составляла в среднем 68 ± 3 мс, скорость приближения или удаления разрядного центра могла достигать 0.13 ± 0.01 град./мс, максимальное расстояние, на которое он удалялся — 5.4 ± 0.2 град., а минимальное — 0.75 ± 0.08 град.

В процессе *полуволны динамики* разрядный центр сначала смещался в одном направлении, после чего останавливался, и его расстояние до центра возбудительной зоны на суммарных картах не менялось. Длительность одной полуволны могла достигать 43 ± 4 мс.

Все исследованные возбудительные зоны были разделены на две группы: с *волнообразной динамикой*, которая состояла только из волн и полуволн, и с *смешанной динамикой*, где наблюдалась стабилизация разрядного центра. Оказалось, что эти группы различаются по ряду других показателей, не связанных с движением центра. Среди нейронов с волнообразной динамикой больше доля случаев с временным прекращением активности нейрона и соответственно исчезновением его регистрируемого РП (32.7%, $n=34$ по сравнению с 15.4%, $n=16$, $p<0.05$), а также больше длительность ответа (в среднем 222 ± 17 мс по сравнению с 161 ± 17 мс, $p<0.05$). Это означает, что движение центра являются не просто случайными отклонениями, это закономерный процесс, который может играть роль в формировании детекторных свойств нейронов V1.

4.1.3. Изменение площади и веса основных возбудительных зон

На отдельных примерах было показано (рис. 4.1), что геометрические размеры возбудительных зон РП и их вес меняются за время развития ответа, совершая при этом от одного до трёх колебаний. Для того, чтобы проанализировать эти изменения для всех случаев, а также установить их соответствующие закономерности, были изучены временные зависимости площади возбудительной зоны и её веса. Пример таких зависимостей для одного из нейронов показан на рис. 4.3.

В случае, изображённом на рисунке, изменения площади и веса возбудительной зоны состояли из двух волн динамики (рис. 4.3, 1, 2), в течение которых она сначала увеличивалась, достигала максимальных размеров, а потом опять уменьшалась. Оба этих параметра изменялись синхронно.

Подобные изменения РП были характерны для всех исследованных клеток. Обычно возникало от одной до трёх волн динамики (в среднем 2.11 ± 0.11). Их распределение показано на рис. 4.4, А: в 34.5% ($n=35$) случаев имела место только одна волна, в 35.3% ($n=36$) случаев их было две, а в 30.4% ($n=31$) случаев — три (рис. 4.4, А). В дальнейшем, волны динамики площади и веса были изучены более детально для того, чтобы понять:

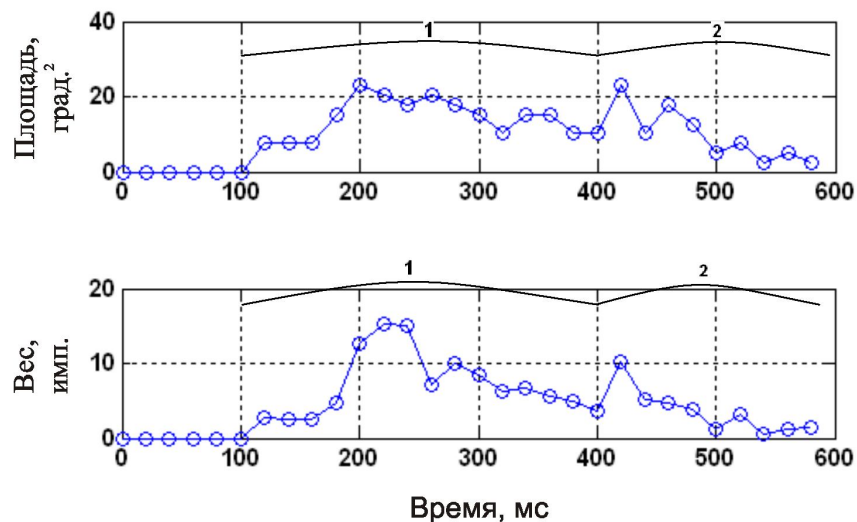


рис. 4.3. Пример изменений площади и веса РП для случая, приведённого на рис. 4.1, А. А — временная зависимость площади РП, Б — временная зависимость её веса. По оси абсцисс — время, прошедшее после предъявления стимула, по оси ординат — площадь возбудительной зоны (А) и её вес (Б). 1, 2 — волны динамики площади и веса.

1) являются ли они просто случайными изменениями характеристик возбудительных зон (так называемым «шумом») или некоторым закономерным процессом; 2) как связаны волны динамики площади и волны динамики веса.

1. Для того чтобы определить, являются ли волны отражением закономерного или случайного процесса, была вычислена средняя длительность волны динамики как отношение длительности всего ответа к количеству зарегистрированных волн. Эта величина отражает расстояние между двумя волновыми пиками, зарегистрированными на графике временной зависимости (рис. 4.3, 1, 2) и составляет 96.9 ± 5.8 мс. Её распределение (рис. 4.4, Б) больше напоминает нормальное распределение и достоверно отличается от экспоненциального (тест Лиллифорда, $p < 0.001$).

Теперь рассмотрим статистические характеристики волн динамики площади и веса возбудительных зон РП. Максимальная площадь возбудительной зоны в первой волне динамики составляет 36 ± 3 град.2, а её значение во второй волне — 23 ± 2 град.2, что достоверно меньше, чем в первой волне (t-тест, $p < 0.001$). Между этими величинами прослеживается чёткая корреляционная взаимосвязь (рис. 4.5, А; $r = 0.68$, $p < 0.001$, t-тест). В третьей волне динамики максимальная площадь уже равна 17 ± 2 град.2, что также достоверно меньше, чем во второй волне (t-тест, $p < 0.03$). Между этими максимальными величинами также обнаружена корреляция (рис. 4.5, В; $r = 0.70$, $p < 0.001$). Аналогичные

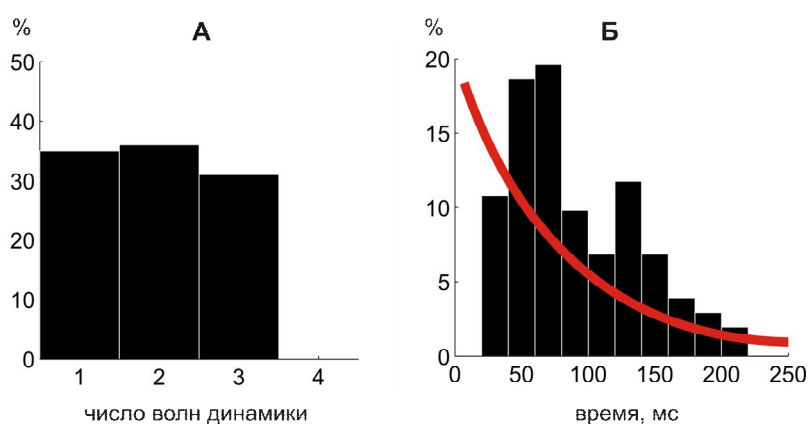


рис. 4.4. Распределение по количеству волн динамики площади и веса (А) и по средней длительности одной волны динамики площади и веса (Б). По оси ординат — доля случаев, соответствующая заданным значениям в процентах, по оси абсцисс — число волн динамики (А) и средняя длительность одной волны динамики (Б). Красной линией на (Б) показан пример экспоненциального распределения.

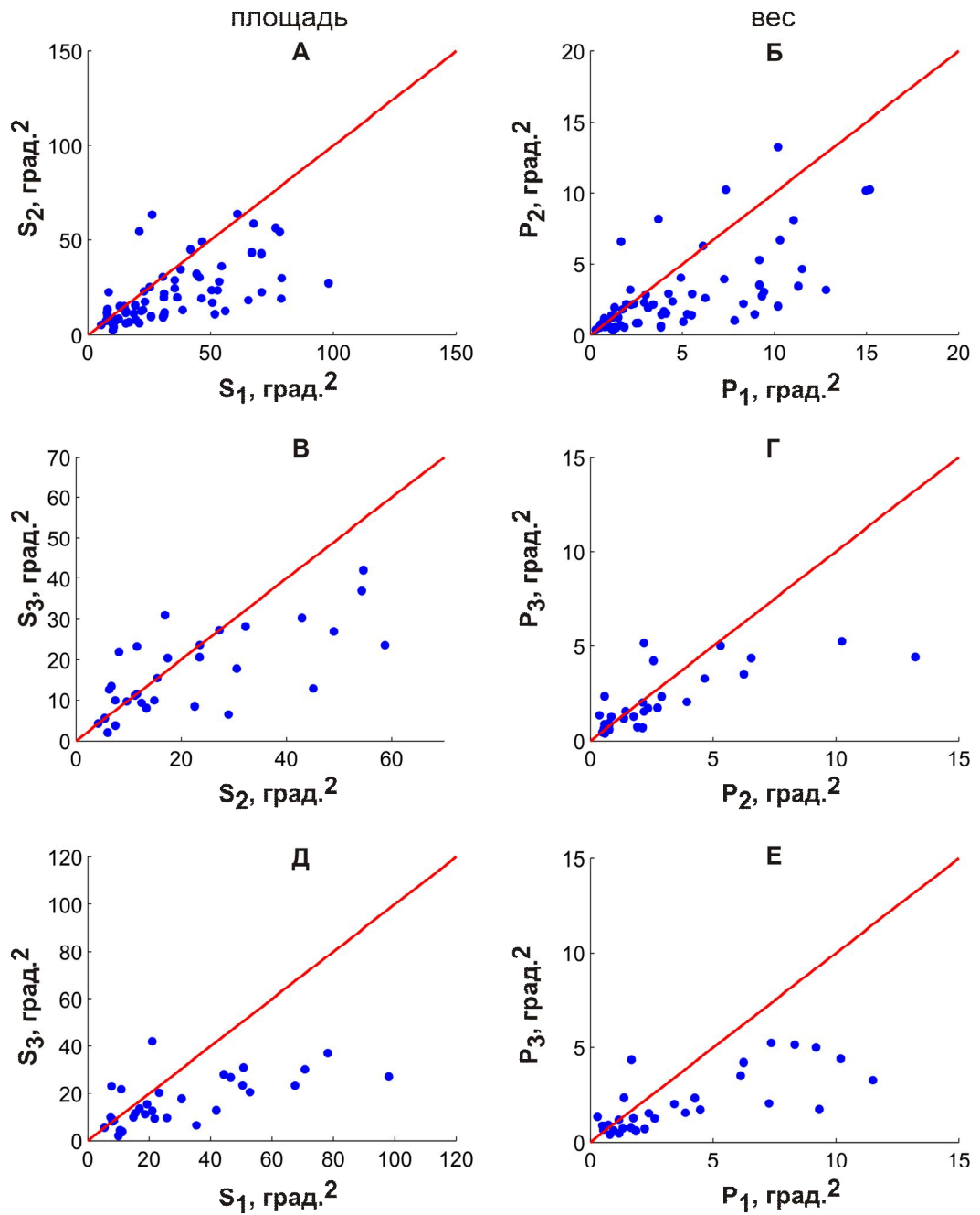


рис. 4.5. Взаимосвязь между максимальными значениями площади (А, В, Д) и веса (Б, Г, Е) возбудительной зоны в процессе первой, второй или третьей волн динамики. По осям абсцисс и ординат S_1, S_2, S_3 — максимальные значения площади в первую, вторую и третью волны динамики соответственно, P_1, P_2, P_3 — максимальные значения веса за в те же волны. Красная линия соответствует равенству обеих величин.

результаты были получены при сравнении первой и третьей волн (рис. 4.5, Д; $r=0.64$, $p<0.001$).

Волны динамики веса возбудительных зон подчинялись тем же закономерностям, что и волны динамики площади этих зон. Так, например, максимальный вес в первой волне

был достоверно больше, чем во второй (5.6 ± 0.6 имп. и 2.8 ± 0.3 имп. соответственно, t-тест, $p < 0.000004$), кроме того, эти величины друг с другом взаимосвязаны (рис. 4.5, Б; $r = 0.52$, $p < 0.004$). Наблюдается также тенденция к уменьшению веса третьей волны динамики относительно второй (2.8 ± 0.3 имп. и 2.0 ± 0.3 имп. соответственно, t-тест, $p < 0.09$) и между ними также обнаруживается корреляционная взаимосвязь (рис. 4.5, Г; $r = 0.54$, $p < 0.003$). Взаимосвязь прослеживается и между максимальными значениями веса в первой и третьей волнах (рис. 4.5, Е; $r = 0.74$; $p < 0.001$).

Все эти результаты (распределение по средней длительности одной волны, соотношение между максимальными значениями площади, соотношения между максимальным значением веса) не свойственны нейронному «шуму», для которого характерны экспоненциальное распределение длительности волн (расстояния между пиками), независимость амплитуды различных волн друг от друга и равенство средних значений амплитуды изменений площади и веса для всех волн динамики. Таким образом, выделенные нами волны являются детерминированными процессами, а не просто случайными отклонениями («шумом»).

2. Было обнаружено, что динамика площади основной возбудительной зоны РП и динамика её веса взаимосвязаны друг с другом: это качественно видно на примере, изображённом на рис. 4.3, А, Б. Для того, чтобы подтвердить эту гипотезу для всех случаев, была построена нормированная кросскорреляционная функция следующего вида:

$$\Phi(\tau) = \frac{C_{xy}(\tau)}{C_{xx}(\tau)C_{yy}(\tau)} \quad (4.1)$$

где $C_{xy}(\tau)$ - кросскорреляционная функция между величинами x и y , S — площадь возбудительной зоны, P – её вес.

Эта величина принимает значение 1, если площадь и вес меняются синхронно, и 0, если нет.

Для полученных данных среднее значение нормированной кросскорреляционной

функции на всём рассматриваемом интервале составило 0.997 ± 0.010 , а ошибка среднего — 0.042 ± 0.005 . Это означает, что она достоверно не отличалась от единицы, то есть, волны динамики площади и волны динамики веса менялись синхронно.

Таким образом, не имеет смысла разделять и отдельно анализировать динамику площади возбудительной зоны и динамику её веса, поэтому в дальнейшем мы будем рассматривать эти два параметра вместе, как одно целое.

Частотные составляющие динамики площади и веса основных возбудительных зон рецептивных полей

Если к исходной временной зависимости площади или веса возбудительных зон (рис. 4.6, А, Б, пунктир) применить низкочастотную фильтрацию с определённой полосой пропускания фильтра, то все волны устроятся, а вместо них останутся более медленные и простые изменения (рис. 4.6, А, Б, сплошная линия), которые назовём *низкочастотной компонентой (НЧ компонентой)* динамики. В 78.4% ($n=80$) случаев эти изменения проходили бифазно, то есть, сначала площадь и вес увеличивались, достигая максимальных размеров, а потом уменьшались. В остальных случаях наблюдались более сложные изменения.

Помимо НЧ компоненты, динамика площади и веса содержали в своём составе и более быстрые перестройки (куда входили волны изменений площади и веса). Такие более быстрые перестройки (куда входили волны изменений площади и веса). Такие изменения были выявлены при помощи дифференцирования (раздел 3.4). После него НЧ компонента как более медленная становилась меньше, а относительный вклад волн динамики увеличивался (рис. 4.6, В, Г, пунктир). При этом, поскольку быстрые изменения носили колебательный характер, то дифференцирование сохраняло их основные свойства, в частности, частота появления волн не претерпевала изменений. Это позволяло оценить частоту колебаний её производной, и на этой основе судить о колебаниях самой

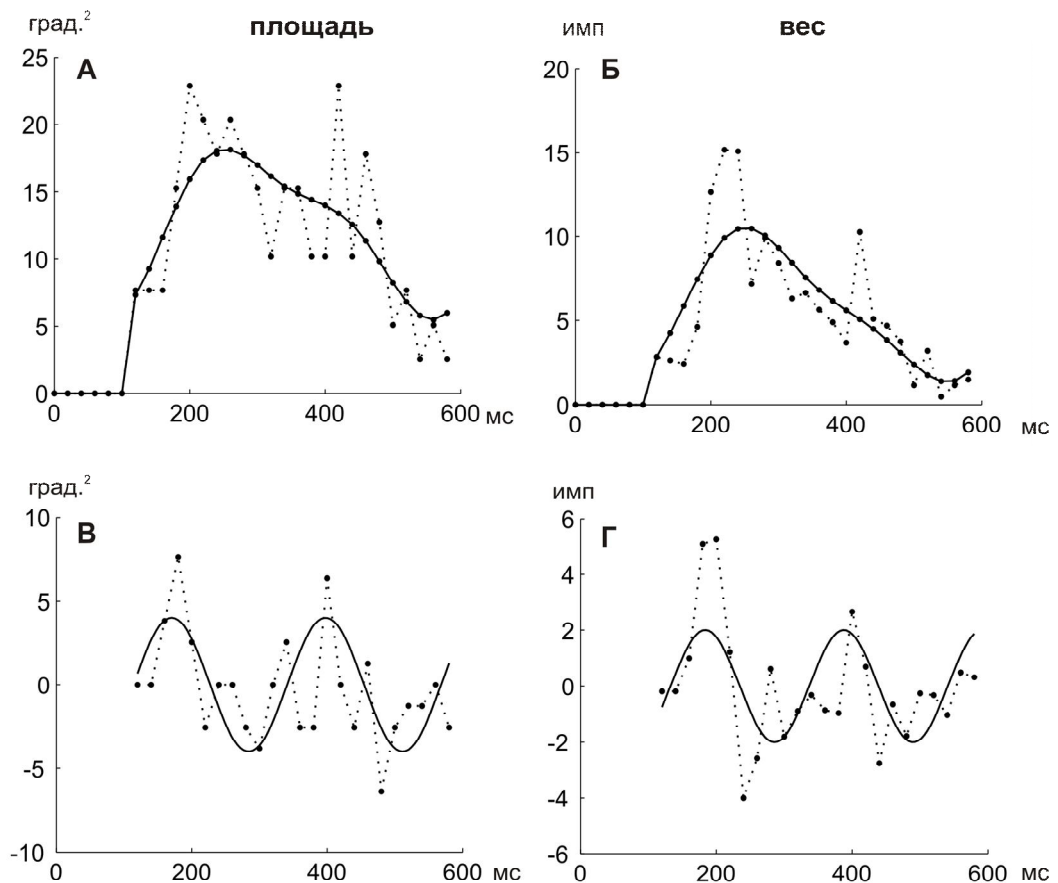


рис. 4.6. Пример НЧ компоненты (А, Б) и периодических колебаний (В, Г) динамики площади (А, В) и веса (Б, Г) возбудительной зоны РП, представленной на рис. 4.1, А. По оси абсцисс — время, по оси ординат — град.² (А, В) и имп. (Б, Г). Пунктиром на (А, Б) отмечена исходная динамика, на (В, Г) — её производная.

динамики площади и веса, то есть, тех самых волн, которые и были зарегистрированы ранее (см. выше). Оценку этой частоты производили с помощью выбора синусоиды, которая наилучшим образом совпадала с производными изменений площади и веса (раздел 3.4; рис. 4.6, В, Г, сплошная линия). Полученная таким образом частота имела распределение, отличное от нормального (тест Лиллифорда, $p < 0.001$).

На рис. 4.7 представлен график корреляции частоты этих периодических колебаний. Кластерный анализ позволил выделить две группы колебаний, лежащих в разных частотных диапазонах. Частота колебаний площади и веса РП в первой группе (рис. 4.7, чёрные кружки) 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. В дальнейшем эти колебания мы будем называть альфа-подобными или *альфа-*

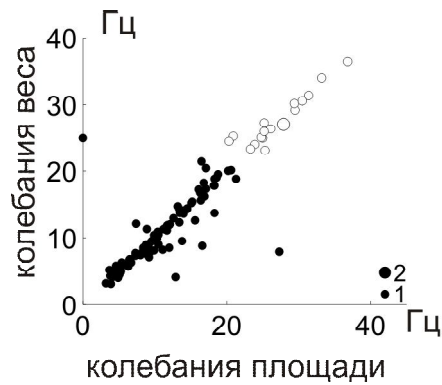


рис. 4.7. Частота периодических колебаний динамики площади и веса. По оси абсцисс — частота периодических колебаний динамики площади, по оси ординат — частота периодических колебаний динамики веса. Чёрные кружки соответствуют альфа-колебаниям, белые — бета-колебаниям. Размер кружка пропорционален количеству случаев.

колебаниями. Во второй группе (рис. 4.7, белые кружки) периодические колебания распределялись в бета-диапазоне ЭЭГ, в среднем составляя 27.0 ± 1.3 Гц для площади РП и 27.6 ± 1.2 Гц для его веса. Такие колебания называются бета-подобными колебаниями, или *бета-колебаниями*.

В 78.4 % случаев ($n=80$) были обнаружены только альфа-колебания, в 11.8 % случаев ($n=12$) — только бета-осцилляции, в 4.9 % ($n=5$) случаев — как альфа-, так и бета-ритмы, а в 4.9 % ($n=5$) случаев подобные колебания отсутствовали.

4.1.4. Динамика площади и веса основных и дополнительных возбудительных зон при сочетанном картировании

Влияние дополнительной активации нейрона на динамику основных возбудительных зон

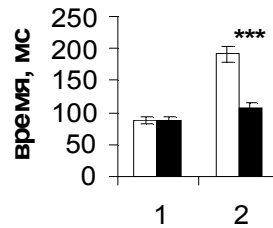
В разделе 4.1.3 были рассмотрены изменения основных возбудительных зон *при классическом картировании*. Анализа таких изменений недостаточно для того, чтобы выявить механизмы, лежащие в основе формирования динамики РП, поэтому проводили ещё одно картирование, которое сопровождалось асинхронным предъявлением полоски, осциллирующей в пределах центра РП нейрона. Такое картирование называлось

сочетанным. Оно приводило к уменьшению основных и появлению дополнительных возбудительных зон. 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.

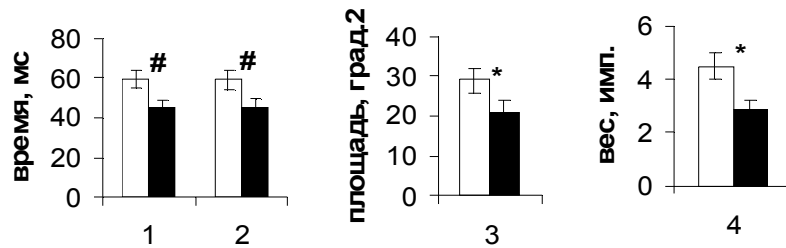
При сочетанном картировании, как и при классическом, проводили анализ временных изменений площади и веса возбудительных зон РП, и точно также обнаружили волнообразный характер этих перестроек. Выявленные волны не были случайными отклонениями наблюдаемых величин от тренда, поскольку: 1) распределение средней длительности волны динамики отличалось от экспоненциального (тест Лиллифорда, $p < 0.001$); 2) у второй волны длительность была достоверно меньше, чем у первой (для площади 11.7 ± 1.2 град.2 по сравнению с 23 ± 2 град.2, $p < 0.001$, t-тест; для веса 1.3 ± 0.2 имп. по сравнению с 3.1 ± 0.3 имп., $p < 0.001$, t-тест); 3) между максимальными значениями площади во второй и третьей волнах, а также между максимальными значениями их веса прослеживалась взаимосвязь (для площади $r = 0.82$, $p < 0.03$; для веса $r = 0.72$, $p < 0.02$). Среднее значение нормированной кросскорреляционной функции между значениями площади и веса основной возбудительной зоны (раздел 4.1.3, формула 4.1) составляет 0.995 ± 0.016 , а его ошибка среднего — 0.014 ± 0.002 . Это означало, что при сочетанном картировании площадь основной возбудительной зоны и её вес менялись синхронно.

Также как и при классическом картировании, динамика всех возбудительных зон, зарегистрированных при сочетанном картировании, представляла собой сумму двух компонент: низкочастотной, в большинстве случаев являющейся бифазными изменениями площади и веса, и альфа- или бета-колебаний. Латентный период появления возбудительной зоны одинаков для обоих типов картирования (рис.4.8, А-1; 89 ± 6 мс и 88 ± 5 мс соответственно, t-тест). Однако, при сочетанном картировании длительность ответа достоверно меньше (рис. 4.8, А-2, $p < 0.0001$, t-тест). НЧ-компоненты динамики площади и веса, зарегистрированные при разных типах картирования, отличаются друг от

А) Общие характеристики



Б) Низкочастотная компонента



В) Периодические колебания

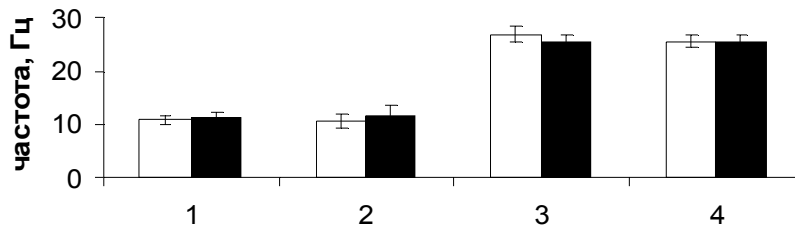


рис. 4.8. Сравнение динамики площади и веса основных возбудительных зон при классическом и сочетанном картировании. А — сравнение общих свойств динамики: латентного периода (1) и длительности (2). Б — сравнение свойств НЧ-компоненты: времени достижения максимальной площади (1), времени достижения максимального веса (2), максимальной площади (3) и максимального веса (4). В — сравнение альфа-колебаний динамики площади (1), альфа-колебаний динамики веса (2), бета-колебаний динамики площади (3), бета-колебаний динамики веса (4). Белые столбики соответствуют классическому картированию, чёрные — сочетанному. Звёздочки обозначают достоверность различий: # - $p < 0.10$, * - $p < 0.05$, ** - $p < 0.005$, *** - $p < 0.0005$.

друга: уменьшаются максимальные значения площади (рис. 4.8, Б-3, $p < 0.03$, t-тест) и веса (рис. 4.8, Б-4, $p < 0.02$; t-тест), наблюдается тенденция к укорочению времени достижения максимальной площади (рис. 4.8, Б-1, $p < 0.06$, t-тест) и веса (рис. 4.8, Б-2, $p < 0.07$, t-тест).

Что касается периодических колебаний, то, в отличие от НЧ компоненты, ни альфа- (рис. 4.8, В-1,2), ни бета-осцилляции (рис. 4.8, В-3,4) не меняются при изменении типа картирования.

Влияние дополнительной активации нейрона на динамику дополнительных
возбудительных зон

Дополнительные возбудительные зоны обычно регистрируются при сочетанном картировании. В диссертационной работе проанализирована динамика 5 дополнительных зон при классическом картировании и 16 — при сочетанном.

Динамические изменения площади и веса у дополнительных зон протекали по такому же сценарию, что и у основных. Обычно возникало несколько волн динамики, распределение средней длительности которых отличается от экспоненциального (тест Лиллифорда; $p < 0.09$ для классического картирования и $p < 0.04$ — для сочетанного). Это означает, что выделенные волны не могут быть обусловлены случайными отклонениями площади и веса (раздел 4.1.3). Изменения площади этих зон и изменения их веса протекают синхронно: для классического картирования среднее значение нормированной кросскорреляционной функции составляет 0.91 ± 0.09 , а ошибка среднего — 0.14 ± 0.11 ; для сочетанного картирования оно равно 0.960 ± 0.050 , а ошибка среднего — 0.021 ± 0.004 .

Динамика дополнительных зон, зарегистрированных при сочетанном картировании, отличалась (на уровне тенденции) от динамики дополнительных зон, зарегистрированных при классическом картировании более коротким латентным периодом (рис. 4.9, А-1; 159 ± 25 мс по сравнению с 231 ± 55 мс, $p < 0.17$, t-тест), а также большей длительностью динамики (рис. 4.9, А-2; 147 ± 32 мс по сравнению с 58 ± 21 мс, $p < 0.17$, t-тест). Время нарастания НЧ компоненты площади при сочетанном картировании было больше, чем при классическом (рис. 4.9, Б-1; 41 ± 12 мс по сравнению с 12 ± 7 мс, $p < 0.17$, t-тест). Таким образом, как и для основных возбудительных зон, свойства НЧ компоненты дополнительных возбудительных зон различались при этих типах картирования, однако для дополнительных возбудительных зон эти различия были иными, чем для основных зон.

Что касается периодических колебаний, то малая длительность динамики

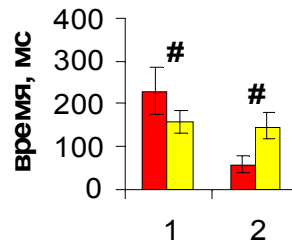
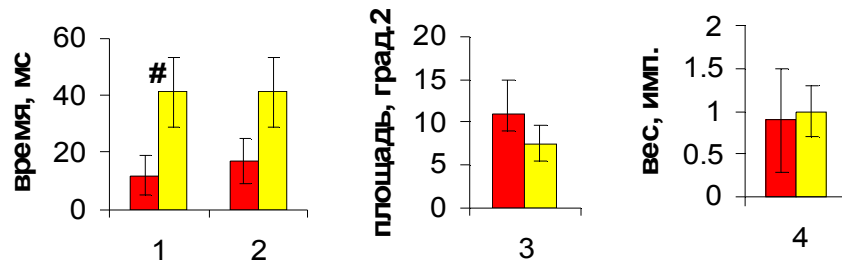
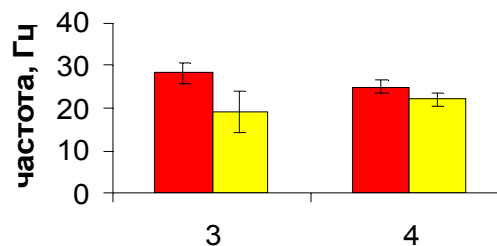
А) Общие характеристики**Б) Низкочастотная компонента****В) Периодические колебания**

рис. 4.9. Сравнение динамики площади и веса дополнительных возбудительных зон при классическом и сочетанном картировании. Красные столбики соответствуют классическому картированию, жёлтые — сочетанному. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.8.

дополнительных зон при классическом картировании не позволила выявить в ней альфа-колебания. Тем не менее, для обоих типов картирования были обнаружены бета-колебания, частота которых, как и в случае с основными возбудительными зонами, не зависела от выбора типа картирования (рис. 4.9, В-3,4).

Различие в динамике основных и дополнительных возбудительных зон

При классическом картировании латентный период динамики основных зон был почти в три раза меньше (рис.4.10, А-1), а ее длительность – в три раза больше, чем у дополнительных (рис. 4.10, А – 2). Максимальные значения площади и веса НЧ

компоненты были также выше у основных, чем у дополнительных зон (рис. 4.10, А – 3, 4).

При этом, частота бета-колебаний для основных и дополнительных зон достоверно не различалась (t-тест: для площади 27.0 ± 1.3 Гц и 28.3 ± 2.3 Гц соответственно; для веса 27.6 ± 1.2 Гц и 25.2 ± 1.5 Гц соответственно).

При сочетанном картировании латентный период динамики основной возбудительной зоны РП оставался достоверно меньше, а площадь и вес достоверно больше, чем у дополнительных зон (рис. 4.10, Б – 1, 3, 4). При этом длительность динамики характеристик этих зон не различалась (рис. 4.10, Б – 2). Но у них совпадала частота альфа- (для площади 11.3 ± 1.0 Гц и 10.3 ± 1.2 Гц соответственно, для веса 11.6 ± 1.8 Гц и 9.7 ± 1.2 Гц соответственно) и бета-колебаний (для площади 25.6 ± 1.4 Гц и 19 ± 5 Гц соответственно, для веса 25.6 ± 1.2 Гц и 22.2 ± 1.7 Гц соответственно).

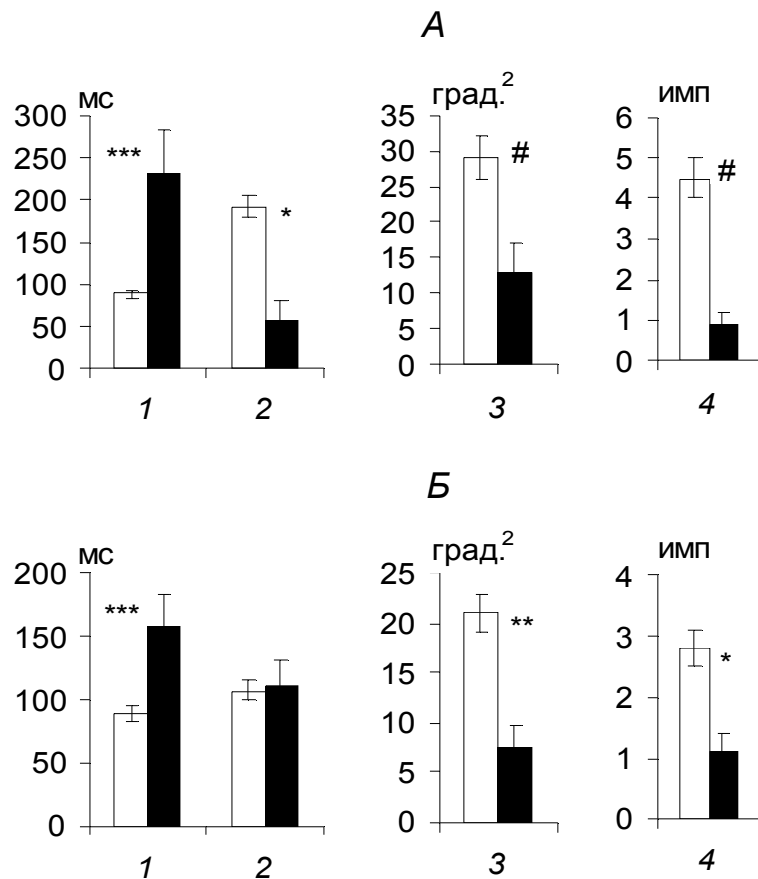


Рис. 4.10. Сравнение характеристик НЧ компоненты основных и дополнительных возбудительных зон РП при классическом (А) и сочетанном картировании (Б). На диаграммах: 1 — латентный период, мс; 2 — длительность динамики, мс; 3 — максимальная площадь НЧ компоненты, град.²; 4 — максимальный вес НЧ компоненты, имп. Белые столбики – средние статистические оценки и их ошибка характеристик основных, чёрные — дополнительных возбудительных зон. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.8.

Делая общий вывод из результатов, приведённых в настоящем разделе, получаем, что динамические изменения площади и веса возбудительных зон можно разделить на низкочастотную компоненту, свойства которой различны при разных типах картирования и для разных возбудительных зон, и периодические колебания, частота которых не зависит ни от условий зрительной стимуляции, ни от вида возбудительной зоны.

4.2. Вторая серия опытов: динамика предпочитаемой ориентации

4.2.1. Типы динамики предпочитаемой ориентации

Во второй серии опытов методом временных срезов (раздел 3.4) исследовалась зависимость предпочитаемой ориентации (ПО) нейронов V1 от времени, прошедшего после предъявления стимула. Пример временных изменений ПО показан на рис. 4.11.

Как видно из рисунка, сдвиги ПО у разных нейронов за время развития ответа проходили по-разному. Например, в случае, изображённом на рис. 4.11, А, ПО клетки стабильно принимает одно и то же значение между 112.5° и 135° . На рис. 4.11, Б изображён случай, где ПО сначала в течение первых 75 мс ответа сдвигалась от 22.5° до 180° , после чего в течение последующих 90 мс изменялась в противоположную сторону, возвращаясь к значению 22.5° . Таким образом, в динамике присутствовало *два смещения ПО*. На рис. 4.11, В приведены более сложные изменения ПО: на промежутке 100-500 мс последовательное смещение ПО нейрона от 0° до 135° сменялось периодом стабильной настройки, затем ПО претерпевала обратное смещение (от 135° до 45°), а потом стабилизировалась и уже на промежутке 500-700 мс не изменялась.

Три типа динамики предпочитаемой ориентации

Изменения оптимальной ориентации, описанные выше, были характерны для большинства зарегистрированных нейронов. Это дало возможность разделить их на три группы: клетки со стабильной ПО, с нестабильной ПО и со смешанной динамикой.

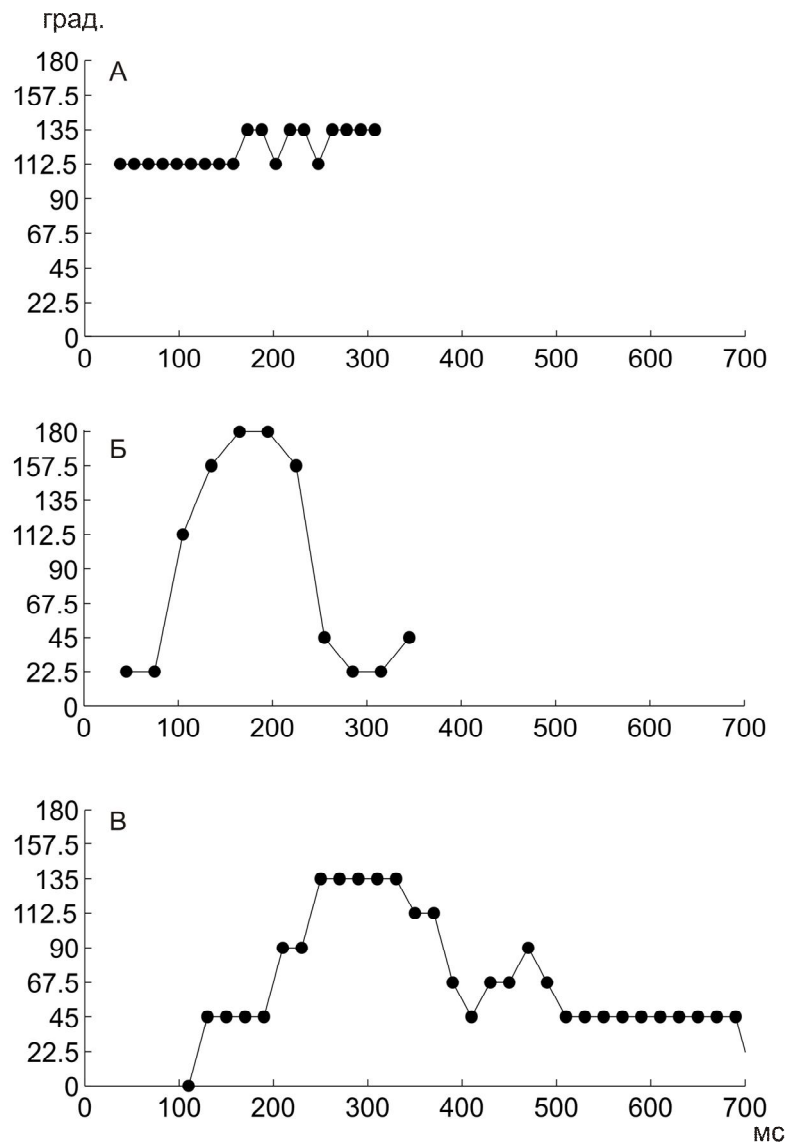


Рис. 4.11. Примеры стабильной (А), нестабильной (Б) и смешанной (В) динамики ориентационной настройки нейрона. На оси абсцисс указано время после развития ответа в мс, на оси ординат — ориентация в град.

Нейроны со стабильной ПО характеризовались тем, что их оптимальная ориентация не претерпевала каких-либо достоверных изменений за время развития ответа, как, например, в случае, представленном на рис. 4.11, А. Они составляли 14.5% ($n=22$) от числа исследованных нейронов V1.

Нейроны с нестабильной ПО характеризовались систематическим смещением оптимальной ориентации в течение генерации ответа, при этом промежутков времени, где ПО оставалась стабильной, у этих клеток не наблюдалось. Пример динамики такого типа приведён на рис. 4.11, Б. У нейронов такого типа в течение развития ответа монотонные

изменения ПО могли сначала проходить в одном направлении, а потом сменяться такими же изменениями в противоположном. Этот процесс мог повторяться несколько раз. В среднем наблюдалось 3.1 ± 0.8 таких монотонных смещения средней длительностью 55 ± 8 мс.

Нейроны с нестабильной настройкой составляли 40.8% от общего числа нейронов ($n=62$), а максимальная амплитуда сдвига ПО для них была равна 102 ± 5 град.

У нейронов со смешанной динамикой в ответе чередовались как промежутки времени с постоянной ПО (*стабильные участки*), так и промежутки, в течение которых она систематически сдвигалась (*нестабильные участки*). Пример такой динамики ПО приведён на рис. 4.11, В. Для нейронов такого типа в среднем зарегистрировано 2.0 ± 0.5 стабильных участка с общей продолжительностью 221 ± 25 мс, которая составляет 56 ± 3 % от длительности всего ответа. Смещения ПО носили колебательный характер: в среднем наблюдается 3.9 ± 0.5 смещения в одном направлении со средней длительностью 49 ± 4 мс. Общая продолжительность нестабильных участков равна 184 ± 29 мс, что соответствует (43 ± 3) % от общей длительности всей динамики. Клетки со смешанной динамикой составляют 44.7% от общего числа нейронов V1 ($n=68$), а амплитуда сдвига ПО у этих нейронов равна 79 ± 5 град.

Подобные типы динамики ПО были обнаружены как в ориентационных колонках, так и в центрах ориентационных гиперколонок (ЦОГ).

Динамика предпочитаемой ориентации в ориентационных колонках и центрах ориентационных гиперколонок (ЦОГ)

Оказалось, что нейроны V1, принадлежащие к разным группам по типу динамики ПО, различаются и по ряду других физиологических показателей, не связанных с динамикой.

В ЦОГ соотношение стабильной, нестабильной и смешанной динамики ПО нейронов составило 13 % ($n=9$), 50.8 % ($n=35$) и 36.2 % ($n=25$) соответственно. Диапазон изменения

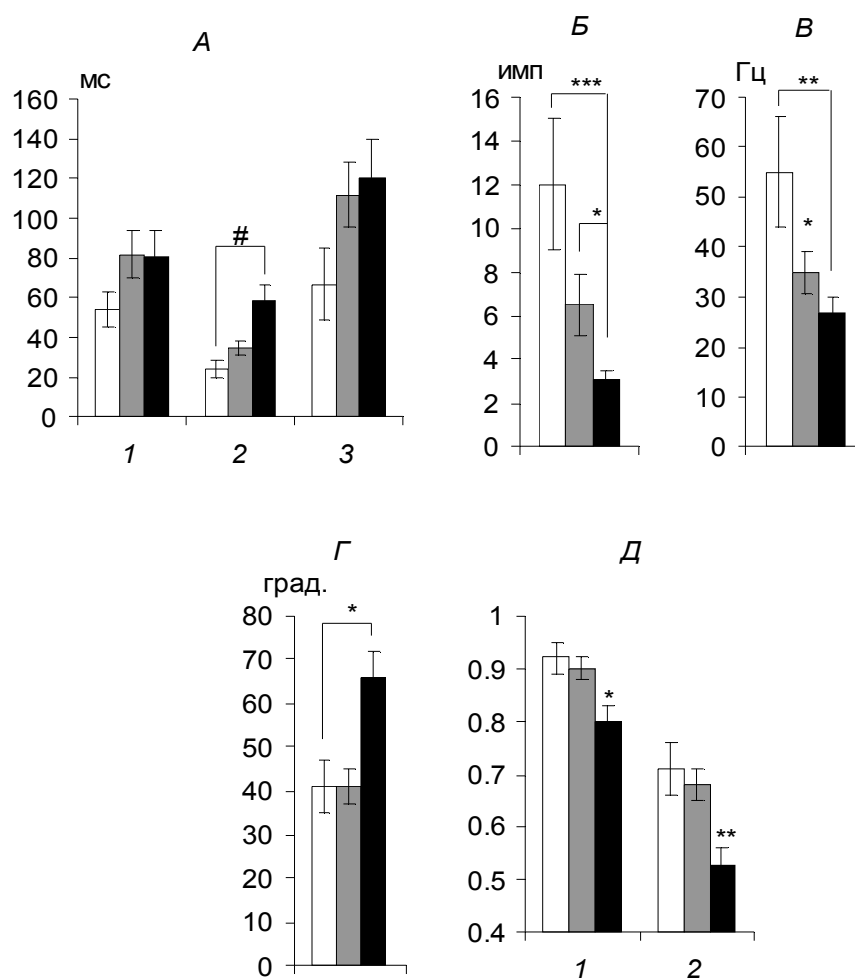


Рис. 4.12. Сравнение характеристик ответов (А-В) и ориентационной избирательности (Г-Д) нейронов со стабильной ПО (белые), смешанной динамикой (серые) и нестабильной ПО (чёрные столбики), расположенных в центрах гиперколонок. А – латентный период ответа на все ориентации полосы (1), мс, на предпочитаемую ориентацию (2) и на не предпочитаемую ориентацию (3); Б – количество импульсов (имп) и В – максимальная частота импульсации (имп/с) в ответе на предпочитаемую ориентацию; Г – ширина ориентационной настройки, град.; Д – селективность ориентационной настройки (1) и глубина селективности (2). Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.8.

ПО был достоверно выше у клеток с нестабильной динамикой, чем со смешанной (105 ± 6 и 82 ± 10 град. соответственно, t-тест, $p < 0.05$). Стабильные нейроны характеризовались большим числом импульсов в ответе на оптимальную ориентацию по сравнению с нестабильными (рис 4.12, Б) и достоверно большим значением максимальной частоты импульсации (рис. 4.12, В). У нейронов со смешанной динамикой эти характеристики ответа занимают промежуточное положение (рис. 4.12, Б, В соответственно). Латентный период ответа на ПО у нейронов со стабильной настройкой несколько меньше, чем у

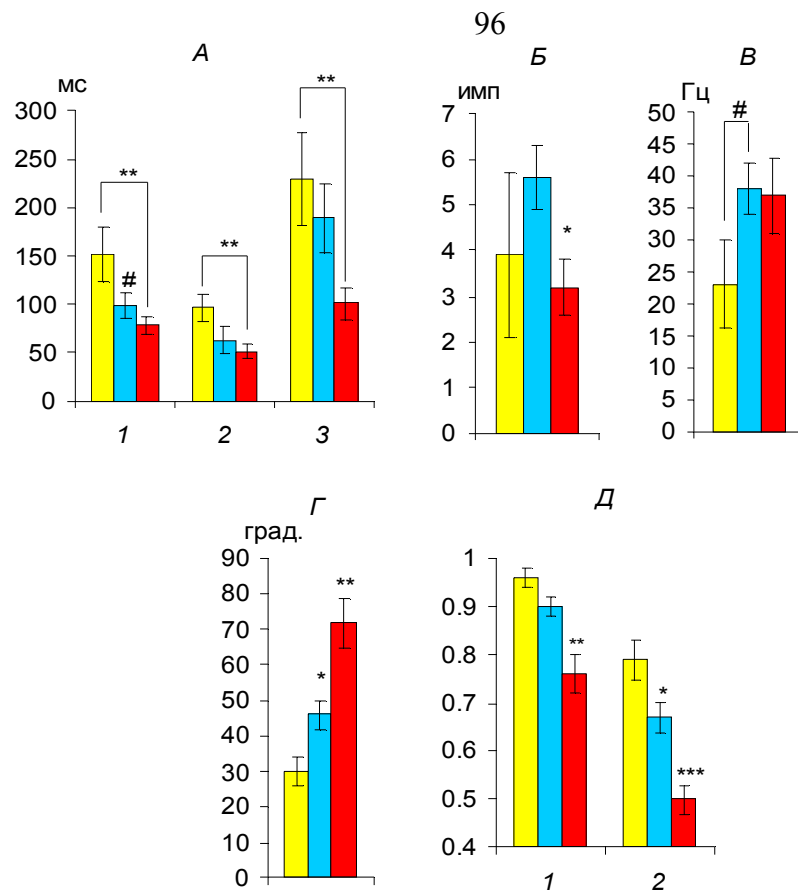


Рис. 4.13. Сравнение характеристик ответов (А-В) и ориентационной избирательности (Г-Д) нейронов со стабильной ПО (жёлтые столбики), смешанной динамикой (голубые столбики) и нестабильной ПО (красные столбики), расположенных в ориентационных колонках. Обозначения те же, что на рис. 4.12.

клеток с нестабильной ПО (t-тест; $p < 0.08$, рис. 4.12, А, 2). Ширина ориентационной настройки (рис. 4.12, Г) у нестабильных нейронов была достоверно больше, а селективность (Д-1) и глубина селективности (Д-2) меньше, чем у клеток со стабильной и смешанной динамиками.

В ориентационных колонках соотношение стабильных, нестабильных нейронов и клеток со смешанной динамикой составило 15.7 % ($n=13$), 32.5 % ($n=27$) и 51.8 % ($n=43$) соответственно. Диапазон изменений оптимальной ориентации у нейронов с нестабильной ПО был достоверно больше, чем у клеток со смешанной динамикой (99 ± 9 и 77 ± 6 град. соответственно, t-тест, $p < 0.05$).

У стабильных нейронов латентный период реакции в среднем на все ориентации, а также на предпочитаемую и не предпочитаемую ориентации был достоверно больше, чем

у нестабильных (рис. 4.13, А-1-3). Величина реакции на ПО у них не различалась (рис. 4.13, Б и В). У клеток со смешанной динамикой значимых различий этих характеристик по сравнению со стабильными и нестабильными нейронами практически не обнаружено, кроме величины ответа на предпочитаемую ориентацию (рис. 4.13, Б).

Ширина ориентационной настройки была самой узкой (рис. 4.13, Г), а селективность (Д-1) и глубина селективности (Д-2) самой высокой у нейронов со стабильной настройкой.

4.2.2. Влияние различных факторов на динамику предпочитаемой ориентации

Определим, влияет ли локализация нейрона в ориентационных колонках или ЦОГ на его детекторные свойства. Для этого рассмотрим каждую группу клеток отдельно.

У нейронов со стабильной ПО, расположенных в ЦОГ, латентные периоды ответов на полосы различных ориентаций были в несколько раз короче, чем у тех же клеток, но расположенных в ориентационных колонках (рис. 4.14, А-1-3), в то время, как количество импульсов в ответе (Б) и максимальная частота реакции (В) на ПО у них были больше. Селективность и глубина селективности у клеток обеих групп не различались, а ширина ориентационной настройки была немного больше в ЦОГ, чем в колонках (41 ± 6.1 и 29.9 ± 3.7 град., $p < 0.1$).

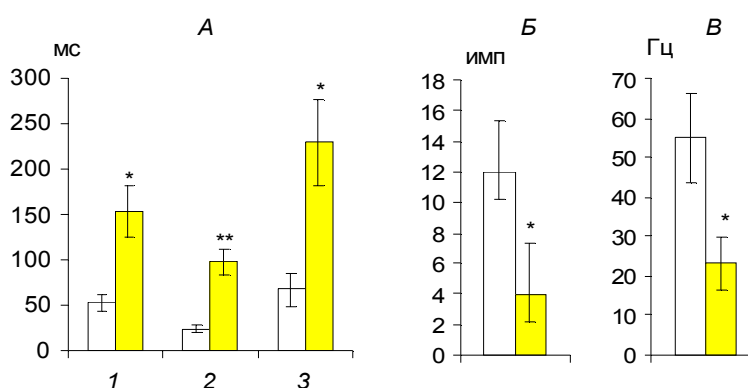


Рис. 4.14. Различие между характеристиками ответов нейронов со стабильной настройкой, расположенными в центрах гиперколонок (белые столбики) и в ориентационных колонках (жёлтые столбики). А – латентный период ответа, Б – максимальное количество импульсов и В – максимальная частота импульсации в ответе на предпочитаемую ориентацию. Остальные обозначения те же, что и на рис. 4.8.

У нейронов с нестабильной ПО и смешанной динамикой детекторные свойства не зависели от положения нейрона в функциональных модулях V1. Тем не менее, в ЦОГ преобладали нейроны с нестабильной ПО (50.8%, $n=35$ по сравнению с 32.5%, $n=27$, t-тест, $p<0.03$), а в ориентационных колонках — со смешанной динамикой (52.5%, $n=36$ по сравнению с 36.2%, $n=30$, t-тест, $p<0.07$).

Таким образом, мы выделили четыре группы нейронов: 1) нейроны со стабильной ПО, расположенные в ЦОГ; 2) нейроны со стабильной ПО, расположенные в ориентационных колонках; 3) нейроны с нестабильной ПО, вне зависимости от их расположения; 4) нейроны со смешанной динамикой, вне зависимости от их расположения.

Зависимость динамики ПО от типа РП нейрона

Известно, что по свойствам РП все нейроны делятся на две основные группы: простые и сложные.

Нейроны с простым РП, как правило, имеют более низкую фоновую активность и более узкую ориентационную настройку, в то время как у клеток со сложными РП фоновая активность выше, а ориентационная настройка — шире (Kato et. al., 1978; Шевелёв, 1984). Это позволяет использовать указанные параметры как критерий, по которому можно различать нейроны с простыми и сложными РП.

Распределение всех зарегистрированных нейронов по фоновой частоте импульсации и

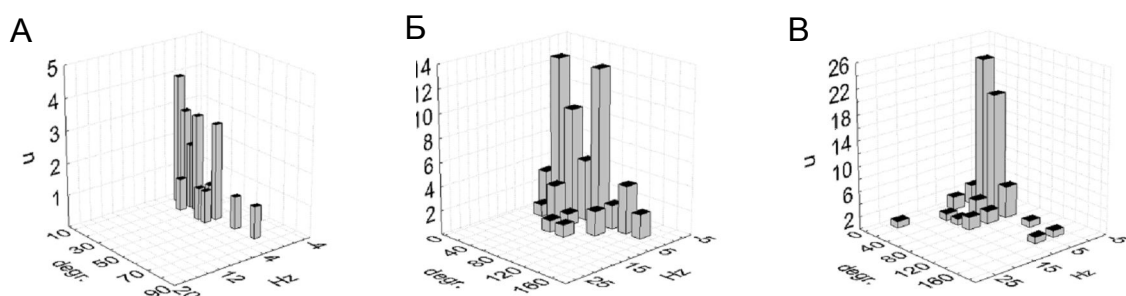


Рис. 4.15. Распределение нейронов со стабильной ПО (А), нестабильной ПО (Б) и нейронов со смешанной динамикой (В) по фоновой частоте импульсации и ширине ориентационной настройки. По оси X — фоновая частота импульсации (Гц), по оси Y — ширина ориентационной настройки (град.), по оси Z — количество случаев (n).

ширине настройки приведено на рис. 4.15. Такое двухмерное распределение имеет два пика, что позволяет разделить все зарегистрированные нейроны на две группы: в первую группу относятся клетки, имеющие сравнительно узкую ориентационную настройку (до 50 град.) и сравнительно низкую частоту фоновой импульсации (до 10 Гц), а во вторую группу — все остальные.

Среди нейронов со стабильной ПО (рис. 4.15, А) преобладали нейроны первой группы (90.8 %, n=20), в то время, как клетки второй группы встречались достаточно редко (9.5 %, n=2).

Нейроны с нестабильной ПО (рис. 4.15, Б) были распределены приблизительно в равной степени как в первой (41.5 %, n=26), так и во второй группе (58.3 %, n=36).

И, наконец, нейроны со смешанной динамикой (рис. 4.15, В) в большинстве своём относились к первой группе (69.7 %, n=46), хотя присутствовали и во второй группе (30.3 %, n=20).

Анализируя все приведённые выше характеристики, имеем, что *первая группа клеток* (которая состояла преимущественно из *нейронов с простыми РП*) содержала в основном клетки со смешанным типом динамики (51.0%, n=46), хотя в ней также присутствовали нейроны со стабильной (21.4%, n=20) и нестабильной ПО (27.6%, n=26). *Вторая группа нейронов* (где в основном присутствовали *клетки со сложным РП*) состояла преимущественно из нейронов с нестабильной ПО (61.6%, n=36). В ней также присутствовали клетки со смешанной динамикой (34.8%, n=20) и (в незначительном количестве) нейроны со стабильной ПО (3.6%, n=2).

Таким образом, мы можем предположить, что, скорее всего, перестройки ПО различается для клеток, имеющих различные типы РП.

Распределение нейронов с динамикой различного типа по глубине коры

Распределение нейронов по глубине коры оказалось различным для клеток,

расположенных в разных функциональных модулях V1.

В ЦОГ (рис. 4.16, А) в верхних слоях коры (200-400 мкм) нейронов с нестабильной ПО было больше, чем клеток со смешанной динамикой (85.7%, $n=7$ и 14.3%, $n=1$ соответственно), в то время как в более глубоких слоях преобладали нейроны со смешанной динамикой (75%, $n=12$ против 25%, $n=4$ для глубины 1000 мкм). Нейроны со стабильной ПО были, по всей видимости, распределены во всех слоях коры равномерно.

В ориентационных колонках (рис. 4.16, Б) в верхних слоях коры (200 мкм) было примерно одинаковое соотношение между нейронами с нестабильной ПО и со смешанной динамикой (40%, $n=10$ и 48%, $n=12$ соответственно), в то время как на глубине погружения 400-800 мкм преобладали клетки с нестабильной ПО (их доля составляла 75%, для глубины 800 мкм, $n=9$), а доля нейронов со смешанной динамикой была мала (16.7%, $n=2$). Как и в ЦОГ, доля клеток со стабильной ПО в ориентационной колонке не зависела от глубины коры.

В соответствии с данными, приведёнными в работах (Maier et. al., 2011; Blasdel & Lund, 1983), при введении микроэлектрода на глубину 0-550 мкм относительно

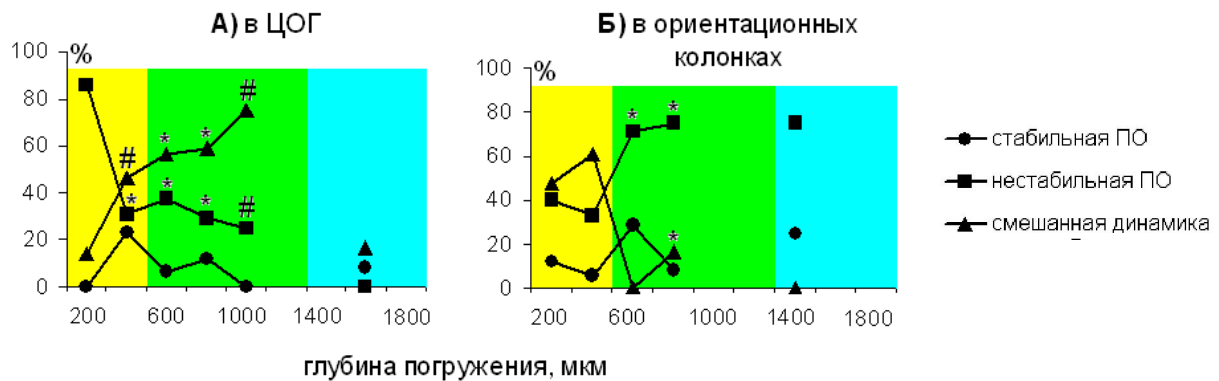


Рис. 4.16. Распределение нейронов с различным типом динамики ПО в слоях коры. А — зависимость для ЦОГ, Б — зависимость для ориентационных колонок. По оси абсцисс — глубина погружения в мкм относительно поверхности V1, по оси ординат, доля нейронов той или иной группы в процентах. Жёлтым цветом отмечены супрагранулярные слои (слои 2/3), зелёным — гранулярный слой (слой 4), голубым — инфрагранулярный слой. Кружки соответствуют нейронам со стабильной ПО, квадратики — нейронам с нестабильной ПО, треугольники — нейронам со смешанной динамикой. Звёздочки над графиком соответствуют достоверности различий между значениями, соответствующим этим звёздочкам и доли соответствующих нейронов на глубине 0-200 мкм, обозначения достоверности те же, что и на рис. 4.8.

поверхности V1 регистрируются нейроны супрагранулярного слоя, или слоёв 2/3. Гранулярный слой V1 (слой 4) соответствует глубине 550-1350 мкм относительно поверхности V1. И, наконец, на глубинах 1350-1800 мкм располагается инфрагранулярный слой (слои 5-6). Уже, начиная с 1800 мкм, начинается белое вещество. Сопоставляя результаты этих работ с данными, полученными в диссертационной работе, можно предположить, что в *супрагранулярном* слое (рис. 4.16, жёлтая область) в ЦОГ преобладают нейроны с нестабильной ПО, а в ориентационных колонках — нейроны со смешанной динамикой. В *гранулярном* и *инфрагранулярном* слоях (рис. 4.16, зелёная область) всё наоборот: в ЦОГ могут преобладать нейроны со смешанной динамикой, а в ориентационных колонках — нейроны с нестабильной ПО.

Таким образом, мы можем прийти к заключению, что динамика ПО может различаться у нейронов, расположенных в разных слоях V1.

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

В *третьей серии опытов* был проведён кросскорреляционный анализ по всем парам нейронов, где первая клетка находилась в ЦОГ, а вторая — в ориентационной колонке. В результате этого анализа были построены кросскоррелограммы (n=60, типичные примеры приведены на рис. 4.17).

В них анализировались ширина и положение главного пика. По его положению все пики были разделены на три категории: смещённые вправо, центральные и сдвинутые влево. Пики, смещённые вправо, соответствовали передаче нейронной активности от нейрона, расположенного в ЦОГ, в нейрон, расположенный в ориентационной колонке, а пики, смещённые влево — передаче от колонки к ЦОГ. И, наконец, центральные пики означали одновременную активацию двух нейронов.

По ширине пика все главные пики были разделены на три группы: Т-пики, С-пики и

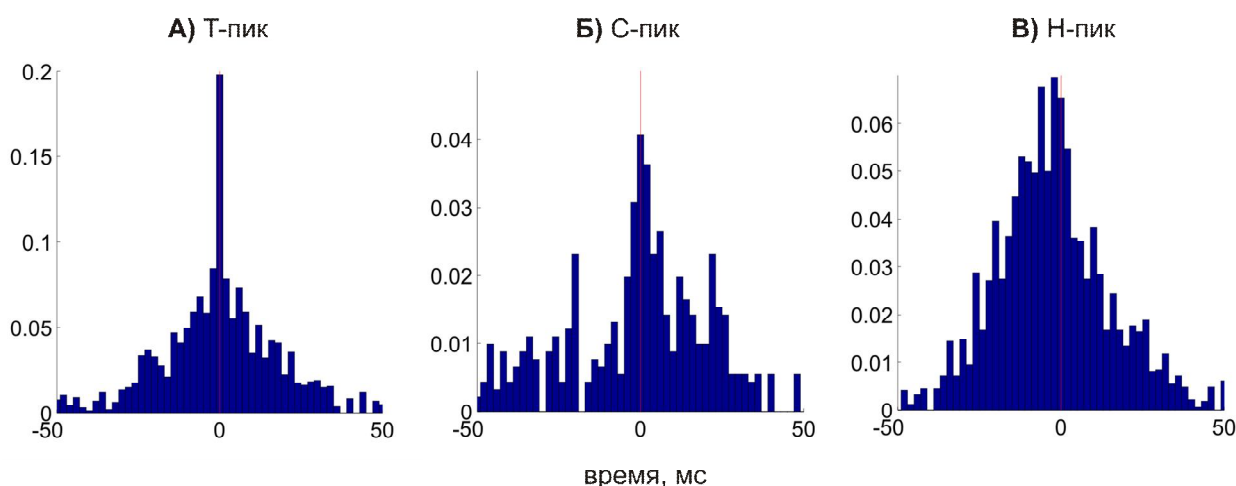


рис. 4.17. Различные пики на кросскоррелограмме. А — Т-пики, Б — С-пики, В — Н-пики. По оси абсцисс — время в мс, по оси ординат — доля пар спайков с заданным межспайковым расстоянием. Красная линия в центре соответствует положению 0 мс.

Н-пики.

Т-пики (рис. 4.17, А) имели маленькую ширину (до 4 мс) и могли бы соответствовать моносинаптической связи между нейронами. В нашем случае они оказались самыми многочисленными, составляя 55% ($n=33$) от общего числа обнаруженных пиков. Наиболее часто встречающимися являются центральные пики (28% от общего числа пиков, $n=17$). После них идут пики, смещённые влево (18%, $n=11$), и очень малую долю составляют пики, смещённые вправо (8%, $n=5$).

С-пики (рис. 4.17, Б) имеют большую ширину по сравнению с Т-пиками, и могут характеризовать полисинаптическую передачу нейронной активности. Они встречаются в 32% ($n=19$) всех случаев, из них 20% ($n=12$) приходится на центральные пики, 7% ($n=4$) - на пики, смещённые влево и 5% ($n=3$) - на пики, сдвинутые вправо.

Н-пики, характеризующие общее модулирующее воздействие (рис. 4.17, В), встречались сравнительно редко (в 13% всех случаев, $n=8$). Все Н-пики, зарегистрированные в эксперименте, были исключительно центральными.

Теперь рассмотрим, как спайковые кросскорреляции зависят от того, какими свойствами обладает динамика ПО нейронов, образующих пару (табл. 4.1). Были найдены взаимодействия у семи пар нейронов, где обе клетки имеют нестабильную ПО. Им всем

соответствовали Т-пики, которые в трёх случаях смещены влево, в двух — являются центральными и ещё в стольких же случаях — смещёнными вправо.

Корреляции в паре, состоящей из *двух нейронов со смешанной динамикой*, более разнообразны: в 33% (n=9) встречаются центральные Т-пики, соответствующие общему моносинаптическому входу, в 19% (n=5) - Т-пики, расположенные слева от 0 мс, что могло означать синаптическую связь от нейрона, расположенного в ориентационной колонке, к нейрону, расположенному в ЦОГ. В 19% (n=5) случаев наблюдались центральные С-пики, что соответствовало общему полисинаптическому входу.

Взаимодействия в паре, где *нейрон в ЦОГ имеет нестабильную ПО, а нейрон в колонке — смешанную динамику*, встречаются в 34% (n=16) случаев. В таких парах наблюдаются в основном те же пики, что в парах «смешанная динамика — смешанная динамика», однако, доля центральных С-пиков немного выше (31%, n=5 по сравнению с 19%, n=5).

Таким образом, мы можем предположить, что нейроны со смешанной динамикой, расположенные в ориентационных колонках, характеризуются большим разнообразием горизонтальных связей, различающихся как по типу, так и по тому, с какими клетками и клеточными ансамблями они образуют связь. Возможно, именно это и определяет большую сложность изменений ПО у нейронов со смешанной динамикой, чем у клеток с нестабильной ПО.

Теперь рассмотрим связи *нейронов со стабильной ПО*. Для того, чтобы подтвердить гипотезу о таймерах и сканерах, необходимо рассмотреть все пары, содержащие предполагаемые нейроны-таймеры, то есть, клетки со стабильной ПО, расположенные в ЦОГ (см. раздел 4.2.2). В эксперименте было обнаружено 26 таких пар. Из них только в четырёх случаях был зарегистрирован главный пик, что соответствует наличию межнейронного взаимодействия, в остальных случаях никакой корреляции выявлено не было. В двух случаях это был центральный Т-пик (общий моносинаптический вход), в

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

одном случае — Т-пик, смещённый вправо (синапс от ЦОГ к ориентационной колонке). Ещё в одном случае наблюдался центральный Н-пик (общее модулирующее влияние). Таким образом, несмотря на то, что в большинстве случаев передача нейронной активности от нейрона со стабильной ПО, расположенном в ЦОГ, к нейрону, расположенному в колонке, выявлена не была, в некоторых, очень редких случаях она, всё же, возможна.

Это может означать одно из двух: 1) либо метод спайковых кросскорреляций, применённый к столь слабым реакциям ответов, не позволяет зарегистрировать воздействия короткой длительности; 2) либо только малая часть нейронов со стабильной ПО, расположенных в ЦОГ, может играть роль нейронов-таймеров.

4.4. Свойства нейронных ответов

4.4.1. Выделение главных компонент

Анализ распределения спайков в ответах нейронов на разные ориентации стимула важен для понимания механизмов, лежащих в основе формирования динамики ПО, поскольку, с одной стороны, свойства нейронных ответов могут быть объяснены путём системного подхода к анализу различных физиологических механизмов, протекающих в V1 (Schummers et. al. 2007; Basalyga et. al., 2013), а с другой стороны, особые характеристики реакции нейрона могут быть причиной формирования динамических сдвигов ПО, как это было показано на отдельном примере в работе (Richmond & Optican, 1990).

Для описания реакции нейрона была использована оценка функции плотности спайков (SDF), которая строилась для ответов на все стимулы (раздел 3.4). Пример таких функций для одного случая приведён на рис. 4.18. Как видно из рисунка, весь ответ можно разделить на две фазы: в первой из них частота импульсации быстро нарастает, после чего также быстро падает (рис. 4.18, А). Другая фаза, следующая за первой, характеризуется более медленными низкоамплитудными колебаниями функции (рис. 4.18, Б).

Можно видеть, что SDF имела форму, уникальную для одной и той же ориентации стимула и различающуюся для других ориентаций. В частности, амплитуда и латентность острых начальных пиков на оси времени (рис. 4.18, А) в ответ на стимулы разной ориентации различались. Что касается более медленных колебаний (рис. 4.18, Б), то для различных ориентаций они отличаются по форме и частоте. Такие особенности формирования реакций нейронов свидетельствовали о том, что в разные моменты времени от начала развития ответа максимальная частота импульсации нейрона возникала на различные ориентации. Это позволяет предположить, что в случае, изображённом на рис. 4.18, А, имеют место изменения ПО. Теперь выясним, насколько такой способ

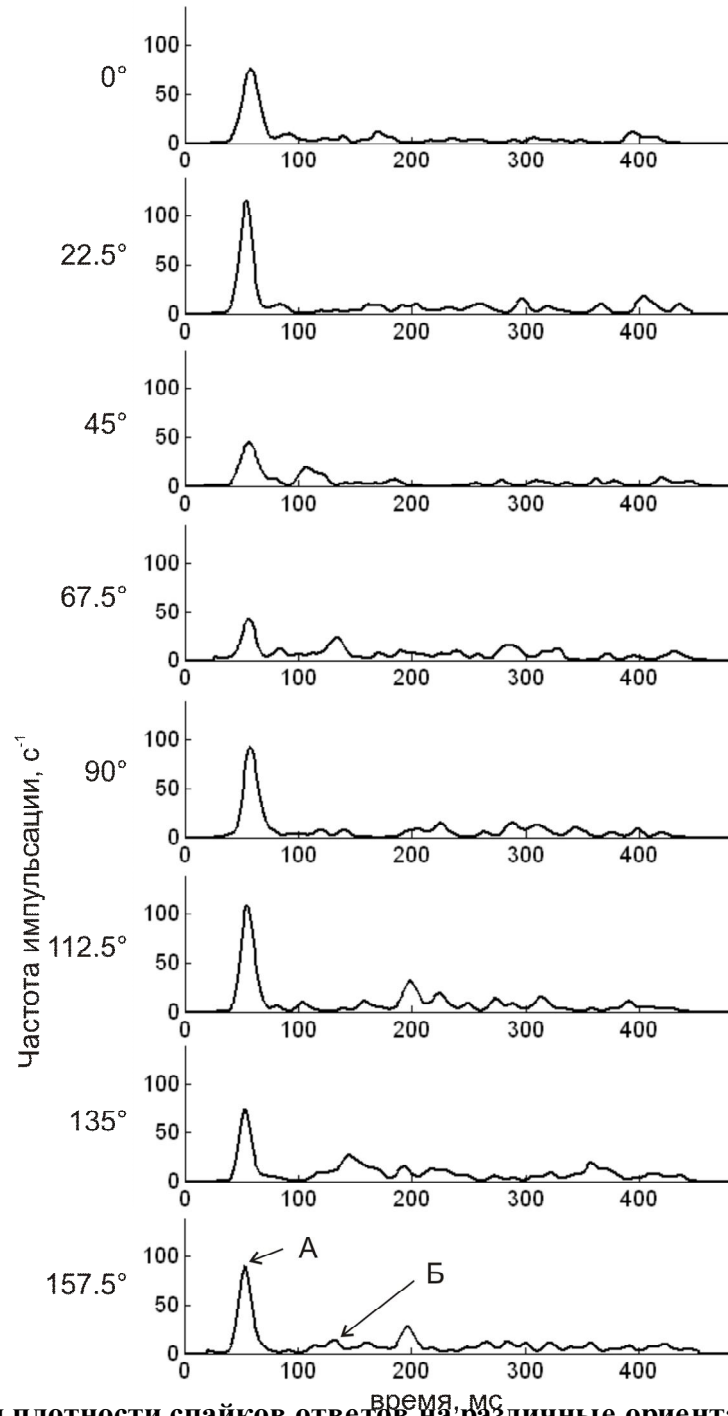


Рис. 4.18. Функции плотности спайков ответов на различные ориентации. По оси абсцисс — время развития ответа в мс, по оси ординат — вероятность появления спайка в единицу времени. Цифра напротив графиков означает ориентацию стимула в градусах.

формирования динамики может быть общим для всех исследованных нейронов.

Для того, чтобы ответить на этот вопрос, было построено компактное описание нейронных ответов путём использования *метода главных компонент* (раздел 3.4).

Результат его применения для одного из случаев изображён на рис. 4.19.

Метод заключался в представлении всех ответов (заданных функцией плотности

спайков) в виде суммы нескольких временных зависимостей, или *главных компонент* (рис. 4.19, справа), взятых с определёнными *весовыми коэффициентами* (рис. 4.19, слева): набор весовых коэффициентов (их столько же, сколько и самих компонент) являлся уникальным для каждого предъявленного стимула, в то время как форма главных компонент от него не зависит. Если весовой коэффициент положителен, то увеличение значения соответствующей компоненты ведёт к увеличению всего ответа, а если отрицателен — то к уменьшению. Математически такое разделение можно описать в виде:

$$r_s = w_{sa} a + w_{s1} \phi_1 + w_{s2} \phi_2 + w_{s3} \phi_3 + w_{s4} \phi_4 \quad (4.2)$$

где r_s - ответ нейрона на стимул с ориентацией s , a - усреднение ответов по всем ориентациям, ϕ_k - главная компонента, общая для всех ориентаций ($k=1,2,3,4,\dots$), w_{sk} - весовые вклады ($k=1,2,3,4,\dots$), в зависимости от ориентации s и номера главной компоненты k .

После применения метода ответ нейрона однозначно определяется весовыми коэффициентами w_{sk} (рис. 4.19, слева), а исследуемые свойства зрительного анализатора зависят как от конкретных значений коэффициентов, так и от формы компонент. Сумма (4.2) содержит бесконечное число слагаемых, однако, в соответствии со свойствами метода (раздел 3.4) вклад каждого последующего члена становится всё меньше и меньше. Таким образом, мы можем ограничиться приближённым описанием ответа, рассматривая его как сумму первых p наиболее существенных главных компонент и не учитывая компоненты с номерами, большими, чем p , вклад которых в реакцию нейрона пренебрежимо мал.

Вычислим число наиболее существенных компонент (p). Для этого для каждого p построим следующую величину:

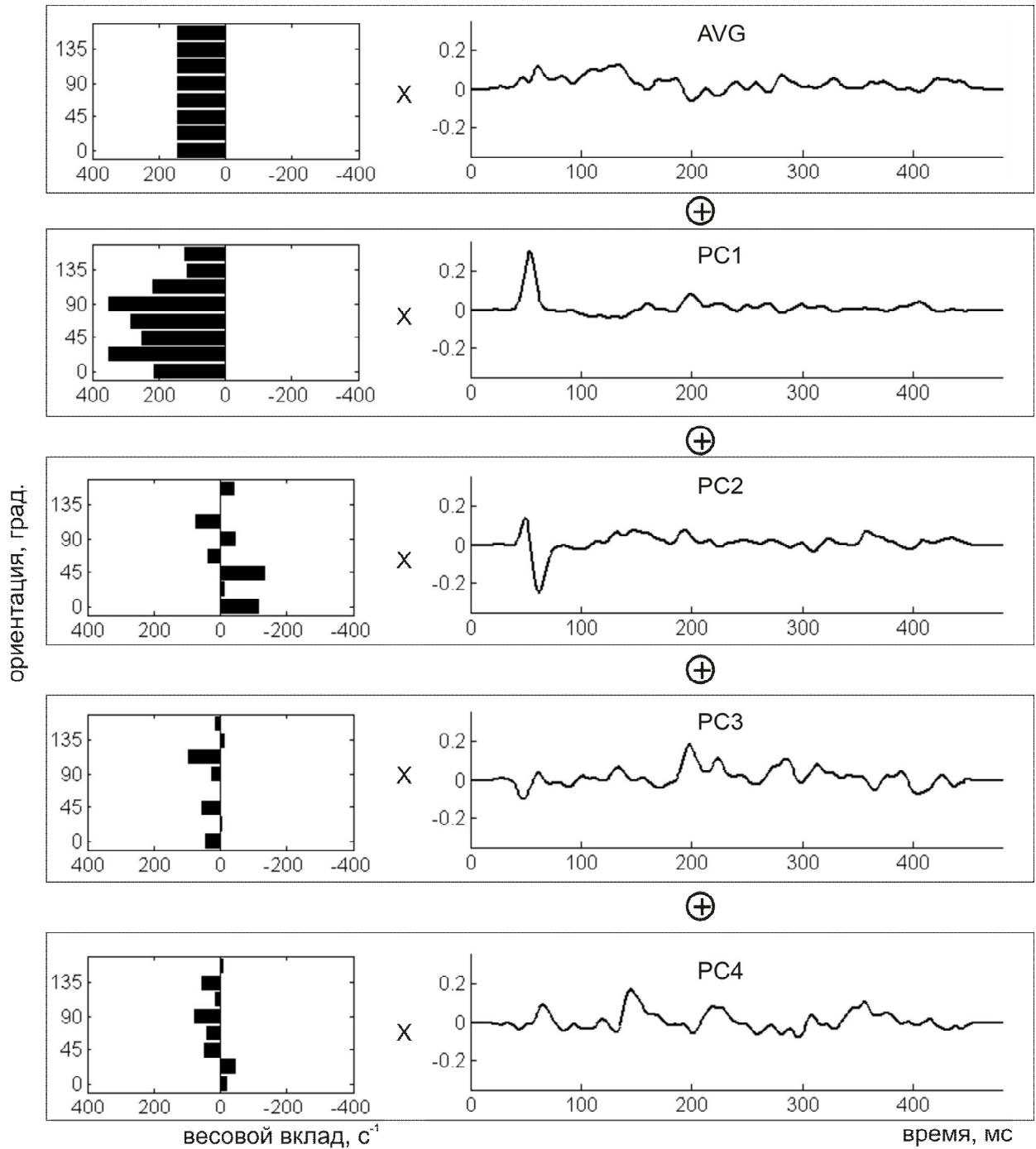


Рис. 4.19. Разделение функции плотности спайков на главные компоненты для случая, представленного на рис. 4.18. Нейронный ответ на любую ориентацию представляется как взвешенная сумма нескольких весовых коэффициентов. На графике показаны только первые четыре главные компоненты. В левом столбце — весовые 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). Plusом отмечено сложение, знаком X — умножение.

$$e_p = \frac{1}{N} \sum_{s=1}^N \frac{\|r(s) - r_p(s)\|_{L^2}^2}{\|r(s)\|_{L^2}^2} \quad (4.3)$$

где N — количество предъявленных стимулов, $r(s)$ — вектор функции плотности спайков в ответ на ориентацию s в пространстве L^2 , $r_p(s)$ — приближение этого вектора, в случае, если в сумме (4.2) оставить только первые p слагаемых, а $\|\cdot\|_{L^2}$ - его норма.

Эта величина принимает значение от нуля до единицы и характеризует точность, с которой описание ответа в виде суммы главных компонент воспроизводит сам нейронный ответ. $e_p = 0$ соответствует идеально точному описанию реакции нейрона, а $e_p = 1$ тому, что сумма (4.2) и нейронный ответ никак друг с другом не взаимосвязаны. Величина e_p для разных p приведена на рис. 4.20. Вполне ожидаемо, что с ростом p она убывает (чем больше слагаемых в сумме, тем точнее описан ответ). В диссертационной работе принята точность описания ответа $e_p < 0.15$. Руководствуясь этим критерием, получаем $p=5$, то есть, любой ответ на стимул определённой ориентации в дальнейшем будет представлен как взвешенная сумма четырёх компонент и усреднения по всем ориентациям.

После получения оптимального значения p разделение корректировалось с целью исключения из усреднения нейронной реакции тех составляющих, форма которых совпадала с формой самих главных компонент, и включения их в состав самих компонент. После такой коррекции AVG соответствовала только той составляющей усреднения, форма которой в наибольшей степени отличалась от формы скорректированных компонент PC1-PC4.

Изучение свойств реакций нейронов таким образом свелось к изучению особенностей весовых коэффициентов и компонент AVG, PC1-PC4. Эти характеристики будут рассмотрены в ближайших разделах.

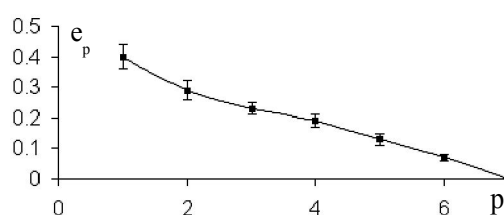


Рис. 4.20. Средние значения точности восстановления первых p главных компонент. По оси абсцисс — p , по оси ординат — e_p , пояснения см. в тексте.

4.4.2. Свойства главных компонент

Весовые коэффициенты

По мере увеличения номера компоненты PC1-PC4 снижается её максимальное (рис. 4.21, А) и минимальное значения (рис. 4.21, Б). Однако, это является свойством самого метода (раздел 3.4) и не объясняется физиологическими особенностями нейронов.

Рассмотрим знаки вкладов самих составляющих (рис. 4.21, А, Б). Как видно из рисунка, только компоненты AVG и PC1 имеют положительные максимальный и минимальный вклады. Вклады последних трёх компонент имеют максимальное значение, большее нуля (рис. 4.21, А) и минимальное значение меньше нуля (рис. 4.21, Б). Из этого следует, что эти составляющие не могут быть обусловлены активностью какого-либо одного возбуждательного или тормозного входа. Таким образом, для выяснения механизмов формирования той или иной компоненты необходимо связать её с несколькими как возбуждательными, так и тормозными влияниями.

Вклады компонент PC1-PC4 также обладают следующими свойствами: 1) сравнительно малая ширина настройки (рис. 4.21, В); 2) большой разброс по их предпочитаемым ориентациям (стандартное отклонение ПО составляет 52 град. для PC1, 50 град. для PC2, 55 град. для PC3, 44 град. для PC4); 3) отсутствие корреляции между оптимальными ориентациями любых двух пар главных компонент. 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, за каждый из которых отвечает своя компонента.

Спектральный состав главных компонент

Для изучения формы каждой компоненты был проведён Вейвлет-анализ, где применялась функция Хаара. Результат этого анализа для нейрона, представленного

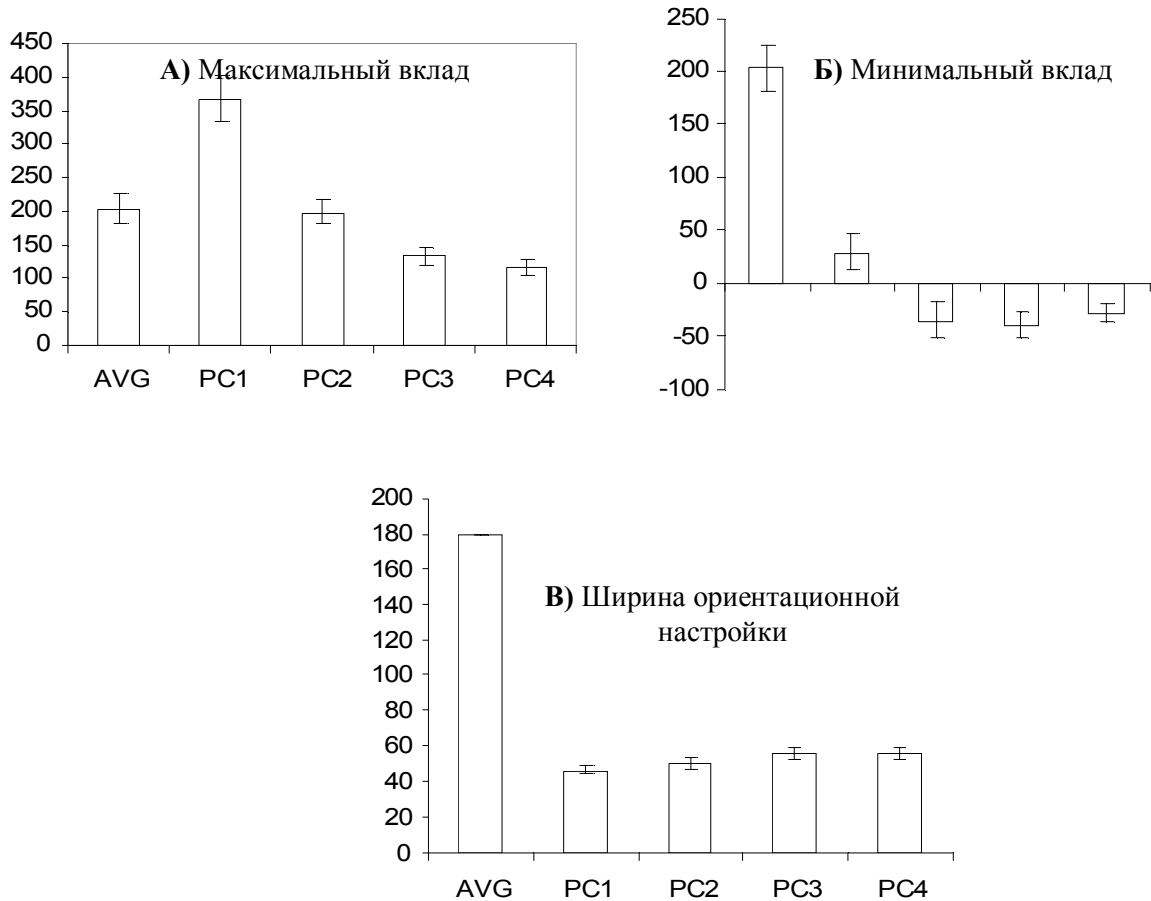


Рис. 4.21. Свойства вкладов компонент. (А) — средние значения максимальных вкладов, (Б) — средние значения минимальных вкладов, (В) — средние значения ширины ориентационной настройки компонент. Остальные обозначения такие же, как и на рис. 4.19.

на рис. 4.18-4.19, приведён на рис. 4.22. Из рисунка следует, что для составляющих PC1-PC2 можно выделить две фазы ответа: фазическую и тоническую. Обработка результатов показала, что указанное разделение можно произвести во многих зарегистрированных случаях.

Для анализа спектрального состава тонической части была применена серия цифровых фильтров, которая позволяла получить спектральные составляющие компонент, соответствующие диапазонам 0-4 Гц (НЧ составляющая), 4-8 Гц (тета), 8-14 Гц (альфа), 14-30 Гц (бета), более 30 Гц (гамма). Относительная мощность той или иной спектральной составляющей переходной и непереходной частей компоненты приведена на рис. 4.23.

Как видно из рисунка, наибольшая мощность фазической составляющей ответа

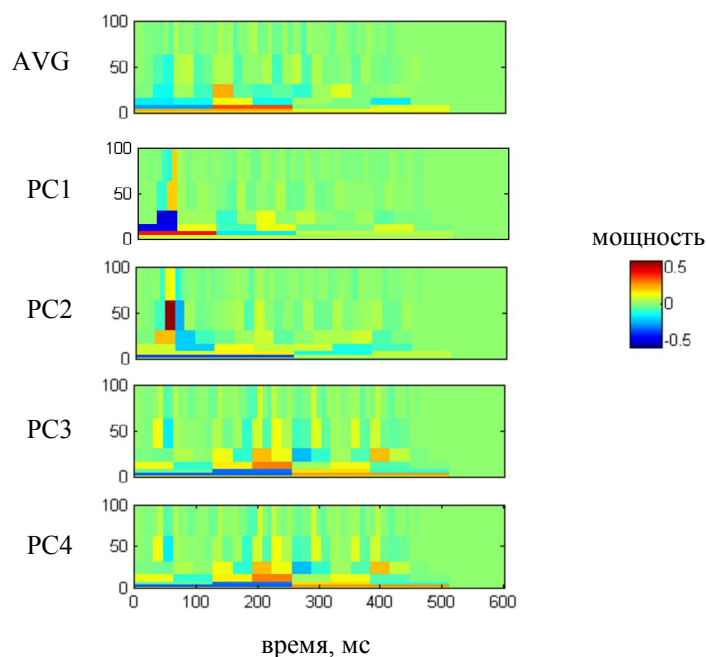


Рис. 4.22. Вейвлет-анализ компонент для нейрона, изображённого на рис. 4.18-4.19. По оси абсцисс — время, прошедшее после включения стимула, по оси ординат — частота в Гц. Цвет на графиках определяется вкладом той или иной частоты в формирование всей компоненты за определённый временной промежуток. Остальные обозначения такие же, как и на рис. 4.19.

приходится на первую и вторую главные компоненты (PC1 и PC2), в то время, как для компонент AVG, PC3 и PC4 она значительно меньше (рис. 4.23, А). Что же касается низкочастотной составляющей (диапазон 0-4 Гц, не соответствует дельта-ритму), то она наиболее характерна для компоненты AVG (рис. 4.23, Б). Кроме того, достоверно больший вклад она вносит в PC1. Тета-, альфа-, бета- и гамма-составляющие вносят наибольший вклад в компоненты PC3 и PC4 (рис. 4.23, В-Е).

Таким образом, анализ ответов нейронов на разные ориентации стимула позволяет сделать следующие выводы: 1) все выявленные ритмические составляющие не являются следствием фильтрации «шума» в определённом частотном диапазоне, поскольку их распределение для разных компонент различно и не соответствует спектру белого или розового шума; 2) разные компоненты — это не просто искусственное разделение нейронного ответа на различные абстрактные составляющие, а выделение из него пяти составляющих, каждая из которых может содержать как реальную компоненту,

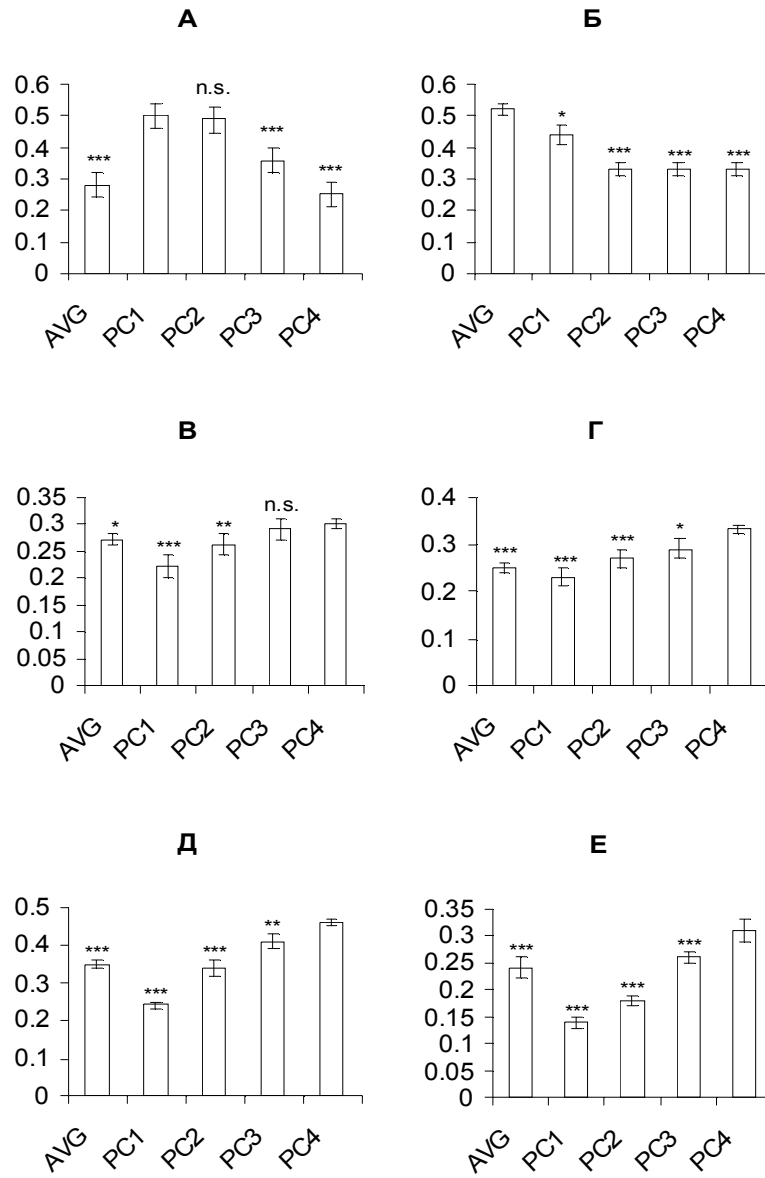


Рис. 4.23. Вклад различных составляющих в компоненты: (А) — физической составляющей, (Б) — низкочастотной тонической составляющей, (В) — тета-, (Г) — альфа-, (Д) — бета-, (Е) — гамма-составляющих. По оси ординат указаны векторные нормы составляющих, обозначения компонент такие же, как и на рис. 4.19. 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. 4.19.

обусловленную действием определённых нейронных ансамблей, так и искусственные образования.

Зависимость главных компонент от расположения нейронов в функциональных модулях V1

Для дальнейшего исследования механизмов, лежащих в основе возникновения

различных компонент и формирования ответов, было проведено сравнение формы этих компонент для нейронов, расположенных в разных функциональных модулях V1: центрах ориентационных гиперколонок (ЦОГ) и ориентационных колонках.

Для каждой компоненты были вычислены вклады различных составляющих. Сравнение вкладов составляющих для AVG (усреднение по всем предъявляемым стимулам) и PC1 (первая главная компонента) приведены на рис. 4.24.

Как видно из рисунка, нейроны в ориентационных колонках характеризовались более слабым, чем нейроны в ЦОГ, вкладом фазической части в компоненты AVG и PC1 (рис. 4.24), зарегистрированным на уровне тенденции (для AVG 0.22 ± 0.05 по сравнению с 0.35 ± 0.06 , $p < 0.10$; для PC1 0.43 ± 0.06 по сравнению с 0.59 ± 0.06 , $p < 0.08$). В тоже время для этих клеток вклад различных составляющих непрерывной части более высок: для компоненты AVG удалось зарегистрировать достоверное увеличение вклада альфа-колебаний (0.28 ± 0.02 по сравнению с 0.22 ± 0.02 , $p < 0.02$), а для компоненты PC1 – низкочастотной составляющей (0.49 ± 0.04 по сравнению с 0.38 ± 0.04 , $p < 0.05$).

Что касается компонент PC2-PC4, то их структура не зависела от локализации

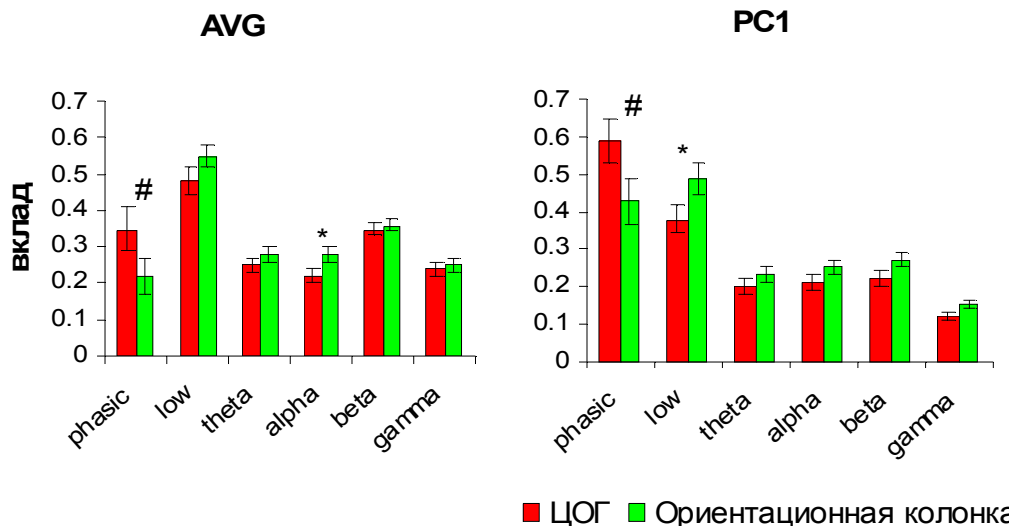


Рис. 4.24. Различие вкладов в компоненты AVG (слева) и PC1 (справа) для нейронов, расположенных в разных функциональных модулях V1. phasic — переходная составляющая, low — низкочастотная, theta — тета-, alpha — альфа-, beta — бета-, gamma — гамма-составляющая. Красным цветом отмечены центры ориентационных гиперколонок (ЦОГ), зелёным цветом — ориентационные колонки. Остальные обозначения такие же, как и на рис. 4.23.

нейронов в разных функциональных модулях V1.

Таким образом, форма некоторых компонент, а значит и форма всего ответа для клеток в ориентационной колонке более сложная, чем для нейронов в ЦОГ.

4.4.3. Связь между свойствами главных компонент и динамикой предпочитаемой ориентации

В предыдущих разделах мы описали форму компонент и их свойства. В этом, заключительном разделе мы рассмотрим, как связаны друг с другом эти свойства и динамика ПО. Для этого были проведены дополнительные исследования.

Фазические составляющие главной компоненты были растянуты до периода 1 с, после

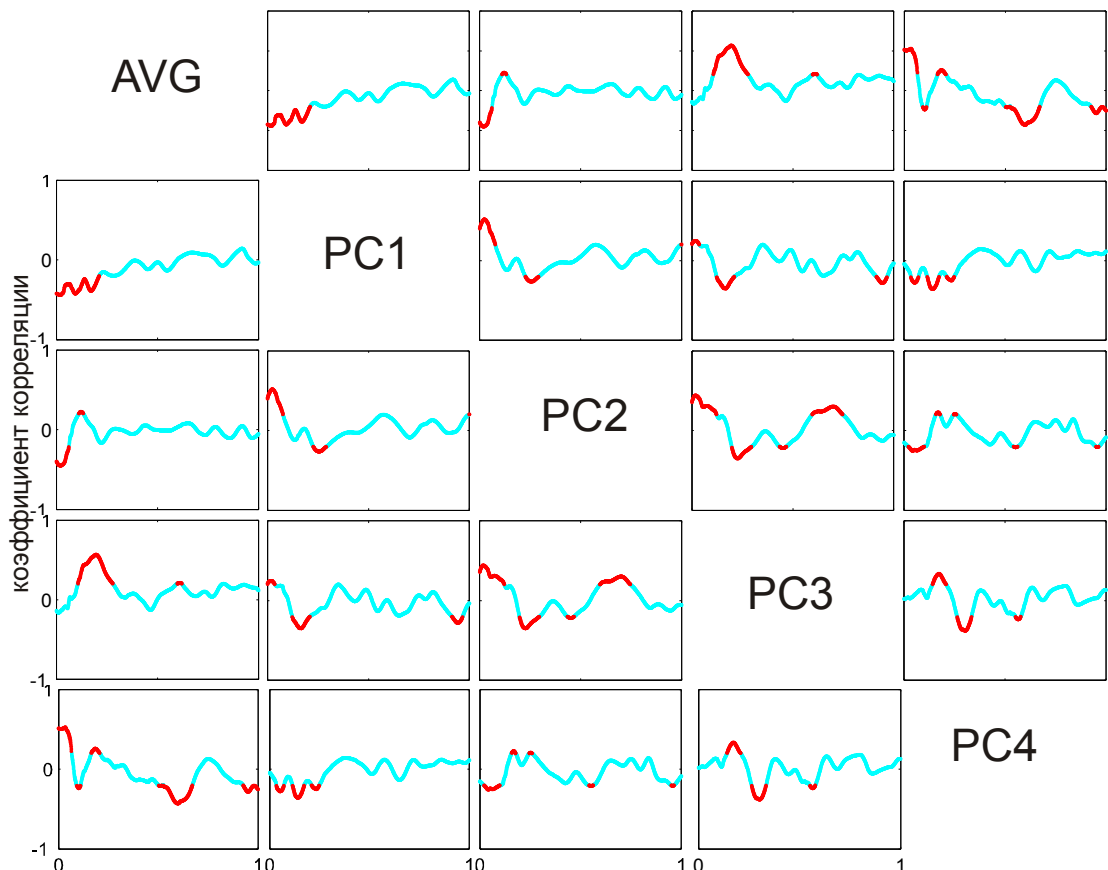


Рис. 4.25. Коэффициенты корреляции между значением переходной составляющей одной компоненты и значением переходной составляющей другой компоненты в одни и те же моменты времени. Каждый график отражает коэффициент корреляции между двумя компонентами: имя первой компоненты содержится в том же столбце, имя второй компоненты — в той же строке, что и график. Красными точками отмечены достоверные корреляции. Остальные обозначения такие же, как и на рис. 4.19.

чего нормированы по амплитуде относительно единицы. Затем поточно, в каждый момент времени был вычислен коэффициент корреляции между значением одной составляющей и значением другой. В итоге были получены данные, как этот коэффициент меняется за время развития ответа (рис. 4.25). Как видно из рисунка, в большинстве моментов времени значение переходной части одной компоненты никак не связано со значением переходной части другой (рис. 4.25, голубая кривая). Однако в некоторых случаях корреляции всё же присутствуют (рис. 4.25, красная кривая). Для этих случаев было вычислено отношение значения одной составляющей к значению другой при помощи поточечного проведения линейной регрессии (рис. 4.26). Видно, что в разные

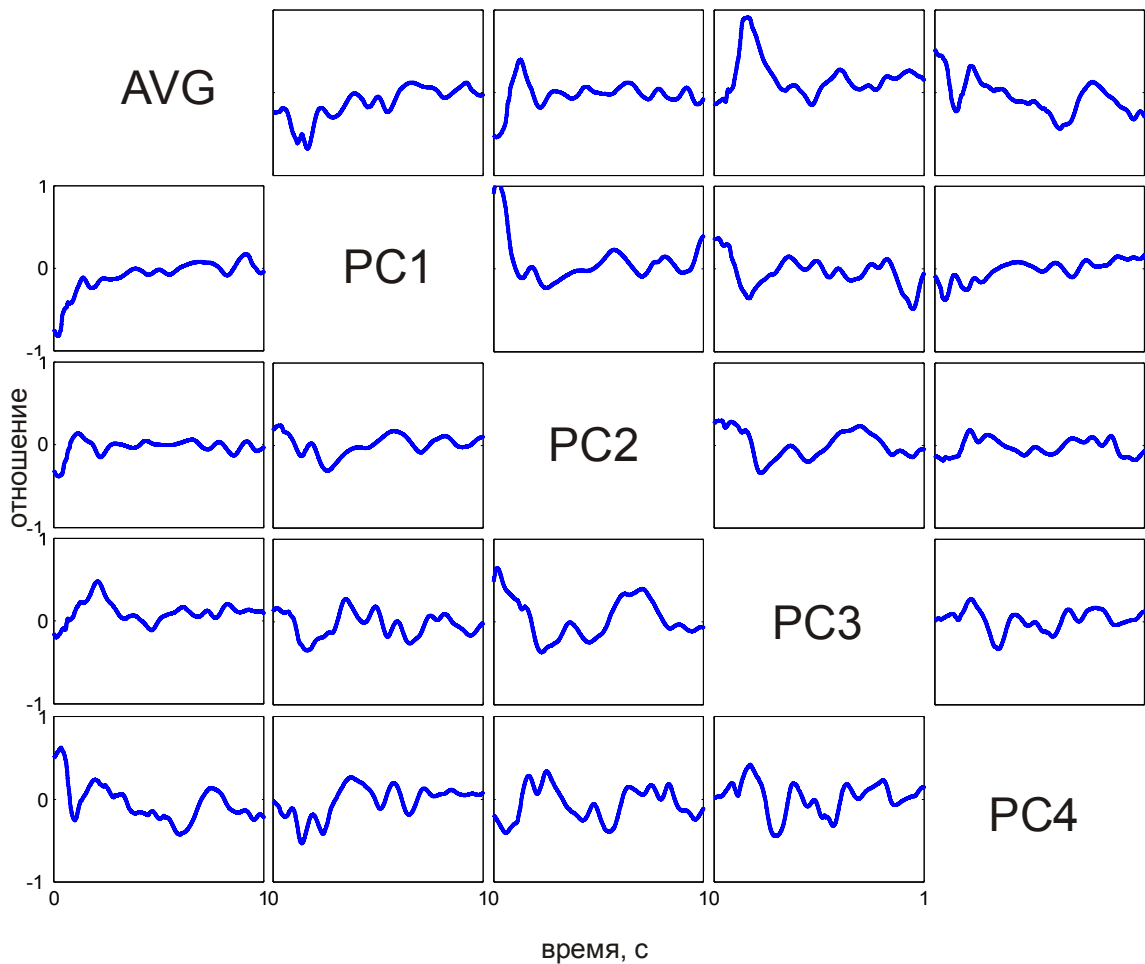


Рис. 4.26. Отношение значения переходной составляющей одной компоненты в определённый момент времени к значению переходной составляющей другой компоненты в тот же момент времени. По оси абсцисс — время в долях от длительности фазической составляющей компоненты, по оси ординат — соотношение. 1 соответствует равенству значений, -1 — тому, что они имеют равные по модулю и противоположные по знаку значения, 0 — отсутствию корреляций между ними. Остальные значения и наименования графиков те же, что и на рис. 4.25.

моменты времени оно отличалось от единицы, и при этом принимало различные, отличающиеся друг от друга значения. Это означает, что в большинстве случаев различные фазические составляющие имели разную форму. При определённых значениях весовых коэффициентов, соответствующих этим компонентам, в фазическом ответе *в разные моменты времени будут преобладать различные составляющие*.

Тонические компоненты были разделены на различные ритмические и аритмические составляющие (низкочастотную, тета-, альфа-, бета- и гамма-составляющие), по одной на каждую компоненту. Таким образом, было выделено пять низкочастотных составляющих, пять тета-, пять альфа-, пять бета- и пять гамма-составляющих. При этом возникает вопрос, что из себя представляют колебания, принадлежащие одному и тому же частотному диапазону, но разным компонентам. Они являются проявлениями двух различных колебательных процессов, проходящих с одной и той же частотой или представляют собой один и тот же осцилляторный процесс, который в ходе применения метода искусственно разделён на две одинаковые части?

Для того чтобы выяснить это, для двух таких составляющих была построена кросскоррелограмма, на которой определили положение главного пика. Подсчитана доля случаев, когда этот пик находился на расстоянии более 10 мс относительно нуля, то есть, имел место сдвиг фаз, а также доля случаев, когда его положение было меньше 10 мс, то есть, никакого сдвига фаз не было. Наличие такого сдвига фаз говорит о том, что две различные ритмические составляющие одной и той же частоты соответствуют двум разным осцилляторным процессам, проходящим с определённой временной задержкой, а его отсутствие может говорить как о разных ритмических процессах, так и о различных частях одного и того же колебания.

Оказалось, что на разных частотах сдвиг фаз различается. Например, две тета-составляющие, соответствующие различным компонентам, имеют значительный фазовый сдвиг в большинстве случаев (доля случаев со сдвигом фаз была равна от 86.4% до 97.1%,

в зависимости от компонент). Аналогичное заключение можно сделать и для альфа- и бета-составляющих (от 75.6% до 94.0% для альфа-, от 60.7% до 90.0% для бета-составляющей). Однако, гамма-колебания (где удалось их выделить), в зависимости от регистрируемого случая и самих компонент, могут как иметь фазовый сдвиг, так и не иметь его (доля, случаев, где наблюдался значительный сдвиг фаз составляла от 23.3% до 72.2%). Это позволяет прийти к выводу, что, как минимум, тета-, альфа- и бета-составляющие, выделенные из различных компонент, в большинстве случаев соответствуют двум независимым колебаниям, а не частям одного и того же осцилляторного процесса, у которого их выделили искусственно. Такие колебания различаются по фазе, что может обеспечивать в разные моменты времени *преобладание разных ритмических составляющих*.

Таким образом, мы получили данные, на основании которых можно предположить

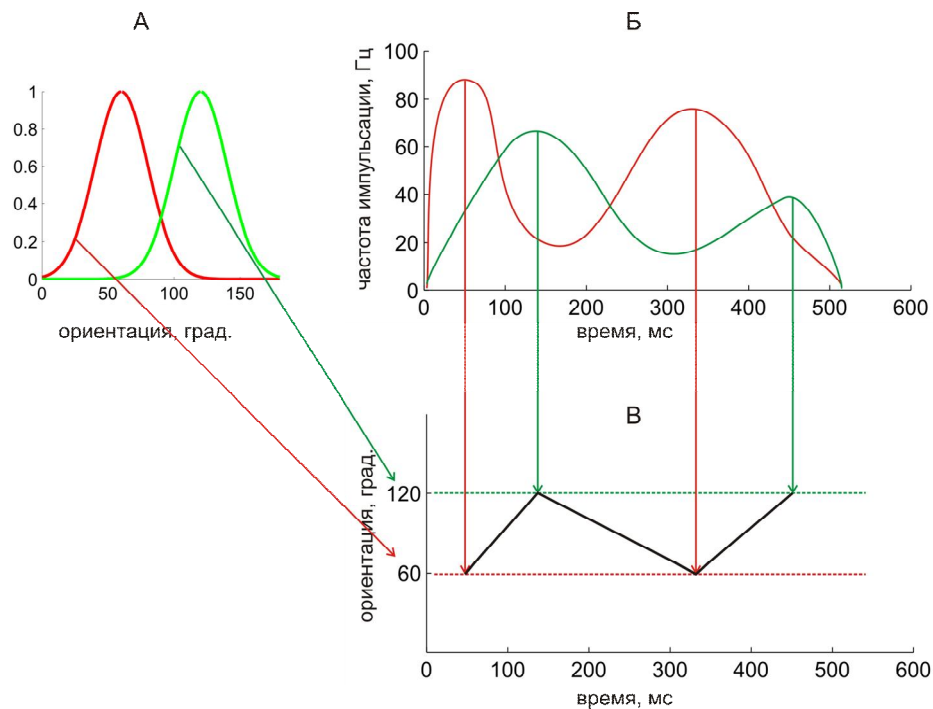


Рис. 4.27. Упрощённая схема формирования динамики ориентационной настройки. Для простоты, на схеме рассмотрен нейронный ответ состоящий из двух главных компонент, выделенных красным и зелёным цветами соответственно. А — разные главные компоненты обладают разными детекторными свойствами; Б — в разные моменты времени преобладают разные главные компоненты; В — из А и Б следует, что в разные моменты времени преобладает настройка на разные ориентации стимула.

наличие следующей схемы формирования динамики ПО (рис. 4.27): 1) в нейронном ответе имеется несколько компонент, обладающих различной формой, которые вносят свои максимальные вклады в ответ при разных ориентациях (рис. 4.27, А; они отмечены линиями разных цветов); 2) поскольку их формы различаются, то в разные моменты времени преобладают различные составляющие (рис. 4.27, Б); 3) изменение преобладания этих компонент соответствует изменению преобладания определённой ориентации за время развития ответа (рис. 4.27, В). А такое изменение и является *динамикой детекторных свойств* (в нашем случае — *динамикой предпочитаемой ориентации*). Итак, с помощью схемы на рис. 4.27 мы смогли объяснить, каким образом может происходить формирование динамики ПО нейронов зрительной коры.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

5.1. Динамика рецептивных полей, предпочитаемой ориентации и частоты спайковых разрядовДинамика рецептивных полей

РП нейронов первичной зрительной коры пластически перестраиваются при изменении уровня световой адаптации, бодрствования, внимания, а также пространственного и временного контекста, в котором представлен стимул (Denney & Adorjani, 1972; Verderevskaya & Shevelev, 1982; Wörgötter, 1998). Кроме того, были выявлены изменения, которые происходят за более короткий промежуток времени — десятки и сотни миллисекунд. Такие перестройки были найдены как для cRF (Шевелёв и др., 1982; Шевелёв, 1984; Shevelev et. al., 1992; Das, Gilbert, 1995), так и для snRF (DeAngelis et. al., 1993a; Malone et. al., 2007; Ringach, 2004). Важной особенностью такого рода модификаций является то, что они не могут быть обусловлены медленными пластическими изменениями в зрительной системе, а могут быть сформированы более быстрыми процессами.

Для количественного описания этих перестроек были проанализированы положение разрядного центра РП, его площадь и вес. Эти процессы не являлись проявлением нейронного шума, то есть, флуктуаций нейронной активности, не зависящих от предъявленного стимула, поскольку, как следует из наших данных, им свойственны определённые закономерности, не свойственные шуму.

Было обнаружено, что *разрядный центр РП* совершает систематические движения, амплитуда которых в среднем составляет 5.4 ± 0.5 град., что превышает характерный размер коркового РП у кошек (Kato et. al., 1978). Результаты моделирования показали (Салтыков и др., 1999), что подобные смещения не влияют на динамику ПО.

Изменение площади и веса РП происходит волнообразно и, как показали наши

данные, синхронно друг с другом (раздел 4.1.3). Это свойство РП было качественно обнаружено в работах (Шевелёв, 1984; Shevelev et. al., 1992). Динамика характеристик РП сохранялись при различных уровнях световой адаптации (Шевелёв и др., 1982), а также не зависели от того, каким именно зрительным стимулом тестировался нейрон (Shevelev et. al., 1992).

Как показал анализ динамики РП характеристик V1, она содержит в своём составе высокочастотные колебания в диапазоне альфа- и бета-ритмов ЭЭГ и низкочастотную составляющую. Трансформации площади и веса были представлены как объединение низкочастотной (НЧ) компоненты и периодических колебаний. Эти составляющие по-разному менялись при сочтанном картировании, а значит, имели различные механизмы.

НЧ компонента динамики была описана во многих работах (Шевелёв, 1984; Shevelev et. al., 1992; Das, Gilbert, 1995; DeAngelis et. al., 1993a; Malone et. al., 2007), где она представляет собой бифазные изменения размеров и веса РП. При анализе динамики возбудительной зоны мы обнаружили, что сочтанное картирование приводит к ослаблению основной возбудительной зоны (уменьшаются максимальные значения площади и веса и укорачивается длительность динамики) и усилению дополнительных возбудительных зон. Аналогичные закономерности, но при анализе суммарных карт РП нейронов, получены в работах (Лазарева и др., 2006; Лазарева и др., 2008). Это означает, что изменения динамики возбудительных зон обусловлены теми же механизмами, что и изменения самих возбудительных зон.

Информации об альфа- и бета-колебаниях пространственно-весовых характеристик динамики РП одиночных нейронов мы не нашли в доступной нам литературе. Однако, сама колебательная активность изучена достаточно хорошо при анализе ЭЭГ. Известно, что альфа-ритмы доминируют в различных отделах зрительного анализатора человека и животных при восприятии ими изображения, решении определенных когнитивных задач и концентрации внимания (см., напр., van Driel et. al., 2012). Имеются данные о том, что они

вливают на восприятие изображения (Базанова, 2009; Шульгина, 2005; Steriade et. al., 1990; Lőrincz et. al., 2009; Wörgötter et. al., 1998). В частности, в экспериментальных исследованиях на животных было обнаружено, что альфа-колебания модулируют частоту спонтанных и вызванных разрядов нейронов или нейронных популяций в различных отделах зрительного анализатора (см. обзоры (Базанова, 2009; Шульгина, 2005; Steriade et. al., 1990)). Показано, что большинство таламокортикальных клеток ЛКТ генерируют спайки только при определённых фазах альфа-ритма (Lőrincz et. al., 2009). Синхронизация альфа-активности ЭЭГ вызывает расширение РП нейронов первичной зрительной коры кошек, а десинхронизация - его сужение (Wörgötter et. al., 1998). С другой стороны, быстрые бета-колебания ЭЭГ (около 30 – 40 Гц) были обнаружены в соматосенсорной и зрительной коре кошек (Steriade et. al., 1990), когда животное находилось в состоянии повышенного внимания. Эти результаты позволяют нам предположить, что периодические колебания в динамике РП одиночных нейронов, обнаруженные в нашей работе, могут определяться синхронной ритмической активностью зрительного анализатора.

Динамика предпочитаемой ориентации

Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о том, что детекторные свойства нейронов V1 (Poort et. al., 2012; Eriksson et. al., 2010; Frazor et. al., 2004), в том числе и ориентационная настройка (Shevelev et. al., 1993; Mulas et. al., 2013), меняются за время развития нейронного ответа. Эти изменения исследовались многими авторами (Celebrini et. al., 1993; Ringach et. al., 1997; Sharon, Grinvald, 2002; Dragoi et. al., 2005; Chen et. al., 2005). По данным работы (Shevelev et. al., 1993), они не зависят от уровня анестезии (при использовании не столь глубокой анестезии), а также времени регистрации нейронной активности. Кроме того, было найдено, что они сохраняются и при изменении контраста изображения (Лазарева и др., 1986). Однако, глубокая анестезия (пропофол, 2-

4 мг/кг/ч), влияет на качество ориентационной настройки и её динамику (Eysel et. al., 2002; Shevelev et. al., 1998a; Sillito et. al., 1975) за счёт существенного изменения соотношения между эффективностями NMDA- и AMPA-рецепторов (Kotani et. al., 1998). Возможно, это и обуславливает расхождение наших результатов и литературных данных (Shevelev et. al., 1993; Лазарева и др., 2003) в оценке ширины ориентационной настройки и селективности клеток разного типа: при слабой анестезии детекторные свойства для нейронов со стабильной ПО хуже, чем для нейронов с нестабильной ПО, а при глубокой анестезии — наоборот.

В некоторых исследованиях не выявлены значительные динамические изменения ПО. В основном это были эксперименты, где использовался метод обратных корреляций (Schummers et. al., 2007; Dragoi et. al., 2002; Ringach et. al., 2003; Mazer et. al., 2002; Nishimoto et. al., 2005; Chen et. al., 2005). Указанное противоречие разрешается в работе (Chen et. al., 2007), где было показано, что нейронный ответ содержит несколько компонент, и только одну из них можно выделить с помощью этого метода. Таким образом, для обсуждения и анализа изменений ПО необходимо, чтобы нейронный ответ содержал несколько составляющих, а выбранная экспериментальная методика позволяла бы регистрировать все компоненты. Этот вывод соответствует нашим результатам, в которых было показано, что именно изменение преобладания различных составляющих в разные временные интервалы и соответствует динамике ПО.

По нашим данным, сдвиг ПО в одном направлении проходит, в среднем, в течении 55 ± 8 мс, после чего ПО нейрона либо стабилизируется, либо начинается смещение в обратном направлении. Эти результаты достоверно не отличаются от оценки длительности одного сдвига, приведённой в работе (Лазарева и др., 2003), где он равен 64 ± 4 мс. Кроме того, некоторые авторы оценили этот параметр косвенно. В работе (Gershon et. al., 1998) было показано, что при однократной стимуляции только в первые 60 мс ответа в каждый момент времени передаётся всё новая и новая зрительная

информация, в то время как более поздний ответ содержит только те сведения, которые уже были переданы раньше. Это означает, что в это время нейрон перестаёт выделять «новые» ориентации, а сканирование ПО в определённом направлении прекращается. Кроме этого, было также продемонстрировано (Celebrini et. al., 1993), что если применить метод временных срезов с размером бина, равным 50-60 мс, то динамику ПО зарегистрировать невозможно, а такое расхождение возможно только, если размер бина соответствует размеру самой ветви динамики.

Мы показали, что динамика ПО зависит от положения нейрона в функциональных модулях V1: в ориентационных колонках доля нейронов со смешанной динамикой была больше, чем в ЦОГ. Это связано с тем, что в разных ориентационных модулях имеются различия в структуре горизонтальных связей (Bosking et. al., 1997; Bressloff, Cowan, 2002; Kang et. al., 2003; Schummers et. al., 2007). В тоже время, как показал проведённый в настоящей работе кросскорреляционный анализ, структура горизонтальных связей влияет на динамические изменения оптимальной ориентации.

По нашим данным, при перпендикулярном погружении микроэлектрода в разных слоях и для различных нейронов форма динамических изменений различается. Из этого следует, что для перестроек ПО какая-либо колончатая структура нехарактерна. Данные результаты были подтверждены экспериментами, где использовалось оптическое картирование, осуществлённое при помощи потенциал-зависимых красителей (voltage sensitive dyes; Sharon, Grinvald, 2002). В этих опытах регистрируемый сигнал отражал изменения мембранного потенциала, общие для некоторой группы нейронов, распределённой по всем слоям V1. На таком сигнале смещения ПО выявлены не были.

Полученные нами данные позволили предположить, что временные сдвиги ориентационной настройки различаются для простых и сложных нейронов. Это может быть обусловлено тем, что реакция простых клеток возникает при конвергенции ответов от нейронов ЛКТ, а реакция сложных нейронов — при конвергенции ответов других

клеток V1 (Louis & David, 2011). Таким образом, это позволяет придти к предположению о том, что на разных стадиях обработки информации в V1 формируются различные типы изменений ПО.

По всей видимости, мы обнаружили динамику ПО и у простых клеток, расположенных в слое 4. Это означает, что изменения ориентационной настройки могут возникать даже на самых ранних стадиях обработки зрительной информации (Alonso, 2002; Louis & David, 2011). Кроме того, по всей видимости, и реакция клеток со стабильной ПО, и ответы клеток, которым свойственны изменения оптимальной ориентации, были также обнаружены и в слоях 2/3 коры больших полушарий. Именно в них находятся нейроны, которые посылают зрительный сигнал в области V2 и V3 (Nowak et. al., 1999). Поэтому, можно предположить, что среди клеток, посылающих сигнал в эти области присутствуют нейроны со всеми выявленными нами типами динамики.

Динамика частоты спайковых разрядов

В ранних исследованиях для оценки детекторных свойств нейронов использовали в основном общее число нервных импульсов за весь ответ, либо за определённый временной интервал (см., напр., Hubel, Wiesel, 1962; Ashton et. al., 1984; Foster et. al., 1985). Однако уже в более поздних исследованиях рассматривается не просто частота импульсации нейрона, но и то, как она эволюционирует за время развития ответа. Для анализа этих изменений использовали самые различные методы: временные срезы (Celebrini et. al., 1993; Лазарева и др., 2003), построение постстимульных гистограмм (Zhuang et. al., 2013), обратные корреляции (DeAngelis et. al., 1993a; Ringach et. al., 1997) и применение адаптивного гауссова ядра с коррекцией латентных сдвигов (Richmond et. al., 1990). Детальный анализ этих способов показал (Silvermann, 1986; van Drongelen, 2013; модификация метода обратных корреляций и его анализ приведены в

работе Chen et. al., 2007), что они позволяют строить зависимости, являющиеся приближениями одной и той же характеристики — *функции плотности спайков*. Эта величина отражает частоту появления импульсных разрядов в каждый момент времени.

В результате построения оценок SDF нами были получены результаты, аналогичные результатам Б. Ричмонда и Дж. Оптикана (Richmond & Optican, 1990): SDF имела очень сложную форму, в ней были обнаружены пики различной величины, расположенные, на первый взгляд, неупорядоченно (рис. 4.18). Аналогичный характер изменения частоты появления спайков был зарегистрирован у клеток ЛКТ (McClurkin et. al., 1991), IT (Richmond et. al., 1987), MT (Osborne et. al., 2004), MST (Kawano et. al., 1994) и пр. Таким образом, сложные изменения частоты появления спайков являются общим свойством зрительной системы.

Как показали наши данные, SDF ответов нейронов на разные ориентации отличаются друг от друга как по форме, так и по амплитуде. Для того чтобы наиболее компактно описать и оценить все особенности таких изменений, был применён метод главных компонент. Он показал, что реакцию нейрона можно аппроксимировать суммой пяти составляющих (из которых одна соответствовала усреднению по всему ответу). Такая модель позволяет воспроизвести в среднем 85% мощности всего сенсорного сигнала. В работе (Richmond & Optican, 1990) было продемонстрировано, что оставшиеся 15% мощности сами по себе не несут никакой информации о зрительном стимуле, поэтому они, скорее всего, представляют собой не более, чем нейронный шум.

Нам удалось выяснить, что такие «слагаемые» проявлялись в ответах нейрона на стимулы различных ориентаций, а по данным работы (Richmond & Optican, 1990), ориентационная селективность первой главной компоненты (PC1) совпадала с настройкой, вычисленной по критерию общего числа импульсов за время развития ответа. Таким образом, полученные нами результаты оказались идентичны результатам, полученным в других работах, на других животных и с иным уровнем анестезии.

При использовании метода обратных корреляций выделяется только часть ответа (это было продемонстрировано в работе Chen et. al., 2007). Она характеризуется постоянством ПО за время развития реакции (DeAngelis et. al., 1993a; Ringach et. al., 1997), либо претерпевает малые, незначительные изменения (Schummers et. al., 2007). Если эти результаты сопоставить с имеющимися данными, а также сформулировать их на языке главных компонент, то можно предположить, что при помощи метода обратных корреляций была выделена только одна составляющая, детекторные свойства которой совпадали с аналогичными характеристиками общего числа импульсов за ответ, иначе говоря, этот метод позволяет зарегистрировать только компоненту PC1.

По нашим данным, каждая главная компонента содержит в своём составе фазическую часть, представляющую собой большой острый пик и тоническую часть, содержащую низкочастотные изменения и несколько колебательных процессов, проходящих на частотах тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ. Подобные компоненты были обнаружены у ганглиозных клеток сетчатки и нейронов ЛКТ (Chapula, & Werner, 2004; Bezdudnaya et. al., 2006), однако в этих подкорковых образованиях ответ не представляет их суперпозицию: любая клетка содержит либо только фазическую (если это магноцеллюлярные нейроны), либо только тоническую (если это парвоцеллюлярные клетки) часть. Однако, уже на ранних стадиях обработки информации в V1 (для простых клеток слоя 4) происходит образование нейронных ответов, содержащих обе эти части (Zhuang et. al., 2013; Vereshpolova et. al., 2013).

Кроме того, эти компоненты проявляются во всех слоях V1 и при регистрации LFP (Ray & Maunsell, 2011) и их производной — плотности источников тока (current source density; Lakatos et. al., 2009).

По нашим данным, непереходная часть представляет собой сумму низкочастотных аperiodических изменений динамики и колебаний различных диапазонов ЭЭГ. НЧ составляющие нейронного ответа, а также альфа- и бета-колебания были обнаружены

нами при анализе динамики веса рецептивных полей; вес представляет собой усреднение нейронного ответа по всем стимулам, то есть, составляющую AVG. Таким образом, колебания в динамике частоты спайковых разрядов полностью идентичны соответствующим колебаниям РП, которые были обсуждены ранее.

Теперь остановимся подробно на тета-составляющих. Подобные ритмические процессы были выявлены во многих областях мозга. В состоянии бодрствования они отвечают за работу гиппокампа и формирование кратковременной памяти (Buszaki, 2006; Kawasaki & Yamaguchi, 2012). Кроме того, было обнаружено влияние тета-ритма на зрительное восприятие (см., напр., Кошельков, и Мачинская, 2010; Kayser et. al., 2012; Polania et. al., 2012; Vecchio et. al., 2013). Взаимодействие тета-колебаний с вызванным зрительным сигналом было найдено и в области V1 (Cheong et. al., 2011; Kayser et. al., 2012; Lakatos et. al., 2009; Canolty et. al., 2006; Ito et. al., 2013): изменение фазы этих колебаний «привязывается» (to lock) к моменту времени, когда происходит включение зрительного стимула (Kayser et. al., 2009; Kayser et. al., 2012), либо завершается саккада (Ito et. al., 2011). Эти колебания являются несущим ритмом для осуществления фазового кодирования (Montemurro et. al., 2008), а также необходимы для декодирования информации, сформированной при помощи частотного кода (Kayser et. al., 2012): определённые фазы тета-ритма являются реперными точками на оси времени, относительно которых отсчитывается время появления тех высокочастотных импульсов, которые кодируют определённые свойства зрительного стимула.

5.2. Механизм формирования нейронного ответа и динамических изменений рецептивных полей

Нейронные ответы (а значит, и динамические изменения веса РП) представляют собой сумму нескольких более простых составляющих. При этом, возникает вопрос, как эти компоненты формируются и объединяются в единое целое — нейронный ответ.

Формирование реакции нейронов V1 обуславливается огромным разнообразием видов внутри- и внекорковых связей с нейронами различных типов (Alonso, 2002; Angelucci & Bressloff, 2006; Chapula & Werner, 2004), каждый из которых может влиять на её усложнение. Это позволяет предположить, что каждый тип связи создаёт определённый вид возбудительных и/или тормозных процессов, имеющих свой собственный, уникальный временной ход, а их объединение в единый ответ достигается за счёт пространственной суммации, осуществляемой в пределах регистрируемого нейрона. Рассмотрим, насколько эта гипотеза подтверждается литературными данными.

В работе (Chen et. al., 2007) ответ нейрона был разложен на различные составляющие. Авторы разделили все составляющие на три группы, имеющие различные механизмы появления. Составляющие первой группы, возможно, были обусловлены афферентными входами со стороны нейронов ЛКТ (для простых клеток) или прямыми вертикальными связями от других нейронов V1 (для сложных клеток), второй группы — локальными возбудительными связями, а третьей — локальными тормозными связями.

Кроме того, по совсем другому принципу были выделены компоненты в работах (Лазарева и др., 2006; Лазарева и др., 2008). В них было показано, что при определённых условиях в РП выделяются основная и дополнительная возбудительные зоны. Поэтому, можно полагать, что если стимул будет занимать обе зоны, то на реакцию нейрона будут оказывать влияние как динамика основной возбудительной зоны, так и динамика дополнительной, соответствуя при этом двум различным компонентам. Мы показали, что эти два динамических процесса различаются (они имеют разные НЧ составляющие), из чего следует, что в этом случае их также можно считать разными главными компонентами. Было предположено (Лазарева и др., 2006), что эти возбудительные зоны имеют различные механизмы формирования (основная возбудительная зона возникает за счёт действия афферентных таламокортикальных или прямых вертикальных связей, а дополнительная — за счёт прямых и возвратных горизонтальных связей), и таким

образом, если им и соответствуют какие-либо составляющие, эти составляющие могут формироваться и суммироваться в соответствии с данной гипотезой.

Возникает вопрос, насколько вышеупомянутая гипотеза применима к разделению ответа на главные компоненты и их спектральные составляющие, которая и была осуществлена в настоящей работе. Мы показали, что различные главные компоненты имеют разные, хотя и перекрывающиеся, спектры и различную ориентационную настройку. Это означает, что они, хотя бы отчасти, имеют разные и независимые друг от друга источники генерации.

На независимость этих источников указывают также и данные, приведённые в работе (Volgushev et. al., 2000), согласно которым информация об ориентации элемента зрительного изображения извлекается из распределения интенсивностей отражённого света в результате пространственной суммации активности нескольких клеток ЛКТ. Иные процессы и факторы, представленные в модели, не способствуют извлечению дополнительных сведений об ориентации стимула, а только фильтруют информацию об уже вычисленных свойствах. Поскольку конфигурация афферентных связей от ЛКТ одинакова для всех клеток, расположенных в одной и той же ориентационной колонке (Charula & Werner, 2004), то в пределах одного ориентационного модуля могут быть сформированы только составляющие с одной и той же ПО. Это указывает на возможность каждой главной компоненты быть сгенерированной в своём, собственном ориентационном модуле, то есть, иметь свой источник формирования.

Тем не менее, главные компоненты отчасти имеют и искусственное происхождение. На это указывает их особенность, согласно которой уменьшение одной из составляющих обязательно ведёт к увеличению другой. Это свойство определяется исключительно особенностями и ограничениями метода.

Механизм формирования аperiodических составляющих

К аperiodическим составляющим нейронного ответа V1 относят быструю высокоамплитудную (фазическую) и более медленную низкоамплитудную (тоническую) составляющие. Как было показано ранее, обе компоненты в виде отдельных реакций формируются в нейронах ЛКТ, после чего «проецируются» в область V1. Кроме этого, сама форма этих составляющих может видоизменяться под воздействием горизонтальных связей. В частности, наличие ответов с обеими компонентами было обнаружено даже в слоях 4В и 4А у кошки (Zhuang et. al., 2013), в которых не может происходить конвергенция афферентных входов от X- и Y-клеток (согласно данным Boyd et. al., 2000). По нашим оценкам НЧ компонента становилась короче при сочетанном картировании за счёт активации возвратных тормозных связей. Исследования, проведённые при применении метода обратных корреляций, показали, что именно горизонтальные связи отвечают за такие свойства аperiodических составляющих компоненты PC1, как зависимость ориентационной селективности от размера стимула (Xing et. al., 2005), корреляция между ориентационной и пространственно-частотной селективностью нейрона (Ringach et. al., 2002), настройка на более высокие пространственные частоты, чем те, что характерны для клеток ЛКТ (Ringach et. al., 2002). В работе (Schummers et. al., 2007) была предложена модель, которая воспроизводила экспериментальные результаты только при введении в неё изотропных горизонтальных связей. В этой же работе было показано, что именно благодаря горизонтальным связям возникает небольшое различие между ответами нейронов, расположенных в ЦОГ и в ориентационной колонке. Острая настройка компоненты PC1 (а значит, и её периодических составляющих) возможна исключительно при определённом соотношении между силой локального возбуждения и силой локального торможения (Stimberg et. al., 2009).

Помимо действия прямых (feedforward) и горизонтальных (horizontal) связей,

обратные (feedback) связи также влияют на амплитуду тонической компоненты, усиливая её и делая зависимой от контекста стимула, внимания к пространственному положению объекта (Poort et. al., 2012) и конкретного поведенческого акта животного (Nienborg & Cumming, 2009). Влияние обратных связей на формирование переходной части динамики выявлено не было.

Механизм формирования периодических колебаний

По нашим данным, дополнительная активация нейрона и нейронных связей, которая сильно видоизменила аperiodические компоненты, не оказала никакого влияния на частоту периодических колебаний. Это позволяет прийти к выводу, что ритмические колебания, по всей видимости, обусловлены модулирующим влиянием какого-либо внутрикоркового процесса, протекающего независимо от распространения зрительного сигнала. Рассмотрим механизм формирования каждой из обнаруженных осцилляций в отдельности.

Формирование *тета-ритма* хорошо изучено на нейронах гиппокампа, где он генерируется определёнными популяциями нейронов септума. Они, таким образом, играют роль первичного пейсмейкера (Steriade et. al., 1990). Кроме этого, собственные источники ритма имеются и в самом гиппокампе, и они выполняют роль дополнительного пейсмейкера (McLennan & Miller, 1976; Steriade et. al., 1990). Благодаря восходящим связям из септума достигается синхронизация работы этих двух источников ритма.

Можно предположить, что механизм генерации тета-ритма в неокортексе аналогичен, поскольку нейроны V1 также принимают активирующие влияния со стороны септума (Blasdel & Lund, 1983), а нейроны слоя 5 способны генерировать тета-ритм самостоятельно (Flint & Connors, 1996).

В основе генерации *альфа-ритма* лежит похожий принцип, но другая локализация основного и дополнительного пейсмейкеров. По всей видимости, его основным

генератором являются неспецифические ядра таламуса (Базанова, 2009; Lórinicz et. al., 2009), в которых в результате межклеточных тормозных взаимодействий и внутриклеточных процессов возбуждательных нейронов и возникают колебания (Riegel & Williams, 2008). Дополнительный источник этого ритма — это нейроны слоя 5 области V1 (Flint & Connors, 1996). Благодаря наличию таламокортикальной связи и обратной кортикоталамической связи происходит синхронизация альфа-активности ЛКТ с внутрикорковой альфа-активностью (синхронизация основного и дополнительного пейсмейкеров). По такому механизму ритм формируется лишь в некоторых участках V1 (Steriade et. al., 1990), откуда он затем распространяется по всей области посредством возбуждательных горизонтальных связей (Lopes da Silva et. al., 1977; Krüger & Aiple, 1988; Shevelev, 1998b).

Бета-колебания ранее были обнаружены в соматосенсорной и зрительной коре кошек при решении определенных поведенческих задач. Существует гипотеза (Steriade et. al., 1990), что его появление связано с активностью вентробазальных таламических нейронов, а механизм его возникновения аналогичен механизму возникновения альфа- и тета-ритма.

Сформировавшись на определённых участках области V1, периодические тета-, альфа- и бета-колебания доставляются затем в каждую точку этой зоны. Возможность такого распространения на большие расстояния посредством автоволновых процессов была теоретически и экспериментально продемонстрирована в работах (Prechtl et. al., 2000; Lee et. al., 2005; Sato et. al., 2012; Benucci et. al., 2007; Bressloff et. al., 2001). В частности, в работе (Prechtl et. al., 2000) было показано, что таким образом по V1 проходят ритмические процессы, а на распространение в виде автоволн альфа-ритма косвенно указывают и данные психофизиологических экспериментов (Shevelev, 1998b). В результате наличия такого рода процессов, ритмические колебания в разных точках V1 будут иметь различные фазы. Возможно, именно в результате суммации

нескольких ритмических колебаний, сформированных в разных участках V1, и образуются в нейронном ответе ритмические составляющие одного и того же частотного диапазона, но с разными фазами и различными оптимальными ориентациями.

Механизм формирования динамики предпочитаемой ориентации

Исследование динамики частоты спайковых разрядов позволило установить, что основой формирования изменений ПО может являться смена преобладания одной составляющей с одними детекторными свойствами на доминирование другой с другими селективными особенностями. Эти вариации обусловлены очень сложной формой самих компонент, содержащей несколько пиков, а также их суммацией на отдельно взятом нейроне. Выше мы предположили, что каждая из этих компонент формируется в определённой ориентационной колонке. Это может означать, что чем больше отличается ориентация той или иной составляющей от ориентации самого стимула, тем на большем расстоянии расположен сам источник её формирования. Поскольку с увеличением этого расстояния горизонтальные возбуждательные связи слабеют (Feldmeyer & Sakmann, 2000), то можно ожидать, что чем больше будет отличаться ПО той или иной составляющей от ПО зарегистрированной клетки, тем больше будет её пиковая латентность (или фазовый сдвиг, в случае, если эта составляющая — периодическая) и меньше амплитуда. Это означает, что составляющие с ориентациями, сильно отличающимися от ПО нейрона, возможно, либо вообще не преобладают в ответе, либо преобладают, но в сравнительно более поздние моменты времени, и чем больше ПО компоненты отклоняется от ПО нейрона, тем позже эта составляющая начнёт доминировать. В этом случае такой нейрон в более раннее время будет настроен на выделение ориентаций, близких к ориентации той колонки, в которой он находится, а в более поздние промежутки — на ориентации, наиболее отдалённые от исходной, то есть его ПО будет плавно и последовательно меняться за время развития ответа.

Указанная выше схема возможна и в случае полисинаптического распространения возбуждения по V1. На последнее, в частности, указывает то, что радиус обнаружения альфа-когерентности между двумя нейронами составляет 2000 мкм (Krüger & Aiple, 1988), а длина аксона, передающего возбуждение в горизонтальном направлении — всего 125 мкм (Bosking et. al., 1997).

При таком механизме локальное торможение может привести к двоякому эффекту. С одной стороны, согласно теоретическим расчётам, приведённым в работе (Stimberg et. al., 2009), даже небольшое уменьшение силы тормозных процессов может нарушить устойчивое равновесие локального возбуждения и локального торможения и привести к очень большому росту компоненты PC1 и её последующему доминированию на протяжении всего ответа. Однако, с другой стороны, блокада тормозных процессов во всей области V1 увеличивает как амплитуду других составляющих, так и эффективность возбуждательных горизонтальных связей (главным образом в результате снятия аксонального торможения, осуществляемого клетками-канделябрами). Таким образом, результатом уменьшения тормозных процессов в V1 может быть как стабилизация ПО, если процесс потери устойчивости будет преобладать, так и усиление динамики, если будет преобладать процесс активации горизонтального возбуждения (Shevelev et. al., 1998a).

Кроме этого, большее разнообразие горизонтальных связей регистрируемого нейрона с окружающими клетками может привести к тому, что в его ответе будет содержаться больше разнообразных составляющих, что приведёт к гораздо более сложной динамике. Это подтверждает результаты проведённого в настоящей работе кросскорреляционного анализа, показавшего, что клетки, имеющие смешанную динамику, связаны более разнообразными связями с нейронами, расположенными в ЦОГ, чем клетки с нестабильной ПО.

Механизм динамических изменений площади рецептивных полей

Мы показали, что динамика площади и веса возбудительных зон РП меняется синхронно, иначе говоря, любое увеличение площади этой зоны обязательно сопряжено с повышением его веса, а любое её уменьшение площади — с понижением. Такое свойство сохраняется при различных условиях картирования и для разных типов возбудительных зон.

Форма РП модифицируется под воздействием горизонтальных тормозных связей (Hirsch et. al., 1998; Angelucci & Bressloff, 2006; Chen et. al., 2007). По данным работы (Ringach, 2004), оба фактора несут характер «нелинейного усиления»: чем выше активация нейрона, тем больше «усиление». Именно это и позволяет даже самым отдалённым локусам РП участвовать в формировании нейронного ответа, увеличивая тем самым площадь РП. И напротив, при уменьшении активации нейрона наиболее отдалённые локусы теряют свою возможность влиять на реакцию клетки, что означает уменьшение площади её РП.

5.3. Функциональное значение динамики предпочитаемой ориентации

Динамика ПО имеет важное значение для организации частотного кода и позволяют увеличить количество информации, передаваемое одиночным нейроном (Шевелёв, 1984; Richmond Optican, 1990; Mulas et. al., 2013). Полученные в ходе выполнения работы данные только подтверждают эту концепцию. В частности, мы определили, что нейроны-таймеры, обнаруженные в более ранних работах (Шевелёв и Шараев, 1985), локализованы в ЦОГ в области V1. Они имеют: а) имеет стабильную ПО, б) более короткий латентный период; в) высокую частоту импульсации. Их удачное расположение в ЦОГ даёт одному нейрону потенциальную возможность активировать клетки, расположенные во всех близлежащих ориентационных колонках (Bosking et. al., 1997). Кроме того, в результате проведения кросскорреляционного анализа нами был обнаружен такой нейрон с

моносинаптической связью с нейроном в ориентационной колонке, у которого наблюдалась динамика ПО. Данные о распределении нейронов по слоям V1 позволяют нам предположить, что нейроны со стабильной ПО, расположенные в ЦОГ, также посылают сигнал в вышележащие области. Таким образом, мы нашли группу нейронов, которая потенциально может обладать всеми свойствами нейронов-таймеров, а значит, участвует в формировании частотного кода.

Передача частотного кода может несколько раз повторяться, о чём свидетельствует появление нескольких полуволн динамики за время генерации ответа. Эти данные совпадают с данными работ (Gershon et. al., 1998; Mulas et. al., 2013), где было показано, что нейронный ответ содержит в более поздние промежутки времени ту же информацию о геометрических свойствах стимула, что и содержал в первые 60 мс ответа. Однако, несмотря на то, что более поздние промежутки времени не содержат новых сведений об ориентации стимула, они содержат информацию о других его свойствах: пространственном (Poort et. al., 2012), временном (Eriksson et. al., 2010) и поведенческом (Nienborg & Cumming, 2009) контекстах. Таким образом обеспечивается передача различных комбинаций сведений о той или иной ориентации с данными о том или ином контексте.

Если гипотеза о том, что каждая главная компонента соответствует своей ориентационной колонке, верна, то мы можно сказать, что в масштабах всей гиперколонки частотные коды нейронов содержат в себе столько же информации, сколько и спайковые, и эта информация организована таким образом: в ранние моменты времени каждая ориентационная колонка передаёт сведения об определённой ориентации. После этого, через определённый промежуток времени их роли «сдвигаются», и теперь каждая ориентационная колонка начинает передавать информацию, которую раньше передавала другая, соседняя ей колонка. Такие сдвиги повторяются несколько раз. В итоге после окончания этого процесса одной колонки начинает содержать всю информацию, которую

содержит вся гиперколонка. Такого рода код был описан впервые в работе (Pitts & McCulloch, 1947), где было доказано, что его дальнейшее усреднение может привести к формированию сигнала, инвариантного относительно некоторого свойства объекта (в данном случае, поворота текстуры изображения на определённый угол).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение процесса кодирования информации о стимуле имеет очень важное значение для понимания того, как работает нервная система. Знания свойств кода помогают уточнить, как организована передача информации от одного нейрона к другому. Предполагаемые типы кодирования, найденные для нейронов зрительной системы, характерны также и для других отделов мозга. В частности, частотное кодирование свойственно клеткам слуховой коры, временное — нейронам обонятельной коры, фазовое — клеткам гиппокампа, а кодирование количеством спайков — всей нервной системе. Таким образом, изучая организацию различных типов кода, мы анализируем общие свойства нервной системы. Знание и понимание таких свойств помогает определить, какие особенности зарегистрированной последовательности нервных импульсов важны для понимания функциональных особенностей нейрона, а какие — нет. А это помогает использовать экстраклеточную запись нейронной активности для того, чтобы узнать, какую функцию выполняет нейрон, нейронный ансамбль или целая регистрируемая область, а также какова её роль в функционировании рассматриваемой системы.

Изучение кодирования играет особую роль и при анализе принципов работы зрительного анализатора. Для того, чтобы убедиться в этом, рассмотрим несколько гипотез его работы. Согласно детекторной концепции, первичные области коры избирательно отвечают на определённые части изображений: границы определённой формы, их пересечение, конкретную текстуру и пр. Вышележащие области выявляют более сложный набор элементов, и этот процесс основан на объединении информации о более простых признаках зрительного объекта. Кроме этой концепции, существует ещё и гипотеза пространственных фильтров, с точки зрения которой область V1 преобразует распределение интенсивностей отражённого света в пространстве в распределение спектральных мощностей в различных диапазонах пространственных частот, что

напоминает Фурье-анализ. Согласно концепции Д. Марра, согласно которой роль зрительной системы заключается в формировании внутреннего образа путём последовательного применения различных гипотетических «преобразований». Все эти три концепции основаны на преобразовании одного нейронного кода в другой, и именно характер такого преобразования, организация кода в различных зрительных областях и позволяет сделать вывод в пользу той или иной гипотезы работы сенсорных систем, а также понять роль рассматриваемой корковой области в функционировании системы.

Известно много работ, где рассматривается кодирование в зрительной системе, однако все они посвящены анализу существования того или иного кода, а также оценке его информационной ёмкости и набора признаков, информация о которых в этом коде содержится. Работы, в которых изучается структура этого кода, встречаются сравнительно редко. Одной из них и является настоящая диссертационная работа. В ней мы подтвердили, что предпочитаемая ориентация нейронов V1 последовательно смещается за время развития ответа в определённом диапазоне ориентаций, и такой сдвиг можно описать как процесс «сканирования» ПО. Указанная точка зрения прямо и косвенно подтверждается и исследованиями других авторов.

Для осуществления процесса «сканирования» необходима группа нейронов, которая бы синхронизировала различные нейронные ансамбли, расположенные в разных ориентационных колонках, а также запускала их одновременно, а импульсация этой группы должна была бы служить опорной точкой на оси времени. Мы получили данные, которые подтверждают гипотезу об их существовании: в ЦОГ была найдена популяция клеток, которая стабильно выделяла одну и ту же ориентацию, обладала коротким латентным периодом и высокочастотным ответом. Таким образом, полученные данные могут служить дополнительным подтверждением концепции таймеров и сканеров.

Для выяснения процессов, играющих роль в формирование предпочитаемой ориентации, мы выделили в нейронном ответе пять составляющих. Они имели различную

форму и разную оптимальную ориентацию, что позволяет в разные моменты времени доминировать различным компонентам. Таким образом, сложная форма ответа и наличие в нём нескольких компонент отражает динамику ПО, а значит, и частотное кодирование. Поэтому, анализ физиологических механизмов генерации ответов, является ключом к пониманию того, как меняется ПО и формируется частотный код.

Известно, что реакция нейрона формируется за счёт конвергенции афферентных связей и приобретает свою форму и свойства за счёт действия локальных возбuditельно-тормозных взаимодействий, а также модулирующих воздействий со стороны высших зрительных областей и подкорковых структур. По нашим данным, эта картина должна быть дополнена ещё несколькими факторами, и предположили, что этими факторами могут быть: а) модулирующее влияние глобальных ритмических процессов в коре, которое усложняет форму ответа, б) горизонтальные связи ближнего радиуса, обеспечивающие автоволновое распространение зрительного сигнала в горизонтальном направлении и обмен информацией между различными ориентационными колонками. Все эти воздействия образуют сложную схему, которая позволяет нейрону генерировать не менее сложную реакцию.

На основании полученных нами данных и литературных сведений мы предположили механизм формирования участка частотного кода, действуя по следующей схеме: внутриклеточные процессы и межклеточные связи — реакция нейрона — кодирование информации — функции. Эта схема напрямую связана с другой схемой изучения функций V1, предложенной Д. Марром, которая содержала в себе три уровня описания: реализация — представление — цель, где на уровне реализации рассматриваются определённые нейрофизиологические механизмы и ответы, формируемые ими, на уровне представления — тот или иной способ организации нейронного кода, а также правила, по которым в зрительных областях осуществляется преобразование одного кода в другой, на уровне цели — конкретная роль той или иной корковой области в процессе зрительного

опознания. И именно следование этой схеме и позволило нам вплотную приблизиться к пониманию механизма, лежащего в основе формирования одного из свойств V1 — частотного кода.

Мы предполагаем, что другие аспекты работы сенсорных систем могут рассматриваться в рамках этой схемы.

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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Базанова О.М.* Современная интерпретация альфа-активности электроэнцефалограммы // Успехи физиологических наук. 2009. Т. 40. № 3. С. 32-53.
2. *Бондарь И.В., Минакова Е.Е., Иванов Р.С.* Использование оптического картирования по внутреннему сигналу для тестирования функций зрительной коры головного мозга млекопитающих // Опт. журн. 2011. Т. 78. № 12. С. 17-22.
3. *Глезер В.Д.* Механизмы опознания зрительных образов. М.: Наука. 1966. 203с.
4. *Кошельков Д.А., Мачинская Р.И.* Функциональное взаимодействие корковых зон в процессе выработки стратегии когнитивной деятельности. Анализ когерентности θ -ритма ЭЭГ // Физиол. человека. 2010. Т. 36. № 6. С. 55-60.
5. *Лазарева Н.А., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Шевелёв И.А.* Различие свойств двух групп ориентационных детекторов зрительной коры кошки // Нейрофизиология. 1986. Т. 18. № 1. С. 85-92.
6. *Лазарева Н.А., Салтыков К.А., Шевелёв И.А., Тихомиров А.С., Новикова Р.В., Цуцкиридзе Д.Ю.* Нейрофизиологическое и модельное исследование карт рецептивных полей стриарной коры: роль внутрикоркового межнейронного взаимодействия // Журн. высш. нервн. деят. 2006. Т. 56. № 4. С. 506-515.
7. *Лазарева Н.А., Цуцкиридзе Д.Ю., Шевелёв И.А., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Шараев Г.А.* Динамика настройки нейронов первичной зрительной коры кошки на ориентацию крестообразных фигур // Журн. высш. нервн. деят. 2003. Т. 53. № 6. С. 722-729.
8. *Лазарева Н.А., Шевелёв И.А., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Шараев Г.А., Цуцкиридзе Д.Ю.* Растормаживающая зона рецептивного поля стриарных нейронов и их чувствительность к крестообразным фигурам // Росс. физиол. журн. 2001. Т. 87. № 4. С. 514-524.

9. Лазарева Н.А., Шевелёв И.А., Салтыков К.А., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Шараев Г.А., Цуцкиридзе Д.Ю., Эйделанд П.В. Рецептивные поля зрительных нейронов при картировании одиночными и двойными стимулами // Журн. высш. нервн. деят. 2008. Т. 58. № 3. С. 319-330.
10. Подвигин Н.Ф. Динамические свойства нейронных структур зрительной системы. Л.: Наука, 1979. 168 с.
11. Салтыков К. А., Шараев Г. А., Шевелев И. А. Геометрическая модель динамики ориентационной настройки зрительных нейронов // Биофизика. 1999. Т. 44. № 1. С. 83-90.
12. Цуцкиридзе Д.Ю., Лазарева Н.А., Шевелёв И.А., Новикова Р.В., Тихомиров А.С., Шараев Г.А. Динамика настройки стриарных нейронов на форму крестообразных фигур // Росс. физиол. журн. 2003. Т. 89. № 10. С. 1216-1225.
13. Чижов А.В. Последовательность упрощений в математических модулях первичной зрительной коры // Математическая биофизика и биоинформатика. 2010. Т. 5. № 2. С. 150-161.
14. Шевелёв И.А. Нейроны-жетекторы зрительной коры. Ревизия свойств и механизмов. М.: Наука, 2010. 192 с.
15. Шевелёв И.А. Нейроны зрительной коры. Адаптивность и динамика рецептивных полей. М.: Наука, 1984. 231 с.
16. Шевелёв И.А., Шараев Г.А. «Таймеры» и «сканеры» среди ориентационных детекторов зрительной коры // Нейрофизиология. 1985. Т. 17. № 1. С. 35-43.
17. Шевелёв И.А., Шараев Г.А., Волгушев М.А., Пушной М.Ф., Вердеревская Н.Н. Динамика рецептивных полей нейронов зрительной коры и наружного коленчатого тела кошки // Нейрофизиология. 1982. Т. 14. № 6. С. 622-630.
18. Шелепин Ю.Е., Фокин В.А., Хараузов А.К., Вахромеева О.А., Фореман Н., Чихман В.Н. Восприятие и механизмы принятия решений // Экспериментальная психология

в России: Традиции и перспективы. 2010. С. 327-331.

19. *Шульгина Г.И.* Генез ритмики биопотенциалов и ее роль в обработке информации // Физиология человека. 2005. Т. 31. № 3. С. 59-71.
20. *Alonso J.-M.* Neural connections and receptive field properties in the primary visual cortex // *Neuroscientist*. 2002. V. 8. N. 5. P. 443-456.
21. *Angelucci A., Bressloff P.C.* Contribution of feedforward, lateral and feedback connections to the classical receptive field center and extraclassical receptive field surround of primate V1 neurons // *Prog. Brain Res.* 2006. V. 154. P. 93-120.
22. *Angelucci A., Levitt J.B., Walton E.J., Hupe J.M., Bullier J., Lund J.S.* Circuits for local and global signal integration in primary visual cortex // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. N. 19. P. 8633-8646.
23. *Ashton J.A., Boddy A., Donaldson I.M.* Directional selectivity in the responses of units in cat primary visual cortex to passive eye movement // *Neuroscience*. 1984. V. 13. N. 3. P. 653-662.
24. *Barlow H.B., Blakemore C., Pettigrew J.D.* The neural mechanism of binocular depth discrimination // *J. Physiol.* 1967. V. 193. N. 2. P. 327-342.
25. *Basalyga G., Montemurro M.A., Wennickers T.* Information coding in a laminar computational model of cat primary visual cortex // *J. Comput. Neurosci.* 2013. V. 34. N. 2. P. 273-283.
26. *Bear D.M., Sasaki H., Erwin F.R.* Sequential change in receptive fields of striate neurons in dark adapted cats // *Exp. Brain Res.* 1971. V. 113. N. 3. P. 256-272.
27. *Benucci A., Frazor R.A., Carandini M.* Standing waves and traveling waves distinguish two circuits in the visual cortex // *Neuron*. 2007. V. 55. N. 1. P. 103-117.
28. *Berens P., Kerilis G.A., Ecker A.S., Logothetis N.K., Tolias A.S.* Feature selectivity of the gamma-band of the local field potential in primate primary visual cortex // *Front. Neurosci.* 2008. V. 2. N. 2. P. 199-207.

29. *Bereshpolova Y.I., Stoelzel C.R., Zhuang J., Alonso J.-M., Swadlow H.A.* V1 corticogeniculate input to LGN is sustained // SfN Abstr. 2013. N. 259.03.
30. *Bezudnaya T., Cano M., Bereshpolova Y., Stoelzel C.R., Alonso J.-M., Swadlow H.A.* Thalamic burst mode and inattention in the awake LGNd // *Neuron*. 2006. V. 49. N. 3. P. 421-432.
31. *Blasdel G.G., Lund J.S.* Termination of afferent axons in macaque striate cortex // *J. Neurosci*. 1983. V. 3. N. 7. P. 1389-1413.
32. *Bosking W. H., Zhang Y., Schofield B., Fitzpatrick D.* Orientation selectivity and the arrangement of horizontal connections in tree shrew striate cortex // *J. Neurosci*. 1997. V. 17. N. 6. P. 2112-2127.
33. *Boyd J.D., Mavity-Hudson J.A., Casagrande V.A.* The connections of layer 4 subdivisions in the primary visual cortex (V1) of the owl monkey // *Cereb. Cortex*. 2000. V. 10. N. 7. P. 644-662.
34. *Bressloff P.C., Cowan J.D.* SO₃ symmetry breaking mechanism for orientation and spatial frequency tuning in the visual cortex // *Phys. Rev. Lett*. 2002. V. 88. N. 7. 78102.
35. *Bressloff P.C., Cowan J.D., Golubitsky M., Thomas P.J., Wiener M.C.* Geometric visual hallucinations, Euclidian symmetry and the functional architecture of striate cortex // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2001. V. 356. N. 1407. P. 299-330.
36. *Britten K.H., Newsome W.T., Shadlen M.N., Celebrini S., Movshon J.A.* A relationship between behavioral choice and the visual responses of neurons in macaque MT // *Vis. Neurosci*. 1996. V. 13. N. 1. P. 87-100.
37. *Buzsáki G.* Rhythms of the brain. Oxford University Press, 2006. 465p.
38. *Canolty R.T., Edwards E., Dalal S.S., Soltani M., Nagarajan S.S., Kirsch H.E., Berger M.S., Barbaro N.M., Knight R.T.* High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex // *Science*. 2006. V. 313. N. 5793. P. 1626-1628.
39. *Carandini M., Ferster D.* A tonic hyperpolarization underlying contrast adaptation in cat

- visual cortex // *Science*. 1997. V. 276. N. 5314. P. 949-952.
40. *Celebrini S., Thorpe S., Trotter Y., Imbert M.* Dynamics of orientation coding in area V1 of the awake primate // *Vis. Neurosci.* 1993. V. 10. N. 5. P. 811-825.
 41. *Chapula L.M., Werner J.S.* The visual neurosciences. A Bradford book, 2004. V. 1. 1808p.
 42. *Chen G., Dan Y., Li C.Y.* Stimulation of nonclassical receptive field enhances orientation selectivity in the cat // *J. Physiol.* 2005. V. 564. P. 233-243.
 43. *Chen K., Song X.M., Li C.Y.* Contrast-dependent variations in the excitatory classical receptive field and suppressive nonclassical receptive field of cat primary visual cortex // *Cereb. Cortex.* 2013. V. 23. N. 2. P. 283-292.
 44. *Chen X., Han F., Poo M., Dan Y.* Excitatory and suppressive receptive field subunits in awake monkey primary visual cortex (V1) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. N. 48. P. 19120-19125.
 45. *Cheong S.K., Tailby C., Martin P.R., Levitt J.B., Solomon S.G.* Slow intrinsic rhythm in the koniocellular visual pathway // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. N. 35. P. 14659-14663.
 46. *Das A., Gilbert C.D.* Receptive field expansion in adult visual cortex is linked to dynamic changes in strength of cortical connections // *J. Neurophysiol.* 1995. V. 74 N. 2. P. 779-92.
 47. *Dayan P., Abbott L.F.* Theoretical Neuroscience: Computational and mathematical modeling of neural systems. MIT Press, 2001. 480p.
 48. *Dean A.F., Tolhurst D.J., Walker N.S.* Non-linear temporal summation by simple cells in cat striate cortex demonstrated by failure of superposition // *Exp. Brain Res.* 1982. V. 45. N. 3. P. 456-458.
 49. *DeAngelis G.C., Ghose G.M., Ohzawa I., Freeman R.D.* Functional micro-organization of primary visual cortex: receptive field analysis of nearby neurons // *J. Neurosci.* 1999.

- V. 19. N. 10. P. 4046-4064.
50. *DeAngelis G.C., Ohzawa I., Freeman R.D.* Spatiotemporal organization of simple-cell receptive fields in the cat's striate cortex. I. General characteristics and postnatal development // *J. Neurophysiol.* 1993(a). V. 69. N. 4. P. 1091-1117.
 51. *DeAngelis G.C., Ohzawa I., Freeman R.D.* Spatiotemporal organization of simple-cell receptive fields in the cat's striate cortex. II. Linearity and spatial summation // *J. Neurophysiol.* 1993(b). V. 69. N. 4. P. 1118-1135.
 52. *Denney D., Adorjani C.* Orientation specificity of visual cortical neurons after head tilt // *Exp. Brain Res.* 1972. V. 14. N. 3. P. 312-317.
 53. *Douglas R. J., Martin K.A.* Neuronal circuits of the neocortex // *Annu. Rev. Neurosci.* 2004. V. 27. P. 419-451.
 54. *Dragoi V., Sharma J., Miller E.K., Sur M.* Dynamics of neuronal sensitivity in visual cortex and local feature discrimination // *Nat. Neurosci.* 2002. V. 5. N. 9. P. 883-891.
 55. *Dragoi V., Turcu C.M., Sur M.* Stability of cortical responses and the statistics of natural scenes // *Neuron.* 2001. V. 32. N. 6. P. 1181-1192.
 56. *Duffy K.R., Hubel D.H.* Receptive field properties of neurons in the primary visual cortex under photopic and scotopic conditions // *Vision Res.* 2007. V. 47. N. 19. P. 2569-2574.
 57. *Eriksson D., Valentiniene S., Papaioannou S.* Relating information, encoding and adaptation: decoding the population firing rate in visual areas 17/18 in response to a stimulus transition // *PLoS Comp. Biol.* 2010. V. 5. N. 4. e10327.
 58. *Eysel U.T.* Pharmacological studies on receptive field architecture. The Cat Primary Visual Cortex // Eds. Payne B., Peters A. Acad. Press. 2001. Ch. 11. P. 427-470.
 59. *Feldmeyer D., Sakmann B.* Synaptic efficacy and reliability of excitatory connections between the principal neurones of the input (layer 4) and output layer (layer 5) of the neocortex // *J. Physiol.* 2000. V. 525. P. 31-39.
 60. *Felleman D.J., van Essen D.C.* Distributed hierarchical processing in the primate cerebral

- cortex. // *Cereb. Cortex*. 1991. V. 1. N. 1. P. 1-47.
61. *Flint A.C., Connors B.W.* Two types of network oscillations in neocortex mediated by distinct glutamate receptor subtypes and neuronal populations // *J. Neurophysiol.* 1996. V. 75. N. 2. P. 951-957.
 62. *Foster K.H., Gaska J.P., Nagler M., Pollen D.A.* Spatial and temporal frequency selectivity of neurons in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey // *J. Physiol.* 1985. V. 365: 331-363.
 63. *Frazor R.A., Albrecht D.G., Geisler W.S., Crane A.M.* Visual cortex neurons of monkeys and cats: temporal dynamics of the spatial frequency function // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 91. N. 6. P. 2607-2627.
 64. *Gaucher Q., Huetz C., Gourévitch B., Laudanski J., Ocelli F., Edeline J.M.* How do auditory cortex neurons represent communication sounds? // *Hear Res.* 2013. V. 305. P. 102-112.
 65. *Gershon E.D., Wiener M.C., Latham P.E., Richmond B.J.* Coding strategies in monkey V1 and inferior temporal cortices // *J. Neurophysiol.* 1998. V. 79. N. 3. P. 1135-1144.
 66. *Gilbert C.D.* Laminar differences in receptive field properties of cells in cat primary visual cortex // *J. Physiol.* 1977. V. 268. N. 2. P. 391-421.
 67. *Gur M., Snodderly D.M.* High response reliability of neurons in primary visual cortex (V1) of alert, trained monkeys // *Cereb. Cortex.* 2006. V. 16. N. 6. P. 888-895.
 68. *Gütig R., Gollisch T., Sompolinsky H., Meister M.* Computing complex visual features with retinal spike times // *PLoS Comput. Biol.* 2013. V. 8. N. 1. e53063.
 69. *Haefner R.M., Gerwinn S., Macke J.H., Bethge M.* Inferring decoding strategies from choice probabilities in the presence of correlated variability // *Nat. Neurosci.* 2013. V. 16. N. 2. P. 235-242.
 70. *Hedgé J., van Essen D.C.* Temporal dynamics of shape analysis in macaque visual area V2 // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. N. 5. P. 3030-3042.

71. *Hirsch H.V., Spinelli D.N.* Visual experience modifies distribution of horizontally and vertically oriented receptive fields in cats // *Science*. 1970. V. 168. N. 3933. P. 869-871.
72. *Hirsch J.A., Alonso J.M., Reid R.C., Martinez L.M.* Synaptic integration in striate cortical simple cells // *J. Neurosci*. 1998. V. 18. N. 22. P. 9517-9528.
73. *Hubel D.H., Wiesel T.N.* Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex // *J. Physiol*. 1968. V. 195. N. 1. P. 215-243.
74. *Hubel D.H., Wiesel T.N.* Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex // *J. Physiol*. 1962. V. 160. P. 106-154.
75. *Ito J., Maldonado P., Grün S.* Cross-frequency interaction of the eye-movement related LFP signals in V1 of freely viewing monkeys // *Front. Syst. Neurosci*. 2013. V. 7. N. 1.
76. *Kalatsky V.A., Stryker M.P.* New paradigm for optical imaging: temporally encoded maps of intrinsic signal // *Neuron*. 2003. V. 38 N. 4. P. 529-545.
77. *Kang K., Shelley M., Sompolinsky H.* Mexican hats and pinwheels in visual cortex. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2003). V. 100. N. 5. P. 2848-2853.
78. *Kato H., Bishop P.O., Orban G.A.* Hypercomplex and simple/complex cell classifications in cat striate cortex // *J. Neurophysiol*. 1978. V. 41. N. 5. P. 1071-1095.
79. *Kawano K., Shidara M., Watanabe Y., Yamane S.* Neural activity in cortical area MST of alert monkey during ocular following responses // *J. Neurophysiol*. 1994. V. 71. N. 6. P. 2305-2324.
80. *Kawasaki M., Yamaguchi Y.* Individual visual working memory capacities and related brain oscillatory activities are modulated by color preferences // *Front. Hum. Neurosci*. 2012. V. 6. N. 318.
81. *Kayser C.* Phase resetting as a mechanism for supramodal attentional control // *Neuron*. 2009. V. 64. N. 3. P. 300-302.
82. *Kayser C., Ince R.A., Panzeri S.* Analysis of slow (theta) oscillations as a potential temporal reference frame for information coding in sensory cortices // *PloS Comput.*

- Biol. 2012. V. 8. N. 10. e1002717.
83. *Kotani Y., Shimazawa M., Yoshimura S., Iwama T., Hara H.* The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci. Ther.* 2008. V. 14. N. 2. P. 95-106.
 84. *Krüger J., Aiple F.* Multimicroelectrode investigation of monkey striate cortex: spike train correlations in the infragranular layers // *J. Neurophysiol.* 1988. V. 60. N. 2. P. 798-828.
 85. *Lakatos P., O'Connell M.N., Barczak A., Mills A., Javitt D.C., Schoeder C.E.* The leading sense: supramodal control of neurophysiological context by attention // *Neuron.* 2009. V. 64. N. 3. P. 419-430.
 86. *Lamme V.A., Rodriguez-Rodriguez V., Spekreijse H.* Separate processing dynamics for texture elements, boundaries and surfaces in primary visual cortex of the macaque monkey // *Cereb. Cortex.* 1999. V. 9. N. 4. P. 406-413.
 87. *Lee D., Simos P., Sawrie S.M., Martin R.C., Knowlton R.C.* Dynamic brain activation patterns for face recognition: a magnetoencephalography study // *Brain Topogr.* 2005. V. 18. N. 1. P. 19-26.
 88. *Leopold D.A.* Primary visual cortex: awareness and blindness // *Annu. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 95-109.
 89. *Li C.Y., Lei J.J., Yao H.S.* Shift in speed selectivity of visual cortical neurons: a neural basis of perceived motion contrast // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999. V. 96. N. 7. P. 4052-4056.
 90. *Lopes da Silva F.H., Storm van Leeuwen W.* The cortical source of the alpha rhythm // *Neurosci. Lett.* 1977. V. 6. N. 2-3. P. 237-241.
 91. *Lőrincz M.L., Kékesi K.A., Juhász G., Crunelli V., Hughes S.W.* Temporal framing of thalamic relay mode firing by phasic inhibition during the alpha rhythm // *Neuron.* 2009. V. 63 N. 5. P. 683-696.

92. *Louis T.A.O., David C.A.I.* Computational modeling of the dynamics of simple and complex cells in primary visual cortex // *Acta Physiologica Sinica*. 2011. V. 63. N. 5. P. 401-411.
93. *Maier A., Aura C.J., Leopold D.A.* Infragranular sources of sustained local field potential responses in macaque primary visual cortex // *J. Neurosci*. 2011. V. 31. N. 6. P. 1971-1980.
94. *Malone B.J., Kumar V.R., Ringach D.L.* Dynamics of receptive field size in primary visual cortex // *J. Neurophysiol*. 2007. V. 97. N. 1. P. 407-414.
95. *Marr D.* Vision: a computational investigation into the human representation and processing of visual information. Freedman Hill, 1982. 397 p.
96. *Martinez L.M.* The generation of receptive field structure in cat primary visual cortex // *Prog. Brain Res*. 2006. V. 154. P. 73-92.
97. *Martinez L.M., Wang Q., Reid R.C., Pillai C., Alonso J.M., Sommer F.T., Hirsch J.A.* Receptive field structure varies with layer in the primary visual cortex // *Nat. Neurosci*. 2005. V. 8. N. 3. P. 372-379.
98. *Mazer J.A., Vinje W.E., McDermott J., Schiller P.H., Gallant J.L.* Spatial frequency and orientation tuning dynamics in area V1 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. N. 3. P. 1645-1650.
99. *McClurkin J.W., Optican L.M., Richmond B.J., Gawne T.J.* Concurrent processing and complexity of temporally encoded neuronal messages in visual perception // *Science*. 1991. V. 253. N. 5020. P. 675-677.
100. *McLennan H., Miller J.J.* Frequency related inhibitory mechanisms controlling rhythmical activity in the septal area // *J. Physiol*. 1976. V. 254. N. 3. P. 827-841.
101. *Mechler F., Reich R.S., Victor J.D.* Detection and discrimination of relative spatial phase by V1 neurons // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. N. 14. P. 6129-6157.
102. *Montemurro M.A., Rasch M.J., Murayama Y., Logothetis N.K., Panzeri S.* Phase-of-firing

- coding of natural visual stimuli in primary visual cortex // *Curr. Biol.* 2008. V. 18. N. 5. P. 375-380.
103. *Movshon J.A.* Proceedings: Velocity preferences of simple and complex cells in the cat's striate cortex // *J. Physiol.* 1974. V. 242. N. 2. P. 121P-123P.
104. *Movshon J.A., Thompson I.D., Tolhurst D.J.* Spatial summation in the receptive fields of simple cells in the cat's striate cortex // *J. Physiol.* 1978. V. 283. P. 53-77.
105. *Mulas M., Pojoga S., Dragoi V.* Rate and temporal coding of briefly presented images in macaque V1 // *SfN Abstr.* 2013. N. 160.17.
106. *Nelson J.I., Salin P.A., Munk M.H., Arzi M., Bullier J.* Spatial and temporal coherence in cortico-cortical connections: a cross-correlation study in areas 17 and 18 in the cat // *Vis. Neurosci.* 1992. V. 9. N. 1. P. 21-37.
107. *Nienborg H., Cumming B.G.* Correlations between the activity of sensory neurons and behaviour: how much do they tell us about a neuron's causality? // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010. V. 20. N. 3. P. 376-381.
108. *Nienborg H., Cumming B.G.* Decision-related activity in sensory neurons may depend on the columnar architecture of cerebral cortex // *SfN Abstr.* 2009. N. 803.12.
109. *Nishimoto S., Arai M., Ohrawa I.* Accuracy of subspace mapping of spatiotemporal frequency domain visual receptive fields // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. N. 6. P. 3524-3536.
110. *Nowak L.G., Munk M.H., James A.C., Girard P., Bullier J.* Cross-correlation study of the temporal interactions between areas V1 and V2 of the macaque monkey // *J. Neurophysiol.* 1999. V. 81. N. 3. P. 1057-1074.
111. *Optican L.M., Richmond B.J.* Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. III. Information theoretic analysis // *J. Neurophysiol.* 1987. V. 24. N. 13. P. 162-178.
112. *Osborne L.C., Bialek W., Lisberger S.G.* Time course of information about motion

- direction in visual area MT of macaque monkeys // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. N. 13. P. 3210-3222.
113. *Pei X, Vidyasagar T.R., Volgushev M., Creutzfeld O.D.* Receptive field analysis and orientation selectivity of postsynaptic potentials of simple cells in cat visual cortex // *J. Neurosci.* 1994. V. 14. N. 11. P. 7130-7140.
114. *Perkel D.H., Bullock T.H.* Neural coding // *Neuroscience Research Symposium Summaries.* 1969. V. 3. P. 405.
115. *Pitts W., McCulloch W.S.* How we know universals? The perception of visual and auditory forms // *Bull. Math. Biophys.* 1947. V. 9. N. 3. P. 127-147.
116. *Polanía R., Nitsche M.A., Korman C., Batsikadze G., Paulus W.* The importance of timing in segregated theta phase-coupling for cognitive performance // *Curr. Biol.* 2012. V. 22. N. 14. P. 1314-1318.
117. *Poort J., Raudies F., Wannig A., Lamme V.A., Neumann H., Roelfsema P.R.* The role of attention in figure-ground segregation in areas V1 and V4 of the visual cortex // *Neuron.* 2012. V. 75. N. 1. P. 143-156.
118. *Prechtl J.C., Bullock T.H., Kleinfeld D.* Direct evidence for local sources and intracortical phase gradients in turtle visual cortex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000. V. 97. N. 2. P. 877-882.
119. *Ray S., Maunsell J.H.* Different origins of gamma rhythm and high-gamma activity in macaque visual cortex // *PloS Comput. Biol.* 2011. V. 9. N. 4. e1000610.
120. *Reich D.S., Mechler F., Purpura K.P., Victor J.D.* Interspike intervals, receptive fields and information encoding in primary visual cortex // *J. Neurosci.* 2000. V. 20. N. 5. P. 1964-1974.
121. *Reid R.C., Alonso J.-M.* Specificity of monosynaptic connections from thalamus to visual cortex // *Nature.* 1995. V. 378. N. 6554. P. 281-284.
122. *Richmond B.J., Optican L.M.* Temporal encoding of two-dimensional patterns by single

- units in primate primary visual cortex. II. Information transmission // *J. Neurophysiol.* 1990. V. 64. N. 2. P. 370-380.
123. *Richmond B.J., Optican L.M., Podell M., Spitzer H.* Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior-temporal cortex I. Response characteristics // *J. Neurophysiol.* 1987. V. 57. N. 1. P. 132-146.
124. *Richmond B.J., Optican L.M., Spitzer H.* Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate primary visual cortex. I. Stimulus-response relations // *J. Neurophysiol.* 1990. V. 64. N. 2. P. 351-369.
125. *Riegel A.C., Williams J.T.* CRF facilitates calcium release from intracellular stores in midbrain dopamine neurons // *Neuron.* 2008. V. 57. N. 4. P. 559-570.
126. *Ringach D.L.* Mapping receptive fields in primary visual cortex // *J. Physiol.* 2004. V. 558. N. 6630. P. 717-728.
127. *Ringach D.L., Hawken M.J., Shapley R.* Dynamics of orientation tuning in macaque primary visual cortex // *Nature.* 1997. V. 387. P. 281-284.
128. *Ringach D.L., Hawken M.J., Shapley R.* Dynamics of orientation tuning in macaque V1: the role of global and tuned suppression // *J. Neurophysiol.* 2003. V. 90. N. 1. P. 341-352.
129. *Ringach D.L., Shapley R.M., Hawken M.J.* Orientation selectivity in macaque V1: diversity and laminar dependence // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. N. 13. P. 5639-5651.
130. *Roelfsema P.R., Lamme V.A., Spekreijse H., Bosch H.* Figure-ground segregation in a recurrent network architecture // *J. Cogn. Neurosci.* 2002. V. 14. N. 4. P. 525-537.
131. *Rolls E.T., Treves A.* The neural encoding of information in the brain // *Prog. Neurobiol.* 2011. V. 95. N. 3. P. 448-490.
132. *Sanderson A.C.* Adaptive filtering of neuronal spike train data // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1980. V. 27. N. 5. P. 271-274.
133. *Sato T.K., Nauhaus I., Carandini M.* Traveling waves in visual cortex // *Neuron.* 2012. V. 75. N. 2. P. 218-229.

134. *Schummers J., Cronin B., Wimmer K., Stimberg M., Martin R., Obermayer K., Koerding K., Sur M.* Dynamics of orientation tuning in V1 depend on location within layers and orientation maps // *Front. Neurosci.* 2007. V. 1. N. 1. P. 145-159.
135. *Seriès P., Lorenceau J., Frégnac Y.* The “silent” surround of V1 receptive field: theory and experiments // *J. Physiol. Paris.* 2003. V. 97. N. 4-6. P. 453-474.
136. *Sharon D., Grinvald A.* Dynamics and constancy in cortical spatiotemporal patterns of orientation processing // *Science.* 2002. V. 295. N. 5554. P. 512-515.
137. *Sherman S.M., Guillery R.W.* Exploring the thalamus and its role in cortical function. MIT Press, 2009. 512p.
138. *Shevelev I.A.* Functional importance of alpha-activity in the visual cortex during recognition of images and movement // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1998(b). V. 28 N. 2. P. 186-197.
139. *Shevelev I.A., Eysel U.T., Lazareva N.A., Sharaev G.A.* The contribution of intracortical inhibition to dynamics of orientation tuning in cat striate cortex neurons // *Neuroscience.* 1998(a). V. 84. N. 1. P. 11-23.
140. *Shevelev I.A., Lazareva N.A., Novikova R.V., Tikhomirov A.S., Sharaev G.A., Cuckiridze D. Yu.* Tuning to Y-like figures in the cat striate neurons // *Brain Res. Bull.* 2001. V. 54. N. 5. P. 543-551.
141. *Shevelev I.A., Novikova R.V., Lazareva N.A., Tikhomirov A.S., Sharaev G.A.* Sensitivity to cross-like figures in the cat striate neurons // *Neuroscience.* 1995. V. 69. N. 1. P. 51-57.
142. *Shevelev I.A., Sharaev G.A., Lazareva N.A., Novikova R.V., Tikhomirov A.S.* Dynamics of orientation tuning in the cat striate cortex neurons // *Neuroscience.* 1993. V. 56. N. 4. P. 865-876.
143. *Shevelev I.A., Volgushev M.A., Sharaev G.A.* Dynamics of responses of V1 neurons evoked by stimulation of different zones of receptive field // *Neuroscience.* 1992. V. 51.

- N. 2. P. 445-450.
144. *Sillito A.M.* The effectiveness of bicuculline as an antagonist of GABA and visual evoked inhibition in the cat's striate cortex // *J. Physiol. Lond.* 1975. V. 250. P. 287-304.
 145. *Silverman B.W.* Density estimation for statistical and data analysis. Chapman and Hall. 1986. 175p.
 146. *Skottun B.C., de Valois D.L., Grosof D.H., Movshon J.A., Albrecht D.G., Bonds A.B.* Classifying simple and complex cells on the basis of the response modulation // *Vision Res.* 1991. V. 31. N. 7-8. P. 1079-1086.
 147. *Steriade M., Gloor P., Llinás R.R., Lopes da Silva F.H., Mesulam M.M.* Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1990. V. 76. N. 6. P. 481-508.
 148. *Stimberg M., Wimmer K., Martin R., Schwabe L., Mariño J., Schummers J., Lyon D.C., Sur M., Obermayer K.* The operating regime of local computations in primary visual cortex // *Cereb. Cortex.* 2009. V. 19. N. 9. P. 2166-2180.
 149. *Tolhurst D.J., Heeger D.J.* Contrast normalization and a linear model for the direction selectivity of simple cells in cat striate cortex // *Vis. Neurosci.* 1997. V. 14. N. 1. P. 19-25.
 150. *Tovée M.J., Rolls E.T., Treves A., Bellis R.P.* Information encoding and the responses of single neurons in the primate temporal visual cortex // *J. Neurophysiol.* 1993. V. 70. N. 2. P. 640-654.
 151. *van Driel J., Ridderinkof K.R., Cohen M.X.* Not all error are alike: theta and alpha EEG dynamics relate to differences in error-processing dynamics // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. N. 47. P. 16795-16806.
 152. *van Drongelen W.* Signal processing for neuroscientists. Academic Press, 2012. 320p.
 153. *Vecchio F., Babiloni C., Buffo P., Rossini P.M., Bertini M.* Inter-hemispherical functional coupling of EEG rhythms during the perception of facial emotional expressions //

- Clin. Neurophysiol. 2013. V. 124. N. 2. P. 263-272.
154. *Veit J., Bhattacharyya A., Kretz R., Rainer G.* On the relation between receptive field structure and stimulus selectivity in the tree shrew primary visual cortex // *Cereb. Cortex.* 2014. [in print]
155. *Verderevskaya N.N., Shevelev I.A.* Receptive fields of neurons in the cats visual cortex after a change of alertness level // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars).* 1982. V. 42. N. 1. P. 75-91.
156. *Volgushev M., Pernberg J., Eysel U.T.* Comparison of the selectivity of postsynaptic potentials and spike reponses in cat visual cortex // *Eur. J. Neurosci.* 2000. V. 12. N. 1. P. 257-263.
157. *Wiener M.C., Oram M.W., Liu Z., Richmond B.J.* Consistency of encoding in monkey visual cortex // *J. Neurosci.* 2001. V. 21. N. 20. P. 8210-8221.
158. *Wilson H.R., Cowan J.D.* Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons // *Biophys. J.* 1972. V. 12. N. 1. P. 1-24.
159. *Wörgötter F., Suder K., Zhao Y., Kerscher N., Eysel U.T., Funke K.* State-dependent receptive field restructuring in the visual cortex // *Nature.* 1998. V. 396 N. 6707. P. 165-168.
160. *Xing D., Shapley R.M., Hawken M.J., Ringach D.L.* Effect of stimulus size on the dynamics of orientation selectivity in macaque V1 // *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94. N. 1. P. 799-812.
161. *Yao H., Li C.-Y.* Clustered organization of neurons with similar extra-receptive field properties in the primary visual cortex // *Neuron.* 2002. V. 35. P. 547-553.
162. *Zhuang J.M., Stoelzel C.R., Bereshpolova Y., Huff J.M., Hei X., Alonso J.-M., Swadlow H.A.* Layer 4 in primary visual cortex of the awake rabbit: contrasting properties of simple cells and putative feedforward inhibitory interneurons // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. N. 28. P. 11372-11389.

БЛАГОДАРНОСТИ

В первую очередь, я бы хотел поблагодарить своего научного руководителя д.б.н. Бондаря Игоря Вячеславовича, без помощи и поддержки которого я бы вряд ли смог не только освоить нужную методику, но и найти подходящую литературу по теме моих исследований. Именно благодаря ему ко мне пришла идея использования метода главных компонент и кросскорреляционного анализа. Кроме того, именно Игоря Вячеславович давал мне ценные советы по сортировке спайков. Игорь Вячеславович также помогал мне решать материальные и финансовые трудности, консультировал по поводу вопросов написания грантов и заявок.

Кроме того, я также благодарен к.б.н. Наталье Александровне Лазаревой, которая была моим научным руководителем ранее. Под её руководством я смог исследовать динамику возбудительных зон рецептивных полей нейронов V1. Кроме того, Наталья Александровна давала мне очень многие ценные советы, связанные с особенностями обработки и опубликования экспериментальных данных. Наталья Александровна научила меня применению метода временных срезов, а также построению и анализу пост-стимульных гистограмм. Кроме того, Наталья Александровна дала мне ценные замечания по поводу моей диссертации.

Я благодарен также Салтыкову К.А. за то, что он давал мне ценные советы по написанию диссертации и его критические замечания по вопросам материала, представленного в литературном обзоре и вычислительных методов, которыми обрабатывался полученный экспериментальный материал. Кроме того, я хотел бы поблагодарить Кулешову Е.П. за проявленный интерес к моим исследованиям, а также очень ценные замечания по написанию и редактированию диссертации.

Отдельно хотел бы выразить благодарность акад. Михаилу Алексеевичу Куликову, который помог мне разработать методику выделения низкочастотной и высокочастотной

компонент из динамики площади и веса возбудительных зон РП.

Кроме того, я также благодарен к.б.н. Ростиславу Сергеевичу Иванову за проведение опытов по оптическому картированию, а также за очень ценные практические советы, связанные с решением технических трудностей при продвижении моего исследования.

Особо хочу поблагодарить к.б.н. Александра Сергеевича Тихомирова за мастерски проведённые операции на животных, а также его уникальные решения по улучшению методики проведения экспериментов.

Я также благодарен к.б.н. Раисе Витальевне Новиковой за помощь в проведении нейрофизиологических экспериментов и Давиду Юрьевичу Цуцкиридзе за то, что он доставал экспериментальный материал для эксперимента.

Я благодарен Л. Васильевой, к.б.н. Герасименко Н.А., д.б.н., проф. Е.С. Михайловой за очень полезные советы и консультации, В. Бугровой, к.б.н. А. Славуцкой, и к.б.н. Л.Д. Барк за моральную поддержку и создание рабочей атмосферы, администрацию института в лице член-корр. проф. д.б.н. П.М. Балабана, Н.В. Пасикову, Н.В. Гуляеву, В.А. Маркевича за общее материальное обеспечение. Хочу также поблагодарить преподавательский состав МФТИ, в частности, преподавателей кафедры физики живых систем Г.Т. Гурию, А.М. Мелькумянца, Ю.С. Левика, Ю.А. Чизмаджева, А.И. Дьяченко, В.М. Заико, М.М. Абакумова, Г.П. Иткина, В.И. Севастьянова. Кроме того, я хотел бы выразить благодарность факультетскому составу XIII расширенного курса по вычислительным нейронаукам и, в частности, моего тьютора Фарзада Фаркхоя.

Отдельно хочу поблагодарить прогрессивно настроенную часть российского общества, которая относится к отечественной науке с должным пониманием и уважением.