

ФРАКТАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОНОВОЙ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ СЛУХОВОГО ЦЕНТРА СРЕДНЕГО МОЗГА ЛЯГУШКИ

© 2019 г. Н.Г. Бибииков, И.В. Макушевич, А.Б. Дымов

АО «Акустический институт им. академика Н.Н. Андреева», 117036 Москва, ул. Шверника, 4

E-mail: nbibikov1@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.03.2019 г.

После доработки 07.03.2019 г.

Принята к публикации 18.03.2019 г.

Изучены статистические характеристики фоновой импульсной активности, регистрируемой у некоторых нейронов слухового центра среднего мозга (полукружного торуса) травяной лягушки. При этом использовались методы, применяемые при анализе временного течения фрактальных точечных процессов. У большинства нейронов в диапазоне временных интервалов от сотен миллисекунд до нескольких десятков секунд наблюдался степенной рост отношения дисперсии числа импульсов к среднему значению этого числа (фактора Фано), хотя наблюдались и клетки, фоновая импульсация которых была близка к случайной. Метод, основанный на регистрации локальных особенностей (зависимость фактора Аллана от того же интервала) подтвердил наличие свойства фрактальности у многих клеток, причем обычно степенной рост этого фактора начинался с больших временных интервалов. Третий использованный метод фрактального анализа (индекс Херста) также свидетельствовал в пользу хаотичности и фрактальности процесса фоновой импульсации. Осуществлен анализ взаимосвязи указанных фрактальных характеристик с другими параметрами, используемыми для описания статистики случайных точечных процессов. Сопоставление с данными, полученными на нейронах продолговатого мозга, свидетельствует о некотором повышении вариабельности этой активности по ходу слухового пути.

Ключевые слова: фоновая активность, слуховая система, амфибии, средний мозг, фрактальность.

DOI: 10.1134/S0006302919030128

Спонтанная импульсация слуховых нейронов претерпевает существенные изменения по ходу слухового пути. Хорошо известно, что нейроны первого порядка млекопитающих, формирующие слуховой нерв, обычно отличаются высокой частотой спайков, генерируемых в отсутствие внешних воздействий [1]. Большинство волокон слухового нерва амфибий также являются спонтанно активными, хотя частота их фоновой импульсации заметно ниже [2].

Тенденция к существованию спонтанной активности сохраняется и в большинстве слуховых нейронов второго порядка, расположенных у бесхвостых амфибий в дорсальном ядре продолговатого мозга. Статистический анализ этой активности показал, что ее никак нельзя рассматривать как простой пуассоновский процесс с фиксированным мертвым временем. Более того, ее не удастся рассматривать и в качестве точечного процесса восстановления [3], характерной особенностью которого является то, что вероятность появления очередного события (спайка) зависит

только от одного предшествующего события. Использование основных методик фрактального анализа показало также, что у нейронов этой структуры имеется тенденция к хаотическому изменению своих свойств [4].

При переходе от нейронов второго порядка, расположенных в продолговатом мозге, к нейронам более высоких порядков, локализованным в слуховом центре среднего мозга, как у млекопитающих, так и у амфибий выраженность фоновой импульсации нейронов резко падает. В отсутствие контролируемых слуховых входов только небольшое число клеток полукружного торуса генерируют спайки со средней частотой более 0,5 имп/с [5,6]. Это отражает более общий принцип, характерный для слуховой системы различных животных, и заключающийся в переходе от полного описания сигнала на периферических уровнях к выделению отдельных характерных признаков сигнала на более высоких уровнях обработки внешнего сигнала. Такая стратегия, именуемая выборочным кодированием (sparse cod-

ing), видимо, и определяет резкое снижение фоновой активности нейронов среднего мозга у млекопитающих [7], рыб [8] и амфибий [9].

Несмотря на сравнительно небольшой процент спонтанно-активных нейронов полукруглого торуса, нами ранее уже было выявлено значительное разнообразие свойств импульсации у разных клеток. Ее основные характеристики были описаны нами с использованием общепринятых методик, включая анализ распределений межимпульсных интервалов, автокорреляционных функций, взаимозависимости соседних интервалов и других параметров [3,6].

При этом было замечено, что свойства этой активности претерпевают сравнительно медленные хаотические изменения во времени. Известно, что для описания таких процессов вполне применимы методы фрактального анализа.

Среди возможных методов такого анализа для исследования нейронов активности наиболее широко использовались оценки зависимости фактора Фано [10] от длительности временного участка регистрации [11–14]. В единичных публикациях [2,15] наряду с фактором Фано исследовали зависимость от того же параметра и фактора Аллана [16], который основан на измерении разности между двумя соседними интервалами, что существенно ослабляет влияние на результат постоянного тренда данных. Обе эти методики использовались нами для описания поведения спонтанной импульсации нейронов слухового центра продолговатого мозга [17]. Наряду с этими методиками на том же объекте мы апробировали еще один метод фрактального анализа – оценку индекса Херста [18], характеризующего, сколько быстро изменяется разность наибольшего и наименьшего значения исследуемого параметра (в данном случае интервала между спайками) при увеличении времени наблюдения. Результаты применения этой методики для изучения нейронов продолговатого мозга лягушки [4] показали, что данный индекс также эффективно характеризует фрактальные свойства исследуемого процесса и может быть использован наряду с подходами, предложенными Фано и Алланом. В задачу настоящей работы входило применение всех указанных методик для анализа особенностей фоновой импульсации нейронов слухового центра среднего мозга (полукруглого торуса) травяной лягушки. Очевидно, что такой анализ важен для понимания общих принципов работы исследуемой нейронной структуры.

МЕТОДИКА

Для целей настоящей работы анализировали данные, полученные на протяжении 2003–2017 гг.

на травяных лягушках (*Rana t. temporaria*). Методика проведения операции и регистрации импульсной активности нейронов головного мозга амфибий была многократно описана ранее [6,9,19,20] и будет приведена кратко.

Перед началом опыта животных подвергали холодовому [21] и/или фармакологическому (MS-222) наркозу, регистрацию осуществляли в звукоизолированной камере (коэффициент затухания на частоте 1 кГц около 40 дБ) при комнатной температуре. Во время опыта животное было обездвижено аллоферинном.

Импульсную активность одиночных нейронов регистрировали стеклянными электродами, заполненными 2,5 М раствором NaCl. Электрод перемещали в дорсовентральном направлении через оптическую крышку с помощью микроманипулятора с шаговым двигателем. Момент ввода электрода в полукруглый торус легко выявлялся по появлению вызванной нейронной активности при действии поискового стимула, которым обычно служил шумовой отрезок длительностью 100 мс и уровнем звукового давления 80 дБ.

После обнаружения одиночного нейрона, обладающего фоновой активностью, при достаточном превышении амплитуды спайка над мультиклеточной активностью (обычно более чем в пять раз) с разной степенью подробности оценивали его реакции на звуковые сигналы. При полном отсутствии стимуляции фоновую спайковую активность с помощью триггера Шмидта преобразовывали в последовательность стандартных электрических импульсов, моменты возникновения которых фиксировались компьютером. В процессе регистрации обычно получали распределение межимпульсных интервалов, а также контролировали зависимость средней плотности импульсации от времени.

Последовательные значения межимпульсных интервалов использовали для вычисления нескольких параметров и функций. Оценивали следующие параметры:

1. Среднее значение частоты импульсации.
2. Коэффициент вариации межимпульсных интервалов (CV), как частное от деления стандартного отклонения на среднее значение. Для случайного пуассоновского процесса этот параметр должен быть близок к единице.
3. Локальный коэффициент вариации, учитывающий разброс только соседних интервалов (CV2) и вычисляемый по следующей формуле:

$$CV2 = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^n \frac{2(D_{k+1} - D_k)}{(D_{k+1} + D_k)},$$

где D_k — межспайковый интервал, а N — число интервалов [22]. Для пуассоновского процесса этот параметр также должен быть близок к единице.

4. Наклон двумерного распределения следующих друг за другом межимпульсных интервалов. Для любого точечного процесса, не обладающего памятью (процесс восстановления), этот параметр должен быть близок к нулю.

5. Пачковость импульсной последовательности. Согласно введенному нами определению, пачкой называется событие, когда после межспайкового интервала, более чем в полтора раза превышающего средний, следуют два или более интервалов в два раза короче среднего, после чего вновь возникает межспайковый интервал, более чем в полтора раза превышающий средний. Для пуассоновского процесса среднее число пачек, определенных по такому критерию, составляет 1,28% от общего числа спайков, среднее число спайков в пачке — 2,65%, а процент спайков, включенных в пачки, — 3,37%.

Кроме того, вычисляли распределение межимпульсных интервалов и автокорреляционную функцию точечного процесса спонтанной импульсации.

Указанные параметры и функции, характеризующие особенности спонтанной активности нейронов полукружного торуса, частично уже были описаны нами в работах [3,6]. На основании полученных данных мы пришли к заключению о том, что фоновая активность нейронов полукружного торуса не является пуассоновским процессом и не может быть описана в рамках процесса восстановления, которые обычно используют для моделирования активности нейронов в режимах фоновой импульсации. В данной работе наряду с вышеуказанными параметрами были проанализированы характеристики, позволяющие выявить хаотические, фрактальные особенности процесса.

Как уже указывалось, при электрофизиологических исследованиях наиболее распространенным методом для выполнения данной задачи является оценка зависимости от длительности анализируемых участков импульсации значений фактора Фано, вычисляемого как отношение дисперсии числа импульсов в интервале T к сред-

нему значению этого числа: $F(T) = \frac{\sigma^2(T)}{\mu(T)}$.

Для пуассоновского процесса значение фактора должно быть близко к единице при любых значениях аргумента. Для периодических процессов при росте интервала значения фактора обычно уменьшаются, демонстрируя локальный минимум при интервалах, соответствующих периоду процесса. Для хаотических процессов, демон-

стрирующих фрактальные особенности, его величина растет по степенному закону $F(t) = T^\alpha$. Показатель степени определяет, насколько флуктуации в числе спайков на соседних временных участках пропорциональны (т.е. статистически самоподобны) флуктуациям числа спайков на более продолжительных временных масштабах. Заметим, что, согласно введенному определению, показатель степени не может превышать единичное значение.

Другой методикой, позволяющей оценить фрактальность процесса, является оценка зависимости от того же параметра значений так называемого фактора Аллана. Эти значения вычисляются как отношение квадрата разности числа спайков в соседних интервалах к удвоенному среднему числу спайков в интервале длительностью T :

$$A(T) = \frac{[N_{i+1}(T) - N_i(T)]^2}{2[N_i(T)]},$$

где $N_i(T)$ — число спайков в интервале длительностью T .

Для пуассоновского процесса фактор Аллана, подобно фактору Фано, представляет собой число, близкое к единице, независимо от значения T . Для любых точечных процессов оно имеет то же значение при малых T , когда число событий на исследуемом участке может равняться только нулю или единице, причем между двумя единичными отрезками всегда существует нулевой [23]. Как и фактор Фано, фактор Аллана с увеличением интервала для периодических процессов уменьшается, а для хаотических — растет по степенному закону с показателем степени β [14]. Для фрактальных процессов (или на тех временных участках, на которых процесс приближается к фрактальному) его рост, как и рост фактора Фано, может быть описан как прямая линия в двойных логарифмических масштабах. При $0 < \beta < 1$ процесс описывается как дробный гауссовский шум, а при $1 < \beta < 3$ — как дробное броуновское движение [15].

Для описания динамики функций $F(t)$ и $A(t)$ использовали следующую методическую процедуру. В случае отсутствия выраженного минимума функции вычисляли ее наклон в двойных логарифмических координатах от первой точки, где ее значение было $\geq 1,5$ до точки максимума, нередко соответствующей наибольшему из интервалов. При оценке индексов Фано и Аллана учитывали только те случаи, в которых на указанном интервале насчитывалось не менее пяти точек функции с шагом 1,2 или 1,5. При наличии минимума функции начальная точка могла составлять менее 1,5, но только при условии дальнейшего

устойчивого роста, близкого к линейному в двойных логарифмических координатах. Соответствующие индексы α и β оценивали методом наименьших квадратов.

Третий подход к анализу точечных процессов с целью выделения их фрактальных особенностей состоит в использовании для указанных целей индекса Херста. Эта величина вычисляется как показатель степени в степенной зависимости от времени разности между наибольшим и наименьшим значением интервала между событиями. Индекс Херста характеризует персистентность — склонность процесса к появлению трендов (в отличие от обычного случайного движения). Значения индекса Херста, большие 0,5, означают, что направленная в определенную сторону динамика процесса, скорее всего, продолжит движение в том же направлении, если же показатель меньше 0,5, то, скорее всего, направление движения изменится. Для вычисления индекса Херста использовались две слабо отличающиеся методики: первичная формулировка, предложенная Херстом [18], и модифицированная методика Наймана [24], которая несколько снижает значение этого индекса, подавляя возможность ложных выводов о наличии трендов. Везде, где это не оговорено, мы будем использовать расчеты по модифицированной методике.

Численные подсчеты значений индексов проводили стандартными статистическими методами. Коэффициенты связи рассчитывали по методике Кендалла. Достоверность различий и наличие связей обычно оценивали по критерию $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данной работе использованы данные, полученные при регистрации фоновой активности более 100 нейронов полукружного торуса травяной лягушки (около 6% от общего числа зарегистрированных клеток).

Время регистрации активности составляло от 100 до 3000 с, число проанализированных импульсов варьировало от 80 до 20187 (среднее значение — 2829).

Основные особенности спонтанной активности одиночных нейронов, расположенных в основном ядре слухового пути этих животных — полукружном торусе среднего мозга, уже были предметом специального рассмотрения в ряде наших работ [5,6,17]. Здесь мы остановимся на поведении функций, описывающих фрактальные (или квазифрактальные) особенности фоновой импульсации.

На рис. 1 треугольниками обозначены зависимости фактора Фано от длительности анализируемого интервала для двенадцати клеток полукружного торуса. Обращает на себя внимание значительное разнообразие рассматриваемых зависимостей. В верхнем ряду (рис. 1а–г) приведены примеры таких характеристик, которые, по крайней мере качественно, наблюдались не менее чем в половине исследованных клеток полукружного торуса, обладающих спонтанной активностью. На начальном участке до определенного значения аргумента значения функции близки к единице. После достижения некоторого интервала, различного для разных клеток, значения функции $F(t)$ начинают расти. При этом у большинства клеток можно было выделить участок функции длительностью более одного порядка, на котором коэффициент линейной корреляции в двойных логарифмических координатах превышал значение 0,9. Однако крутизна наклона варьировала в широких пределах. Для многих клеток степенной коэффициент α варьировал в диапазоне 0,5–0,9, а у нескольких нейронов это значение α приближалось к единице, что является максимально возможным наклоном исследуемой функции.

Примерно у четверти проанализированных зависимостей наблюдалась характерная немонотонность хода функции $F(t)$ (рис. 1д–з). После начальных значений, близких к единице, наблюдали локальный минимум функции. После этого минимума функция начинала расти по степенному закону, который наблюдался и для функций $F(t)$ без локального минимума. Среднее значение коэффициента α для нейронов без локального минимума составило $0,76 \pm 0,18$ ($N = 52$), а с локальным минимумом — $0,63 \pm 0,24$ ($N = 18$). При этом различия не достигли уровня достоверности, так что при дальнейшем рассмотрении значения коэффициента показателя степени (α) для этих двух групп будут рассмотрены совместно.

В нижнем ряду на рис. 1 приведены характеристики нейронов с выраженными особенностями поведения функции $F(t)$. При этом важно отметить, что были выявлены клетки, у которых значения $F(t)$ на всех регистрируемых временных участках были близки к единице и, соответственно, наклон функции был весьма близок к нулю (рис. 1и). Две клетки из числа исследованных продемонстрировали даже достоверно отрицательное значение показателя степени (рис. 1к). Два последних графика на рис. 1 иллюстрируют совершенно необычный ход функции Фано с локальным максимумом при значениях в десятки (рис. 1л) или сотни (рис. 1м) миллисекунд с последующим вторичным нарастанием (рис. 1м) или без него (рис. 1л).

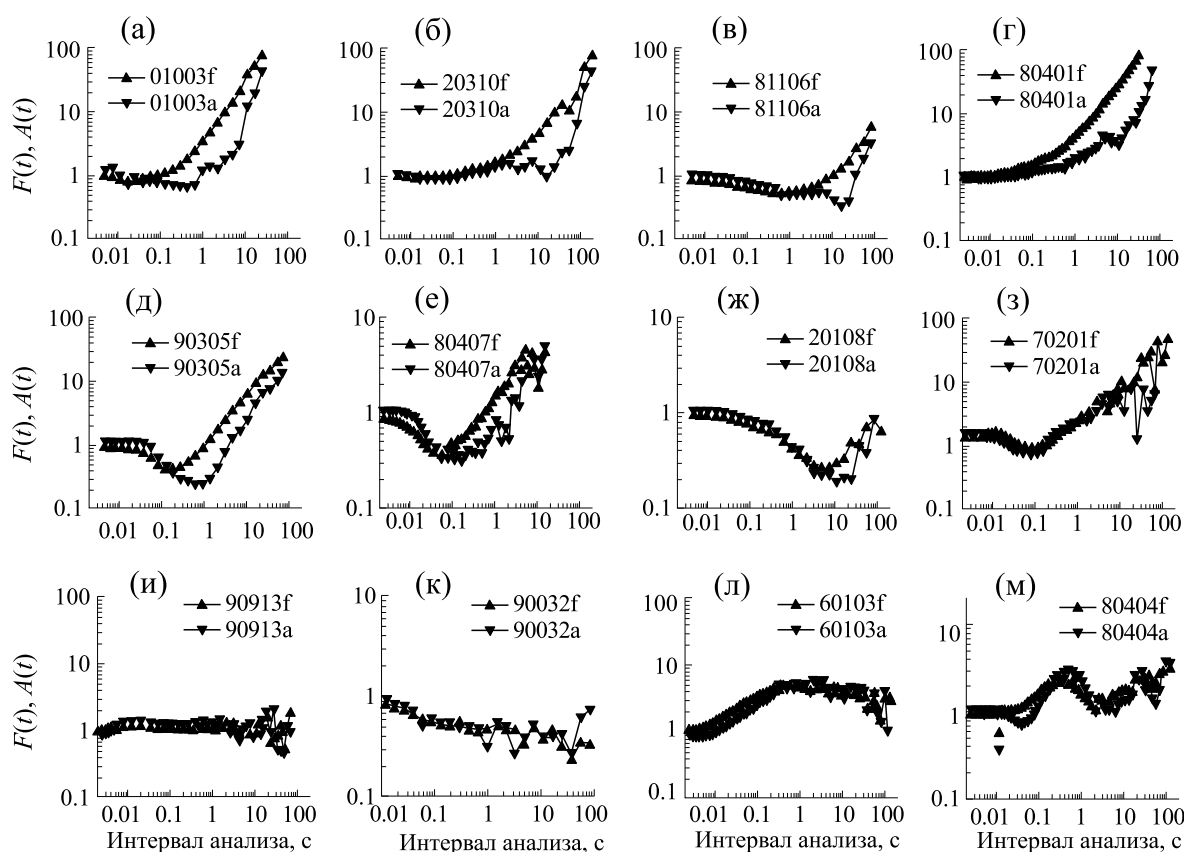


Рис. 1. Зависимость факторов Фано (треугольники) и Аллана (обратные треугольники) от длительности регистрируемых временных интервалов для двенадцати одиночных нейронов полукружного торуса. Цифрами обозначены условные номера исследованных клеток.

Разнообразие хода кривых $F(t)$ у нейронов полукружного торуса проявлялось не только в разнообразии крутизны, но и в значении интервала, с которого начинался рост функции. Конечно, прежде всего, это касалось клеток с локальным минимумом функции $F(t)$, поскольку сам интервал, соответствующий указанному минимуму, варьировал от десятков миллисекунд (рис. 1е, 1з) до значений, соответствующих единицам секунд (рис. 1ж). Однако и в тех клетках, в которых этот минимум отсутствовал, разброс значений начала роста функции $F(t)$ был весьма значителен. Чаще всего степенной рост с примерно постоянным значением коэффициента начинался уже с интервалов в несколько сотых или десятых секунды. Отмечались, хотя и довольно редко, резкие изменения значений коэффициента α по ходу функции.

Как мы уже указывали во введении, задача настоящего исследования состояла в применении к анализу точечного процесса спонтанной импульсации нейронов слухового центра среднего мозга лягушки нескольких различных методов, характеризующих хаотичность процесса и оценку его

трендовости. Для оценки хаотичности процесса наряду с исследованием функции Фано используется и поведение фактора Аллана, который в большей степени характеризует локальные вариации процесса, поскольку он основан на сравнении соседних интервалов.

На рис. 1 вместе с полученными на этих же клетках зависимостями от интервала фактора Фано приведены и соответствующие зависимости для фактора Аллана. Как правило, при степенном росте функции $F(t)$ у этих же клеток отмечали и участок роста функции $A(t)$ по тому же закону, однако ход этих функций имел несколько существенных отличий. Рост функции $A(t)$, как правило, начинался при больших значениях временного интервала, причем крутизна нарастания этой функции, характеризуемая показателем степени β , как правило, была существенно больше, чем у функции $F(t)$ и нередко превышала единичное значение. Наконец, функция $A(t)$ значительно больше подвержена случайным флуктуациям, чем функция $F(t)$. Это, в частности, приводило к трудностям точной оценки параметра, характеризующего показатель степени, и в некоторых слу-

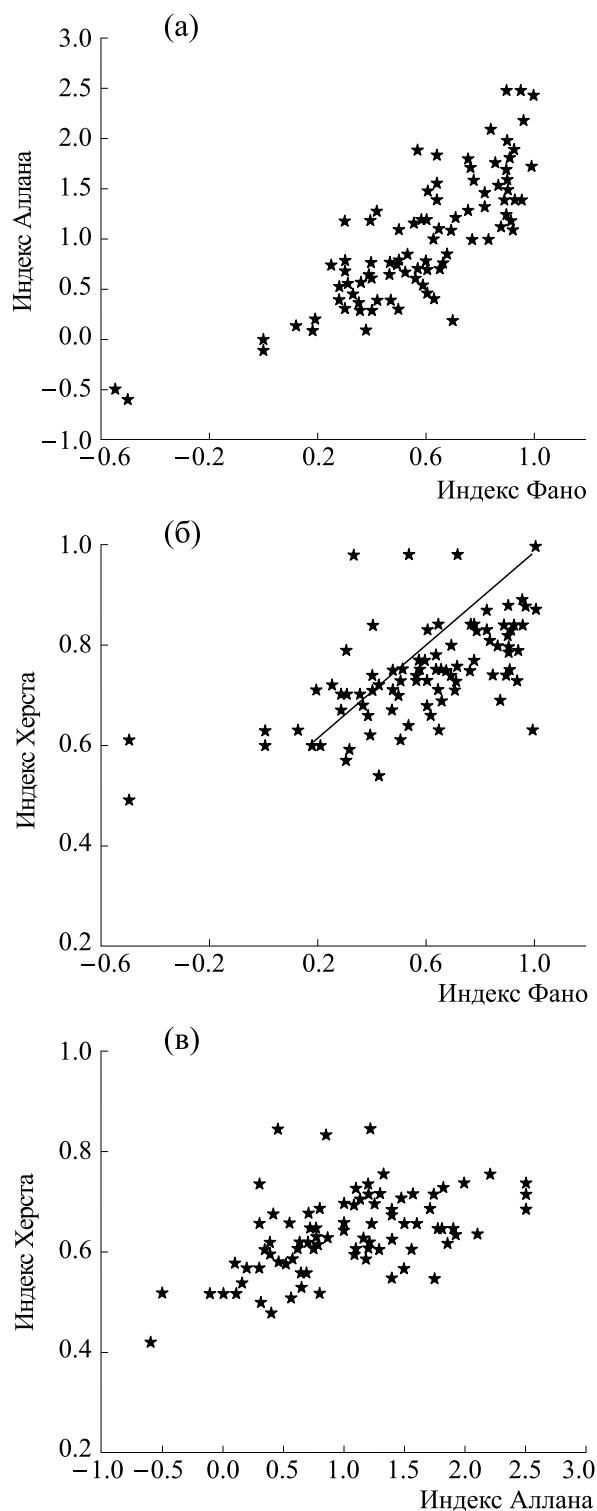


Рис. 2. Взаимозависимость индексов Фано и Аллана (а), Фано и Херста (б), а также Аллана и Херста (в) для популяции исследованных клеток. На рисунке (б) индекс Херста дан в классическом определении, а прямой линией указана зависимость факторов Фано и Херста для типичных фрактальных процессов: $H(t) = 0,5 + 0,5 F(t)$. На рисунке (в) индекс Херста приведен в модификации Неймана.

чаях оценка осуществлялась только по четырем-шести значениям последовательных интервалов.

Метод Херста в данной работе использовали для полного интервала измерения спонтанной активности, так что в результате для каждой клетки получали одно значение — индекс Херста, которое легко сопоставлять со значениями α и β , то есть индексами Фано и Аллана.

Результаты сопоставления значений трех разных индексов, характеризующих фрактальные свойства исследованных нами клеток, приведены на рис. 2 и в таблице. Индексы Фано и Аллана весьма тесно связаны между собой ($p < 0,0001$, $\text{tau-b} = 0,62$, $N = 89$). Несколько слабее, хотя и абсолютно достоверно, эти индексы связаны с индексами Херста. Связь индексов Фано и Херста: $\text{tau-b} = 0,46$, $N = 87$, $p < 0,0001$, а индекса Аллана и Херста — $\text{tau-b} = 0,39$, $N = 87$, $p < 0,0001$.

Мы также рассмотрели корреляционные связи трех индексов, характеризующих хаотичность или фрактальность процесса, с другими параметрами, описывающими свойства точечного процесса спонтанной точечной импульсной активности нейронов: средней частотой импульсации, коэффициентом вариации межимпульсных интервалов, локальным коэффициентом вариации межимпульсных интервалов и процентом спайков, включенных в пачки (таблица). Связь индексов Фано, Аллана и Херста со всеми этими параметрами для полной совокупности исследованных клеток обычно не достигала уровня достоверности. Достоверной оказалась только связь между коэффициентом вариации и значением индекса Херста ($\text{tau-b} = 0,09$, $N = 87$, $p < 0,003$). Связь коэффициента вариации именно с индексом Херста можно объяснить, учитывая, что оценка обоих параметров основана на измерении различий значений межимпульсных интервалов.

Однако мы позволим себе остановиться на некоторых связях, не достигающих уровня значимости 0,05. Значения пачковости довольно неожиданно, хотя и слабо, оказались отрицательно связанными со всеми параметрами, характеризующими фрактальные свойства процесса (при использовании вместо критерия Кендалла обычной корреляционной зависимости связь пачковости с фактором Фано все же достигала требуемого уровня: $R^2 = 0,04$, $N = 87$, $p < 0,042$). Тенденция к существованию отрицательной связи пачковости с факторами Фано и Аллана представляет определенный интерес. Она указывает на то, что локальные отклонения от случайности, к которым относится формирование пачек, несколько не способствуют глобальным вариациям, которые отражаются в индексах Фано и Аллана. Об этом же свидетельствует и тот факт, что CV и CV2,

Таблица 1. Связь некоторых характеристик фоновой активности нейронов полукружного тора травяной лягушки

	Индекс Аллана		Индекс Херста		Число спайков в пачках		Частота импульсации		Коэффициент вариации		Локальный коэффициент вариации	
	тау-b	<i>p</i>	тау-b	<i>p</i>	тау-b	<i>p</i>	тау-b	<i>p</i>	тау-b	<i>p</i>	тау-b	<i>p</i>
Индекс Фано	0,62	<0,001	0,46	<0,001	−0,10	0,147	0,06	0,42	0,08	0,263	−0,08	0,287
Индекс Аллана			0,39	<0,001	−0,08	0,234	0,03	0,74	0,08	0,256	−0,05	0,509
Индекс Херста					−0,01	0,910	0,01	0,95	0,23	0,03	0,01	0,948
Число спайков в пачках							−0,09	0,23	0,30	<0,001	0,56	<0,001
Частота импульсации									−0,13	0,87	−0,13	0,83
Коэффициент вариации											0,30	<0,001

Примечание. Для каждой пары характеристик указаны значение тау-b Кендалла и достоверность различий. Достоверные значения выделены жирным шрифтом.

весьма тесно связанные со значением пачковости (таблица), имеют слабую тенденцию (не достигающую уровня достоверности) быть отрицательно связанными с тремя индексами, характеризующими хаотичность процесса.

Мы рассчитали также связь между значениями индексов Фано, Аллана и Херста и такими параметрами нейрона, как характеристическая частота, его порог ответа на тон характеристической частоты и средняя частота спонтанной импульсации. Во всех этих случаях корреляция не выявлена.

Исходя из результатов работы [17], выполненной на нейронах продолговатого мозга, естественно было предположить наличие связи между поведением факторов Фано и Аллана и поведением автокорреляционной функции исследуемой спонтанной импульсации. В данной работе мы не осуществляли подробную классификацию нейронов на основе автокорреляционной функции, но выделили те клетки, у которых возрастание значений автокорреляционной функции начиналось при задержках, превышающих 100 мс. Всего таких клеток оказалось 15, и в 67% из них выявлялся минимум функции $F(t)$. Поскольку по всей

совокупности клеток минимум $F(t)$ был выявлен только у 22% клеток, связь этой особенности $F(t)$ с продолжительностью постспайкового снижения возбудимости, отражаемого видом автокорреляционной функции, представляется очевидной.

Из рассмотрения зависимостей функций $F(t)$ и $A(t)$ от значения интервала измерения (рис. 1) легко можно было предположить, что рост этих функций может продолжиться и за пределами максимального интервала, позволяющего произвести их измерение (обычно около четверти времени регистрации). Это побудило нас осуществить регистрацию функций $F(t)$ и $A(t)$ у одного и того же нейрона последовательно несколько раз с интервалами от десяти минут до получаса. Результаты такой работы для четырех нейронов приведены на рис. 3. Можно сделать вывод, что эти функции обычно качественно сохраняют свои особенности, даже если измерения осуществлялись в разные интервалы времени. Однако ясно и другое — у некоторых клеток их параметры могут измениться с течением времени. Так, у клетки 01108 заметно изменился ход функции $A(t)$ (рис. 3б), у клетки 40806 возросло значе-

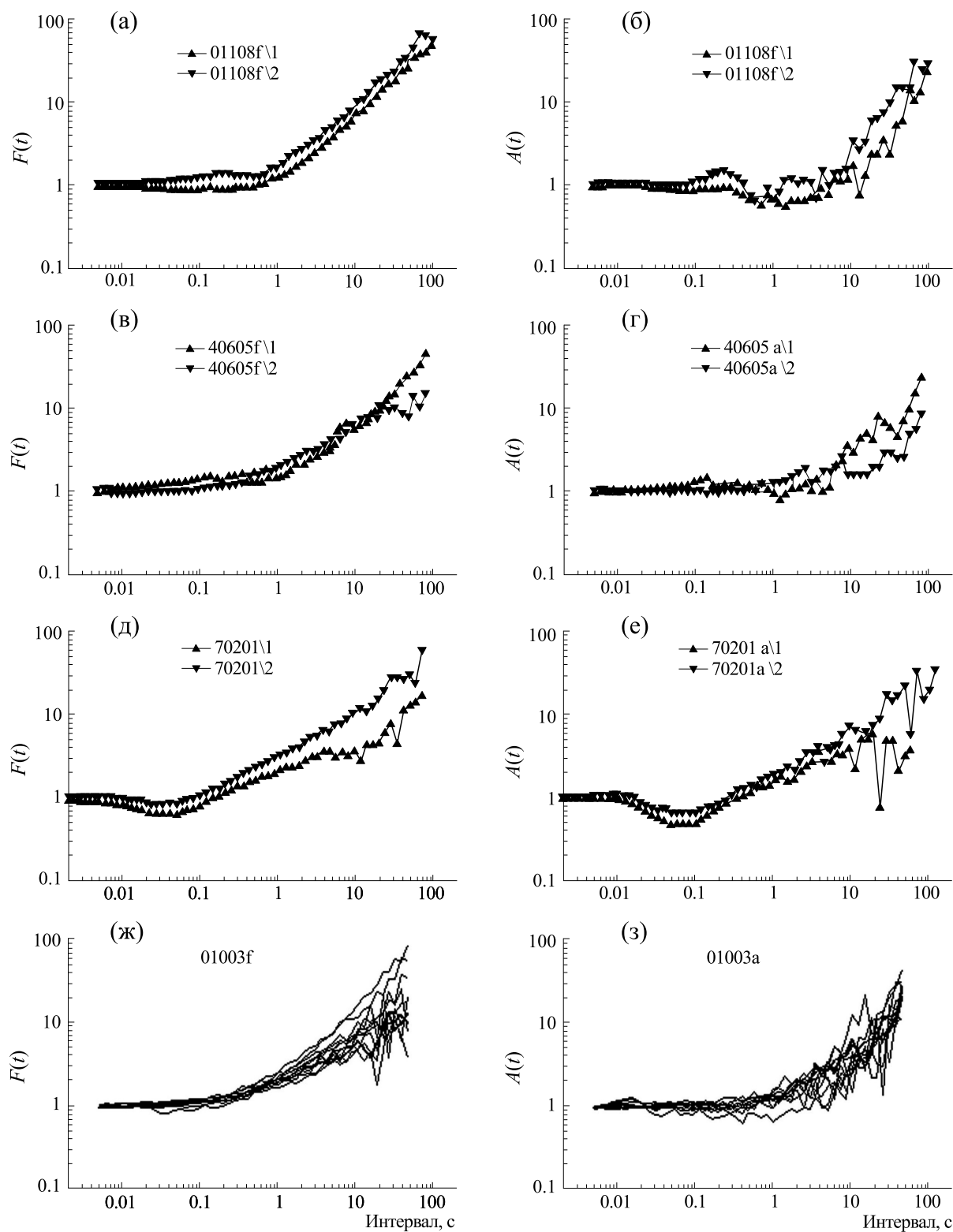


Рис. 3. Повторные измерения зависимостей факторов Фано (а, в, д, ж) и Аллана (б, г, е, з) от длительности временных интервалов, сделанные с интервалом от 15 до 30 мин. Цифрами на рисунках обозначен номер нейрона. На всех графиках, кроме двух последних, также указана последовательность двух регистраций. У нейрона 01003 (ж,з) было осуществлено семь регистраций спонтанной активности.

ние интервала, с которого начался степенной рост функции $A(t)$ (рис. 3г), а у клетки 70201 существенно уменьшился наклон функции $F(t)$ (рис. 3д). Отметим, что у нейрона 01003, для которого ход интересующих нас функций был зарегистрирован семь раз, также были выявлены заметные отличия количественных параметров, оценивающих вариабельность спонтанной импульсации, при измерениях, выполненных в разное время (рис. 3ж, 3з).

Мы предполагаем в будущем исследовать динамику изменения факторов, характеризующих наличие низкочастотных составляющих и фрактальность процесса спонтанной импульсации, на протяжении длительных периодов времени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявление характеристик протекающей во времени деятельности нейронов в отсутствие внешних воздействий и ее роль в обработке сенсорной информации остается серьезной проблемой для нейробиологии. Были предложены различные методы и подходы для того, чтобы выявить, насколько наблюдаемые процессы импульсации одиночного нейрона отличаются от ожидаемых случайно.

Как уже отмечалось в работе [6], относительное число спонтанно активных клеток в полукружном торусе, как и в задних холмах млечных [25,26], сравнительно невелико. Основные стандартные характеристики спонтанной импульсации слуховых нейронов полукружного торуса амфибий, зарегистрированные в данной работе, вполне соответствуют полученным нами ранее на обоих исследованных видах амфибий: озерной и травяной лягушках [5,27].

В данной работе мы акцентируем внимание только на тех аспектах спонтанной активности, которые свидетельствуют о ее хаотичности и невозможности описания в рамках чисто случайного шумового сигнала.

Очевидный вывод, который следует из анализа полученных в этой работе данных, состоит в том, что спонтанную активность нейронов слухового центра среднего мозга никак нельзя рассматривать как стохастический стационарный случайный процесс или как процесс восстановления.

В последние годы накапливается все больше данных о сложности и хаотичности всех проявлений нейронной активности, начиная от реакции волокон слухового нерва до суммарной электроэнцефалограммы, отражающей активность многих тысяч корковых клеток [28,29].

Представляется, что медленные хаотические изменения свойств нейронов являются весьма важной особенностью работы нервной системы. Демонстрация фрактальных свойств спонтанной активности (обычно с использованием индекса Фано) была осуществлена даже на таких объектах, как волокна слухового [13] и зрительного [14] нервов.

Отметим, что в значительном большинстве работ, где анализируются медленные хаотические изменения импульсной активности нейронов, используется фактор Фано и подчеркивается существование степенной зависимости этого фактора от длительности интервала [13,14]. Большинство исследователей не обращают внимание на разнообразие таких медленных хаотических изменений у разных клеток одной и той же нейронной структуры или выделяют только два характерных участка: падение значений ниже единицы с экстремумом, примерно соответствующим периодичности импульсации, и последующего степенного роста [30]. Однако согласно нашим данным в одном и том же ядре могут встречаться и клетки, спонтанная активность которых не проявляет указанных характерных зависимостей факторов Фано и Аллана от интервала.

Это наблюдение подтверждается и рядом литературных данных. Наиболее четко фрактальные особенности реакции нейронов были описаны в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, ответственном за поддержание циркадных ритмов [31]. Также хаотические изменения возбудимости были описаны и в условиях изоляции мозга при изучении спонтанной активности нейронов коры мыши [32]. При этом указанные хаотические изменения возбудимости обычно имели противоположные фазы в поверхностных и глубоких слоях коры. Даже на одиночных нейронах головного мозга человека было отмечено разнообразие в статистических характеристиках фоновой импульсации. Из 22 изученных клеток гиппокампа и миндалины у 17 отмечались медленные хаотические изменения частоты импульсации, но в пяти случаях это явление отмечено не было [33].

Физиологические и модельные эксперименты довольно убедительно показали, что практически во всех отделах головного мозга наблюдается выраженная кластеризация связей. При регистрации *in vivo* фоновой активности нейронов в слуховой коре крыс именно синхронизированная импульсация, состоящая из участков пониженной и резко усиленной активности, являлась определяющей [34]. При этом связанные между собой ансамбли клеток вовсе не должны были находиться в анатомической близости друг к другу [35]. По-

видимому, именно эта кластеризация связей ведет к появлению медленного хаотического изменения состояния клеток, включенных в один или несколько кластеров. Это результат был продемонстрирован в модельных экспериментах [36]. Такие медленные изменения могут быть обусловлены существованием многих аттракторов и тем, что вследствие случайных флуктуаций в режиме спонтанной активности наблюдаются хаотические переходы от одного аттрактора к другому. При поступлении на вход системы внешнего сигнала число аттракторов резко снижается, что обычно ведет к уменьшению хаотичности реакции, выражающейся в частности в падении значений фактора Фано [37] и к возрастанию упорядоченности импульсации.

Представляет интерес вопрос о стабильности того или иного состояния системы нейронов в режиме спонтанной импульсации. Судя по предварительным результатам, полученным в настоящей работе, в том числе при регистрации активности одного нейрона в разное время (рис. 3), создается впечатление, что переход системы от одного состояния к другому может осуществляться в интервалах от долей секунды до нескольких минут. Представляет определенный интерес сопоставление этих данных со сверхмедленными колебаниями биоэлектрической активности, регистрируемыми в различных (в частности, в слуховых) отделах головного мозга [38].

Проведем сопоставление статистических особенностей спонтанной импульсации у нейронов среднего и продолговатого мозга одного и того же объекта — в данном случае травяной лягушки. При этом мы не будем обсуждать существенное различие в процентном отношении числа спонтанно активных нейронов в этих двух центрах. Как уже отмечалось [6], резкое снижение спонтанной активности при переходе от слуховых центров продолговатого к среднему мозгу типично для большинства позвоночных. Этот факт, по видимому, связан с большей избирательностью нейронов среднего мозга к характерным особенностям временной структуры сигнала.

Здесь мы остановимся на сопоставлении тех особенностей, которые характеризуют фрактальность импульсации спонтанно активных клеток продолговатого мозга и полукружного торуса. В работах [4,17] соответствующие параметры были описаны для нейронов дорсального ядра продолговатого мозга травяной лягушки.

Прежде всего отметим, что в обоих ядрах значительное большинство клеток обладали временным участком, на котором функции Фано и Алла-

на монотонно возрастали по степенному закону. Также в обоих ядрах отсутствует связь между значениями индексов Фано и Аллана и такими стандартными характеристиками клетки, как характеристическая частота, порог ответа на тон характеристической частоты и средняя частота спонтанной импульсации. Участок степенного роста значений $F(t)$ и $A(t)$ наблюдался у 74 из 87 исследованных нейронов продолговатого мозга [17], что примерно соответствует данным, полученным в настоящей работе на среднем мозге. Численные средние значения индексов Фано и Аллана для совокупности клеток с выраженным степенным ростом функций $F(t)$ и $A(t)$ были выше в среднем мозге, чем в продолговатом. Соответственные значения для индекса α составили 0,61 в дорсальном ядре и 0,66 в полукружном торусе, а для индекса β эти значения составили 0,97 в дорсальном ядре и 1,12 в полукружном торусе. Хотя различия не достигли уровня достоверности при критерии $p < 0,05$, данные можно рассматривать как свидетельство некоторого повышения вариабельности по ходу слухового пути. Особенности поведения функций $F(t)$ и $A(t)$, заключающиеся в задержке момента начала роста $A(t)$ относительно $F(t)$ и большей крутизне функции $F(t)$, были идентичны и в продолговатом, и в среднем мозге. Эти свойства естественно вытекают из определения этих функций [15] и применимы для любых точечных процессов. Среднее значение немодифицированного индекса Херста для нейронов продолговатого мозга составило 0,73, а среднего мозга — 0,75. В целом отмеченная нами тенденция к некоторому повышению вариабельности спонтанной импульсации от периферических отделов головного мозга к центральным может являться общим свойством сенсорных систем [39].

В работе [17] было проведено сопоставление характера течения функций $F(t)$ и $A(t)$ с видом автокорреляционной функции регистрируемой фоновой активности. Качественно это соответствие было отмечено и в среднем мозге. В частности, минимум этих функций наблюдался, как правило, у тех клеток, которые характеризовались большой задержкой момента нарастания автокорреляционной функции, свидетельствующей о значительной длительности постспайкового снижения возбудимости.

Здесь мы не затрагивали важного вопроса о том, является ли фоновая активность слуховых нейронов процессом восстановления, в котором вероятность генерации спайка зависит только от интервала времени, прошедшего от предыдущего разряда клетки, или этот процесс обладает памятью. Наши предыдущие результаты [3,6], как и

некоторые литературные данные [13] свидетельствуют в пользу второго из этих предположений. Отметим в частности тот факт, что наклон двумерного распределения следующих друг за другом межимпульсных интервалов, полученный по всей совокупности интервалов, практически всегда был положительным, достоверно отличаясь от нуля.

Изменчивость мозга не удивительна с точки зрения экологической или эволюционной. В самом деле, мозг эволюционировал в нестационарной среде, в которой предсказуемость может оказаться недостатком, а слабость изменчивости может помешать найти оптимальные решения. Тот факт, что вариабельность имеет тенденцию расти в центральных отделах слухового пути, где набор выделяемых признаков существенно расширяется и усложняется [20], также представляется естественным.

Программное обеспечение работы осуществлялось С.В. Низамовым.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 16-04-01066).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. Y. S. Kiang, *Acta Otolaryngol.* **59** (2–6), 186 (1965).
2. T. M. Elliott, J. Christensen-Dalsgaard, and D. B. Kelley, *J. Comp. Physiol. A* **193** (12), 1243 (2007).
3. Н. Г. Бибииков и А. Б. Дымов, в сб. *Труды 9-й Всероссийской конференции «Нейроинформатика-2007»* (Москва, 2007), сс. 19–25.
4. N. G. Bibikov and I. V. Makushevich, in *Advances in Neural Computation, Machine Learning, and Cognitive Research* (NEUROINFORMATICS 2017. Studies in Computational Intelligence, vol. 736), Ed. by B. Kryzhanovskiy, W. Dunin-Barkowski, and V. Redko (Springer, Cham, 2018), pp. 180–185.
5. Н. Г. Бибииков, в сб. *Статистическая электрофизиология*, под ред. Э. В. Нарушевичус и А. Д. Смильгевичус (Вильнюс, 1968), сс. 70–80.
6. N. G. Bibikov, *IBRO Reports* **2**, 54 (2017).
7. B. A. Olshausen and D. J. Field, *Curr. Opin. Neurobiol.* **14** (4), 481 (2004).
8. K. Vonderschen and M. J. Chacron, *J. Neurophysiol.* **106** (6), 3102 (2011).
9. Н. Г. Бибииков и С. В. Низамов, *Биофизика* **62** (6), 1153 (2017).
10. U. Fano, *Phys. Rev.* **72** (1), 26 (1947).
11. H. S. Ozer, D. Mahasweta, S. M. Barman, and G. L. Gebber, *J. Neurophysiol.* **90** (1), 47 (2003).
12. G. L. Gebber, S. O. Hakan, and M. B. Susan, *J. Neurophysiol.* **95** (2), 1176 (2006).
13. S. B. Lowen and M. C. Teich, *J. Acoust. Soc. Am.* **92** (2), 803 (1992).
14. M. C. Teich, C. Henengam, S. B. Lowen, et al., *J. Opt. Soc. Am. A* **14** (3), 529 (1997).
15. S. B. Lowen and M. C. Teich, *J. Acoust. Soc. Am.* **99** (6), 3583 (1996).
16. D. W. Allan, *Proc. IEEE* **54** (2), 221 (1966).
17. Н. Г. Бибииков и А. Б. Дымов, *Сенсорные системы* **23** (3), 246 (2009).
18. H. E. Hurst, *Trans. Am. Soc. Civ. Eng.* **116** (1), 770 (1951).
19. Н. Г. Бибииков и А. Б. Дымов, *Биофизика* **52** (6), 1073 (2007).
20. Н. Г. Бибииков, *Биофизика* **60** (3), 506 (2015).
21. H. M. Kaplan, *Fed. Proc.* **28** (4), 1541 (1969).
22. A. Ponce-Alvarez, B. E. Kilavik, and A. Riehle, *J. Comput. Neurosci.* **29** (1–2), 351 (2010).
23. J. A. Barnes and D. W. Allan, *Proc. IEEE* **54** (2), 176 (1966).
24. Э. Найман, *Економіст* **10**, 18 (2009).
25. J. Wang, R. J. Salvi, and N. Powers, *J. Neurophysiol.* **75** (1), 171 (1996).
26. W. H. A. M. Mulders and D. Robertson, *Neuroscience* **164** (2), 733 (2009).
27. Н. Г. Бибииков и Г. А. Иваницкий, *Сенсорные системы* **6**, 194 (1992).
28. F. Freyer, K. Aquino, P. A. Robinson, et al., *J. Neurosci.* **29** (26), 8512 (2009).
29. A. Arieli, A. Sterkin, A. Grinvald, and A. Aertsen, *Science* **273** (5283), 1868 (1996).
30. C. D. Lewis, G. L. Gerber, P. D. Larsen, and S. M. Barman, *J. Neurophysiol.* **85** (4), 1614 (2001).
31. S. I. Kim, J. Jeong, Y. Kwak, et al., *J. Comput. Neurosci.* **19** (1), 39 (2005).
32. N. X. Kodama, T. Feng, J. J. Ullett, et al., *Sci. Rep.* **8** (666), 1 (2018).
33. J. Bhattacharya, J. Edwards, A. N. Mamelak, and E. M. Schuman, *Neuroscience* **131** (2), 547 (2005).
34. A. Luczak, P. Bartho, S. L. Marguet, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104** (1), 347 (2007).
35. M. Tsodyks, T. Kenet, A. Grinvald, and A. Arieli, *Science* **286** (5446), 1943 (1999).
36. A. Litwin-Kumar and B. Doiron, *Nature Neuroscience* **15** (11), 1498 (2012).
37. G. Deco and E. Hugues, *PLoS Comput. Biol.* **8** (3), e1002395 (2012).
38. И. В. Филиппов, А. А. Кребс и К. С. Пугачев, *Сенсорные системы* **21** (3), 237 (2007).
39. A. Vogel, R. M. Hennig, and B. Ronacher, *J. Neurophysiol.* **93** (6), 3548 (2005).

Fractal Features of the Background Activity of the Neurons in the Auditory Center of the Frog Midbrain

N.G. Bibikov, I.V. Makushevich, and A.B. Dymov

JSC Andreyev Acoustical Institute, ul. Schvernika 4, Moscow, 117036 Russia

The statistical characteristics of the background impulse activity recorded in some neurons of the auditory center of the midbrain (semicircular torus) of the common frog were studied. The methods used in the analysis of the temporal flow of fractal point processes were used. Most neurons in the range of time intervals from hundreds of milliseconds to several tens of seconds experienced a power increase in the ratio of the dispersion of the number of pulses to the average value of this number (Fano factor), although cells were also observed whose background impulsation was close to random. The method based on the registration of local features (the dependence of the Allan factor on the same interval) confirmed the presence of fractal properties in many cells. Usually, the power growth of this factor began at large time intervals. The third method of fractal analysis used (the Hurst index) also argued in favor of the randomness and fractality of the background firing process. The analysis of the relationship of these fractal characteristics with other parameters used to describe the statistics of random point processes was provided. Comparison with the data obtained on the neurons of the medulla oblongata indicates a slight increase in the variability of this activity along the auditory pathway.

Keywords: background activity, auditory system, amphibians, midbrain, fractality