

УДК 612.825

## ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ СЛУХОВОЙ КОРЫ КОШКИ

© 2021 г. Н. Г. Бибиков<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>АО Акустический институт им. акад. Н.Н. Андреева  
117036 Москва, ул. Шверника, 4, Россия

<sup>2</sup>Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН  
127051 Москва, Большой Каретный пер., 19, Россия

\*E-mail: nbibikov1@yandex.ru

Поступила в редакцию 05.11.2020 г.

После доработки 15.12.2020 г.

Принята к публикации 12.01.2021 г.

Анализируются результаты электрофизиологических исследований реакций на звуковые стимулы нейронов первичной слуховой коры кошки. В течение более чем полувека эта зона являлась излюбленным объектом исследования и морфологов, и специалистов в области сенсорной физиологии. Некоторые ранние электрофизиологические работы выявили высокую специфичность реакции клеток интактного объекта. Однако в дальнейших работах, выполняемых, как правило, на наркотизированных животных, основное внимание уделялось анализу тонотопической организации коры и возможному выявлению иных особенностей реакции клеток, определяемых топографией этой корковой зоны. При этом ответ нейронов первичной коры на звук, как правило, возникал только в момент начала сигнала и отличался весьма слабой способностью к воспроизведению быстрых временных изменений. Сопоставление данных, полученных в разных лабораториях, выявляет существенную роль общего состояния объекта во время регистрации импульсной активности нейронов коры. В последние годы, когда получены важные результаты на нейронах слуховой коры бодрствующих грызунов и приматов, выявился явный дефицит таких данных именно для столь, казалось бы, изученного объекта, как первичная зона коры кошки.

*Ключевые слова:* первичная слуховая кора, кошка, кодирование признаков, наркоз, коммуникационные сигналы

DOI: 10.31857/S0235009221020037

### МОРФОЛОГИЯ СЛУХОВОЙ КОРЫ

Понимание функциональных особенностей нейронов слуховой коры невозможно без краткого обзора морфологии этой зоны. Первичная зона слуховой коры (A1), реакции нейронных элементов которой являются основным предметом рассмотрения данного обзора, занимает участок каждого из полушарий, ограниченный дорсально супрасильвиевой бороздой, каудально задней эктосильвиевой бороздой, а ростровентрально – передней эктосильвиевой бороздой. Почти вся первичная кора расположена в одной плоскости на внешней поверхности коры, что существенно облегчает картирование функциональных свойств нейронных элементов, составляющих эту область.

Связи слуховых корковых зон кошки изучены чрезвычайно подробно. Их исследование началось весьма давно, а в последние годы эта работа ведется с использованием различных методов ретроградного и anterogradного окрашиваний. Во многом это заслуга коллектива, который под ру-

ководством Д. Винера занимался этой проблемой на протяжении многих лет (Winer et al., 1977; Lee et al., 2004a; 2004b; Lee, Winer, 2008; 2011; Winer, 2006; Winer, Lee, 2007). Результаты проведенных исследований несколько изменили привычные взгляды на организацию первичных сенсорных зон. Ретроградное окрашивание клеток после введения красителя в первичную зону коры A1 показывает, что нейроны этой структуры более половины входов получают от клеток, расположенных в той же слуховой зоне коры. Среди входов от других центров мозга, составляющих в общей сложности около 40%, подавляющую часть (около 80%) составляют входы от других слуховых корковых зон, включая антериорную, постериорную, постероventральную и вторичную. Только менее 10% входов в первичную кору поступают из таламических ядер, а входы из более периферических структур слухового пути практически отсутствуют. Подавляющая часть таламических входов поступает на нейроны четвертого слоя из тоното-

пически организованного вентрального ядра медиального коленчатого тела. При этом обнаружилось, что даже в один локус тонотопически организованной первичной слуховой коры входы могут поступать из двух пространственно разнесенных областей вентральной части медиального коленчатого тела (Read et al., 2008).

До последнего времени молчаливо предполагалось, что именно эти таламические входы и определяют характер реакции нейронов первичной слуховой зоны, в то время как корковые входы только модифицируют ответ. Такой подход в некоторой степени справедлив для характеристики поведения клеток в состоянии общего наркоза, однако, современные данные ясно показывают, что в состоянии бодрствования, как и в сонном состоянии, реакции клеток радикально отличаются от ответов нижележащих отделов слухового анализатора.

Приблизительно такое же соотношение таламических и корковых входов наблюдалось и в других зонах слуховой коры, непосредственно связанных со слуховыми отделами таламуса — антериорной и постериорной. При этом если в первичной и передней слуховых зонах таламические входы идут почти исключительно от нейронов вентральной части медиального коленчатого тела, то в постериорной зоне более широко представлены иные отделы этой структуры — медиальная и дорсальная. По мнению авторов работы (Rouiller et al., 1991) именно постериорные зоны являются высшими отделами слуховой коры, в то время как первичная и передняя зоны принимают входные сигналы, а вторичная может являться следующим уровнем обработки. В остальных слуховых зонах коры кошки, которых насчитывается около десяти, представительство слуховых таламических афферентов еще меньше. Возможное исключение составляет выделяемая некоторыми авторами дорсальная зона, располагающаяся непосредственно над первичной и предположительно получающая афферентацию от дорсального ядра медиального коленчатого тела (He et al., 1997; Kok et al., 2017), а также от ряда первичных и вторичных слуховых областей коры (Kok et al., 2015).

Эти морфологические результаты необходимо учитывать при трактовке получаемых электрофизиологических данных. В частности, они позволяют легче понять те существенные различия, которые наблюдаются при исследовании нейронов коры в условиях наркоза или при смене активного бодрствования на сонное состояние. Конечно, ответы каждого конкретного нейронного элемента обусловлены не только характером входных воздействий, которые сами по себе зависят от глубины расположения регистрирующего электрода (Atencio et al., 2010a), но определяются и непосредственно его внутренними свойствами.

Большинство аксонов клеток первичной слуховой коры заканчиваются в разных вторичных слуховых зонах, располагающихся на той же височной поверхности головного мозга. Однако существуют и прямые эфферентные связи зоны А1 с нижележащими структурами слухового пути (Winer, 2006). Связь с медиальным коленчатым телом таламуса не ограничивается его вентральной тонотопической частью, а захватывает и дорсальную зону. Довольно мощный эфферентный путь из первичной коры в ядра заднего двухолмия заканчивается главным образом в областях, окружающих центральное ядро заднего холма, включая дорсальное и ламинарное ядра. Есть некоторые основания считать, что аксоны нейронов коры достигают ядер верхней оливы, определяющих эфферентные воздействия на улитку внутреннего уха, и даже уровня вторичных слуховых нейронов, расположенных в дорсальном кохлеарном ядре (Winer, 2006; Luo et al., 2008).

### ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ НЕЙРОНОВ ПЕРВИЧНОЙ СЛУХОВОЙ КОРЫ В УСЛОВИЯХ ОБЩЕГО НАРКОЗА

*Реакция нейронов коры на отрезки чистого тона  
и широкополосного шума*

Поскольку результаты последних работ убедительно свидетельствуют о существенных различиях реакции нейронов интактной слуховой коры по сравнению с их ответами под наркозом, мы позволим себе анализировать данные, зарегистрированные в этих условиях, отдельно. Остановимся вначале на материалах, полученных в слуховой коре наркотизированной кошки, которые по своему объему более чем на порядок превышают материалы, полученные в условиях бодрствования. В подавляющем большинстве случаев исследователи применяли барбиталовый наркоз, либо комбинацию кетамина и уретана. В общем виде можно сказать, что барбитураты больше влияют на быстрые AMDA рецепторы, а кетамин на NMDA рецепторы. Ряд исследователей пытались найти иные анестезирующие вещества, при использовании которых корковые нейроны вели бы себя более близко к состоянию бодрствования (Zurita et al., 1994; Cheung et al., 2001; Osanai, Tateno, 2016). Однако эти усилия не привели к вдохновляющим результатам. Применение изофурана (Cheung et al., 2001), альфа хлоралозы (Brugge et al., 1969) или иных средств для наркоза (Osanai, Tateno, 2016) приводило к еще более резкому подавлению реакции. Хотя очевидно, что все эти препараты могут по-разному влиять на свойства корковых нейронов. В последующем мы не во всех случаях будем указывать на тип используемого наркоза, поскольку до сих пор их механизм действия обычно остается недостаточным изученным. Надо отметить, что даже в услови-

ях наркоза ответы клеток коры могут время от времени сильно изменяться. В частности, при кетаминовом наркозе появление веретен в электроэнцефалограмме ведет к резкому усилению ответа на звуковые раздражители (Britvina, Eggermont, 2008).

В состоянии наркоза ответы нейронов первичной слуховой зоны коры на звуковые сигналы почти всегда ограничиваются генерацией одного или нескольких спайков в начале предъявляемого звука. Такая реакция до сих пор остается наиболее изученной. Этому способствовала и общепринятая повсеместно методика изучения нейронов слуховой зоны коры, состоящая в том, что для поиска реагирующих клеток при проходе электрода через кору, животному обычно предъявляли тональные отрезки с разными значениями частоты и интенсивности. Параметры предъявляемых отрезков обычно варьировали для ослабления эффекта привыкания. После обнаружения одиночного нейрона чаще всего получали так называемую двумерную функцию частотной избирательности — (настроечную кривую), у которой по оси абсцисс отложена частота звука, по оси ординат — его уровень, а цвет или размер точки соответствовали числу импульсов в ответе на отрезок. В условиях как барбиталового, так и кетаминового наркозов у большинства изученных таким образом нейронов имелось одно значение частоты, при которой ответ возникал при минимальном уровне сигнала. Наличие такой оптимальной для клетки (характеристической) частоты позволило выявить наличие тонотопической организации первичной зоны коры, а также передней и постериорной слуховых зон — т.е. тех участков, которые получают прямые таламические входы из вентрального ядра медиального колленчатого тела. Тонотопическая организация первичной слуховой коры кошек, соответствующая упорядоченному расположению нейронов с различными характеристическими частотами, была выявлена уже довольно давно и число работ, посвященных этому вопросу, весьма велико (Hind, 1953; Katsuki et al., 1959; Merzenich et al., 1975; Imig, Brugge, 1978; Imig, Reale, 1980; Reale, Imig, 1980; Phillips, Irvine, 1981; Rajan et al., 1993; Eggermont, Komiya, 2000; Pienkowski, Eggermont, 2011). Наиболее твердо установленный факт заключается в постепенном повышении характеристической частоты нейронов этой области коры в каудоростральном направлении. Этот результат был получен не только путем изучения ответов на тональные отрезки разных частот, но и в экспериментах, с непосредственной электрической стимуляцией различных волокон слухового нерва (Волков, Дембновский, 1982).

Однако детали пространственной организации нейронов с различными характеристическими частотами, полученные в разных работах и даже в одной работе, но на разных животных (Real,

Imig, 1980; Imig, Real, 1980; Seki, Eggermont, 2002), могли существенно различаться. В некоторых публикациях указывалось на линейную зависимость логарифма характеристической частоты от расположения клетки в каудоростральном направлении (Reale, Imig, 1980; Bonham et al., 2004; Pienkowski, Eggermont, 2011), в других эта зависимость оказывалась гораздо более сложной. Необходимо также заметить, что тонотопическая организация первичной слуховой коры развивается в процессе онтогенеза. У кошек, улитка которых вскоре после рождения была повреждена антибиотиками, во взрослом состоянии эта организация отсутствовала вовсе (Fallon et al., 2013).

С целью максимально подробного описания тонотопической организации первичной слуховой коры нормальных кошек в работе (Kim et al., 2006) использовали мультиэлектродные матрицы, осуществляющие одновременную регистрацию активности почти в ста точках, расположенных внутри квадрата размером  $4 \times 4$  мм с расстоянием между электродами 0.4 мм. Результаты этого исследования качественно подтвердили хорошо известный факт последовательного возрастания характеристических частот в каудоростральном направлении. Однако вновь обращает на себя внимание, что у трех исследованных в этой работе кошек относительное расположение нейронов с разными характеристическими частотами оказалось существенно различающимся. При этом у одного из животных значительную часть первичной коры занимала низкочастотная зона, в то время как у двух других явное предпочтение отдавалось высокочастотным стимулам.

Тонотопическая организация первичной слуховой коры была изучена и иными методиками, кроме непосредственной регистрации активности одиночных нейронов. В частности, она была подтверждена методом магнитно-резонансной томографии (Hall, Lomber, 2015) на людях, а также путем анализа оптического изображения коры головного мозга крысы до и после длительной звуковой стимуляции (Dinse et al., 1997).

Несмотря на многократные свидетельства корреляции характеристической частоты клетки с местом ее расположения, оказывается, что даже на одной координате вдоль каудоростральной оси нейроны иногда могут иметь совершенно разные частоты настройки. Так, при барбиталовом наркозе в одной и той же точке поверхности коры у разных животных значения характеристических частот могли варьировать от 1.5 до 22 кГц (Seki, Eggermont, 2002, fig. 8). В настоящее время принято считать, что в первичной слуховой коре, как и в других пространственно организованных зонах, реально существует только макротопическая организация характеристических частот. В то же время отдельные клетки, даже расположенные в

непосредственной близости друг от друга, иногда могут существенно отличаться друг от друга по своей частотной настройке.

Определенное пристрастие исследователей к созданию схем пространственной организации корковых зон обусловило их внимание к поиску пространственной организации коры не только по значениям характеристической частоты, но и по иным нейрональным параметрам. Если упорядочение расположения нейронов по их характеристическим частотам естественным образом определяется тонотопикой улитки, то пространственная организация по иным спектральным и временным параметрам может формироваться только непосредственно в мозге. Несомненно, это затрагивает весьма важный и еще не решенный вопрос об общих принципах сенсорного кодирования.

Одной из первых характеристик корковых нейронов коры, которая исследовалась наиболее подробно и для которой пытались обнаружить пространственную организацию, являлась острота их частотной избирательности (Phillips et al., 1981; Schreiner, Mendelson, 1990; Schreiner, Sutter, 1992; Sutter, Schreiner, 1995; Schreiner, 1998; Schreiner et al., 2000). В некоторых ранних работах весь слуховой путь рассматривали, прежде всего, как тонкий частотный анализатор, по ходу которого, по крайней мере, до медиального коленчатого тела степень частотной избирательности должна расти (Katsuki et al., 1959). Хорошо известна высокая частотная избирательность нейронов специализированной зоны коры некоторых летучих мышей (Suga, Tsuzuki, 1985).

В то же время данные, касающиеся степени частотной избирательности нейронов первичной слуховой коры кошек, в значительной степени противоречивы. Некоторые авторы действительно находили в слуховой коре кошек нейроны с очень высокой частотной избирательностью. Так, в одной из работ общая ширина пороговой кривой во всем диапазоне уровней составила 0.2 октавы (Sutter, Schreiner, 1991, fig. 7). Хотя подробное описание поведения нейронов с подобной частотной селективностью пока отсутствует, можно полагать, что такие нейроны действительно существуют, но составляют весьма малый процент от общего числа клеток, и обнаружить их весьма сложно.

В настоящее время складывается впечатление, что, несмотря на присутствие в коре небольшого числа клеток с высокой частотной избирательностью, по ходу слухового пути в среднем происходит постепенное расширение диапазона воспринимаемых клеткой частот. Экспериментальные данные, даже полученные в наркотизированном состоянии, обычно демонстрируют довольно слабую частотную избирательность нейронов пер-

вичной слуховой коры кошек. Добротность, оцениваемая как отношение характеристической частоты к ширине частотно-пороговой кривой при уровне сигнала, на 10 дБ превышающая минимальный порог, обычно оказывается меньше десяти (Schreiner et al., 2000). При вполне умеренном уровне тональных отрезков (65 УЗД) среднее значение диапазона частот, вызывающих ответы, превышающие половину максимальной реакции, составило 2.7 октавы (Pienkowski, Eggermont, 2011, tabl. 1).

Некоторое исключение составляют результаты, полученные при регистрации мультимодальных пороговых кривых (Sutter, Schreiner, 1991). Добротность отдельных участков этих кривых, настроенных на одну из мод, оказалась существенно выше и даже была близка к рекордным оценкам, полученным ранее. Данные, полученные в этой работе при анализе мультиторговых кривых нейронов дорсальной зоны первичной слуховой коры, отличаются от данных иных авторов именно высокой добротностью участков, соответствующих настройке клетки на один из минимумов кривой. При этом эксперименты с использованием парных сигналов продемонстрировали, что во многих случаях узко настроенные пороговые кривые формируются действительно за счет механизма латерального торможения, локализованного непосредственно в слуховой коре (Sutter, et al., 1999).

Косвенно о том, что в среднем добротность корковых нейронов ниже, чем в нижележащих отделах слухового пути, говорят интересные данные, полученные при изучении тонопики первичной слуховой коры в течение первых постнатальных месяцев развития котят (Bonham et al., 2004). Сам факт возрастания характеристических частот нейронов в каудоростральном направлении выявляется уже через две недели после рождения. При этом пространственный градиент частот в этом возрасте выражен даже сильнее, чем к концу наблюдаемого периода. Кроме того, в этот период острота частотной настройки большинства клеток превышает значения, наблюдаемые во взрослом состоянии. На протяжении первых постнатальных месяцев частотная избирательность постепенно падает. Этот эффект наиболее четко выражен в дорсальной и вентральной частях первичной слуховой коры. В центральной ее части добротность остается высокой, что, по-видимому, сохраняется и у взрослых кошек. Таким образом, можно сделать вывод, что спектральная интеграция в коре головного мозга развивается в процессе онтогенеза. Причиной типичных для коры широких частотно-пороговых кривых естественно считать конвергенцию на одном нейроне большого числа разных входов. Если наблюдается конвергенция двух—трех очень узкополосных входов, тогда результирующая кривая может ока-

заться мультипиковой, при большем числе входов произойдет расширение полосы реакции. Создается мнение, что в коре анализ поступающих сигналов осуществляется набором как узкополосных, так и широкополосных приемников, которые и выявляют разнообразные признаки сложных звуковых сигналов (Schreiner et al., 2000).

Что касается пространственной организации нейронов с разной частотной избирательностью, то согласно этим данным нейроны с высокой добротностью локализируются примерно в средней полосе коры, расположенной в дорсо-вентральном направлении и содержащей нейроны с близкими оптимальными частотами (Yuan et al., 2011). Другая зона остро настроенных клеток может быть локализована на дорсальном краю первичной слуховой зоны. Морфологические данные свидетельствуют о прямых связях между собой именно узко настроенных нейронов дорсальной и центральной областей первичной слуховой коры, разделенных областью с нейронами, имеющими более широкие пороговые кривые. Такие наблюдения, однако, следует рассматривать скорее как тенденцию, чем как четко выраженную закономерность. Вновь заметим, что в дорсальной части этих так называемых изочастотных полосок описаны клетки, имеющие не одну, а несколько сравнительно близко расположенных (обычно разность частот составляла менее одной октавы) минимумов порога, разделенных областью частот, где пороги были резко повышены (Sutter, Schreiner, 1991). Рассматривать ли эти клетки как узкополосные или широкополосные приемники, не вполне ясно.

Предпринимались попытки выявить и другие параметры стимула, которые соответствовали бы пространственной организации зоны A1. Вопрос о временных параметрах будет рассмотрен позже. Что касается порогов реакции нейронов при действии тона характеристической частоты, то даже в одной точке регистрации при прохождении электрода через разные слои коры они изменяются совершенно хаотически от  $-10$  дБ УЗД до  $+50$  дБ УЗД (Phillips et al., 1981a, fig. 6). Понятно, что сколь-нибудь четкой пороготопической организации коры выявить не удастся.

Были также осуществлены попытки выявить пространственную организацию первичной слуховой зоны коры по значению оптимального уровня интенсивности тона характеристической частоты. По некоторым данным (Schreiner et al., 1992; Neil et al., 1994; Schreiner et al., 2000) такая организация действительно существует. При дорсо-вентральном движении электрода вдоль первичной слуховой зоны оптимальные значения интенсивности изменялись, но это изменение было немонокотным. Оно характеризовалось периодичностью с периодом, составляющим около

2 мм, причем начальная фаза была разной у разных кошек. До настоящего времени новых прямых подтверждений этому наблюдению получено не было.

Еще один аспект реакции на тональные отрезки, привлекавший внимание исследователей, стремящихся выявить пространственную организацию на поверхности первичной слуховой коры, касался зависимости реакции от уровня стимула. Среди нейронов коры встречались два основных типа такой зависимости. В большинстве случаев число импульсов в реакции монотонно росло при увеличении уровня, однако, ряд клеток даже в наркотизированном состоянии демонстрировал максимум ответа при средних значениях интенсивности, сопровождающийся резким уменьшением реакции при дальнейшем росте уровня (Phillips, Irvine, 1981a; Phillips et al., 1985).

В работе (Tan et al., 2007) была осуществлена попытка выяснить механизм, определяющий немонокотность ответа нейронов при повышении уровня сигнала. Использовалась внутриклеточная регистрация синаптических токов и потенциалов при действии тональных отрезков характеристической частоты. Продемонстрировано наличие чисто тормозных входов на нейрон, либо входов, усиливающих немонокотность ответа, либо полностью ее определяющих. Таким образом, в этом случае даже при барбиталовом наркозе именно корковые входы важны для формирования реакции исследуемой клетки. Отметим, что клетки с немонокотной зависимостью ответа от уровня тональной посылки обычно слабо отвечают на широкополосные шумовые стимулы (Phillips et al., 1985). Авторам вновь не удалось обнаружить выраженной пространственной организации нейронов с разным типом зависимости ответа от уровня звука.

В настоящее время большинство авторов признают, что в таламо-кортикальных нейронных ансамблях существуют значительная дивергенция и конвергенция возбуждающих и тормозных синаптических связей. Указанная организация связей может лежать в основе наблюдавшихся отклонений свойств нейронов поля A1 слуховой коры от принципа тонотопической организации.

Один из наиболее радикальных результатов, касающихся принципов пространственной организации первичной слуховой коры кошки, был получен в работе (Phillips et al., 1994). Авторы оценивали распределение нейронов по поверхности коры в зависимости от частоты, вызывающей наиболее сильный ответ, при четырех стандартных значениях уровня звукового давления в диапазоне от 10 до 80 дБ. Если при малых уровнях сигнала выявлялась стандартная тонотопическая организация, то при наиболее интенсивном сигнале, соответствующем уровню громкой речи, то-

нотопическая организация практически была полностью разрушена. Зависимость частоты тона, вызывающего наиболее сильный ответ клетки от ее пространственной координаты, была фактически непредсказуема. Авторы заключают, что “в первичной слуховой коре кошки тонотопические и изочастотные контуры являются абстракциями, которые не отражают реального пространственного представления тональных сигналов”. Кроме того, не следует забывать, что пространственная тонотопическая организация даже первичной слуховой коры может существенно изменяться в результате пластических перестроек, определяемых предшествующим слуховым опытом (Силькис, Рапопорт, 1994).

Таким образом, несмотря на важность всей серии работ, касающихся тонотопической организации слуховой коры наркотизированных кошек, складывается мнение, что эти данные отражают влияние только незначительного числа входов. Вновь заметим, что стандартная методика поиска нейронов способствовала выделению именно тех клеток, которые реагируют на краткие тональные отрезки, обычно используемые как поисковые стимулы. При учете всех этих результатов функциональная роль тонотопической и иных топических организаций первичной слуховой коры представляется довольно ограниченной.

Изучению ответов нейронов коры на отрезки широкополосного шума было посвящено сравнительно небольшое число работ. В первом приближении оказалось, что эти ответы довольно близки к реакции на тональные отрезки, характеризуюсь выраженной начальной пачкой импульсов (оп-ответ) при торможении импульсации в течение дальнейшего действия стимула.

В нескольких работах реакция нейронов коры на тональные отрезки исследовалась в условиях маскировки шумовыми сигналами. При одновременном предъявлении тона и широкополосного шума ответ на тон обычно невозможно выявить, поскольку в реакции на суммарный сигнал присутствует только начальный ответ, который мало изменяется при добавлении к шуму тона. Однако если шум глубоко модулирован по амплитуде, то реакция на эти изменения амплитуды присутствует и в течение действия шумового отрезка (Nelken et al., 1999). В этом случае обнаружение тонального сигнала парадоксальным образом возможно за счет того, что его присутствие приводит к торможению активности, вызванной следующими за первым периодами модуляциями шумового сигнала. Этот эффект вполне ясно проявляется именно при частотах тона, приближающихся к характеристической частоте исследуемой клетки. Порог такой реакции может быть близок к порогу возникновения ответа на тон при полном отсутствии маскировки, хотя остается не

вовне ясным, может ли подобная информация реально использоваться для обнаружения наличия тонального сигнала.

Вновь подчеркнем, что почти все клетки, регистрируемые в состоянии барбиталового наркоза, отвечают на звуковые отрезки только на начальном участке его действия. Латентный период этого ответа и его среднеквадратичное отклонение могут сильно зависеть от параметров стимула, будучи обычно очень велики при уровнях сигнала, близких к порогу, и резко уменьшаясь при возрастании интенсивности. На больших уровнях сигнала значения минимальных латентных периодов почти всех клеток были распределены в сравнительно узком диапазоне от 8 до 20 мс (Brugge et al., 1969; Heil, 1997; Phillips, 1998). Рассматривая всю слуховую зону коры, можно наблюдать общую тенденцию возрастания среднего значения латентных периодов от антериодорсального к каудовентральному краю (Carrasco, Lomber, 2011). При этом нейроны в первичной слуховой зоне отвечают обычно позже, чем в передней слуховой зоне, но раньше, чем в остальных слуховых областях коры.

Специальное рассмотрение связи латентного периода с формой начального участка тональных отрезков было проведено с целью выяснения, на какой именно параметр сигнала возникает ответ (Heil, 1997). Автор пришел к выводу о том, что наиболее точно предложенная им модель воспроизводит зависимость латентного периода от уровня тона, если допустить, что стимулом служит значение скорости изменения амплитуды в случае линейного нарастания и ускорения амплитуды сигнала в случае косинусоидального начального участка отрезка оптимальной частоты. Этот подход в дальнейшем послужил основой для развития математической модели (Fishbach et al., 2001), позволившей удовлетворительно воспроизвести экспериментально получаемые кривые зависимости латентного периода от уровня. При этом, однако, не были воспроизведены экспериментально получаемые значения стандартного отклонения латентных периодов при малых уровнях сигнала, что не позволяет рассматривать эту модель как адекватную.

В настоящее время многие авторы полагают, что короткий ответ нейронов на звуковое воздействие не приводит к осознанной поведенческой реакции целого животного. В свете современных взглядов на работу корковых зон, сводящихся к тому, что отдельные клетки реагируют длящимся разрядом только на небольшое число достаточно сложных сигналов, ценность всех выявленных закономерностей может оказаться довольно ограниченной. Однако отметим, что при предъявлении сигналов с более сложной частотно-временной структурой, чем короткие отрезки тона или

широкополосного шума, ответы нейронов коры даже в состоянии наркоза могут быть более сложными.

*Временное кодирование и реакции на естественные сигналы*

Уже давно было отмечено, что нейроны слуховой коры отличаются весьма слабой способностью к воспроизведению быстрых изменений звука. Верхняя граница способности следовать за изменениями сигнала обычно варьирует вблизи значения 20 Гц, оставаясь приблизительно одинаковой для низкочастотных тонов, последовательности щелчков (Eggermont, 1991; 1992; Lu, Wang, 2000) и тональных сигналов, модулированных по амплитуде (Schreiner, Urbas, 1988; Eggermont, 1994; 1998; 2002).

При стандартном изучении ответов корковых нейронов сигналы обычно предъявляются с периодом более одной секунды, поскольку при более частом предъявлении весьма возможно ослабление ответа вследствие эффектов привыкания. Можно специально отметить, что весьма слабая способность к временному воспроизведению стимула наблюдалась даже у тех нейронов коры, у которых латентный период реакции на звуковые сигналы достаточной интенсивности оставался почти неизменным при последовательных предъявлениях одного и того же сигнала (Phillips, Hall, 1990).

При исследовании реакции на последовательность щелчков (Lu, Wang, 2000) авторы выделяли три участка, соответствующие разным интервалам между отдельными щелчками. В диапазоне интервалов, превышающих 40мс, обычно можно было отметить синхронизацию ответа со стимулом. При дальнейшем уменьшении интервала ответ оказывался весьма слабым и не синхронизированным со стимулом. Интересно, однако, что при еще более частой последовательности щелчков ответы нейронов частично восстанавливаются и характеризуются периодичностью, не связанной с сигналом и имеющей период около 100 мс. Такое поведение отчасти напоминает реакцию нейронов кохлеарного ядра и верхних олив с так называемым чередующимся разрядом, хотя интервалы между последовательными максимумами постстимульной гистограммы отличаются почти на два порядка, составляя 2–3 мс в кохлеарном ядре и более 100 мс в коре. Если в периферических нейронах этот внутренний “характеристический” временной интервал, видимо, определяется выраженной рефрактерностью (Бибиков и др., 2003), то его происхождение в нейронах коры пока не ясно.

Указанное поведение нейронов коры может иметь непосредственную связь с реакцией, возникающей после предъявления нескольких

щелчков (Eggermont, 1992). Примерно у половины исследованных нейронов после окончания этого стимула наступала пауза, за которой следовала вторичная волна возбуждения. Интервал между прямым ответом на последний щелчок и максимумом вторичного возбуждения составлял 80–160 мс. Этот диапазон интервалов примерно соответствовал задержке первого локального максимума автокорреляционной функции спонтанной активности регистрируемого нейрона (лишний раз подчеркнем, что речь идет о данных, полученных у наркотизированных животных). Кроме того, было отмечено, что наивысшая частота воспроизведения амплитудной модуляции коррелирует с максимумом автокорреляционной функции регистрируемого в данной точке локального потенциала (Kenmochi, Eggermont, 1997).

Примерно на такую же величину был задержан и максимум функций взаимной корреляции импульсной активности нейрона и пуассоновской последовательности предъявляемых на ухо животному звуковых щелчков (Pienkowski et al., 2009). Разнообразие этих функций в разных нейронах слуховой коры наркотизированной кошки оказалось далеко не столь выраженным, как например, в слуховом центре среднего мозга обезьяненной лягушки (Бибиков, 1981).

Поскольку большая часть клеток первичной слуховой коры реагирует только на начало тональных отрезков, исследование зависимости ответов от длительности сигналов не привлекало специального внимания исследователей. Исключение представляет работа (He et al., 1997), выполненная в дорсальной зоне, которая авторами выделяется как область, тесно примыкающая, но отличная от первичной слуховой коры. В этой зоне нейроны характеризовались очень большими латентными периодами реакции, и некоторые из них отличались выраженной немотонностью зависимости ответа от длительности. Однако в некоторых случаях данное свойство могло быть обусловлено слишком частым предъявлением последовательных отрезков, реакция на каждый из которых обладала тормозным последствием, длительность которого могла расти с длительностью сигнала. Можно заметить, что, если специализированная дорсальная зона действительно существует, то данные авторов, наблюдавших очень большие латентные периоды реакции нейронов первичной коры, могли быть получены именно в этой зоне.

Частота следования спайков у нейронов коры редко превышает 100 импульсов в секунду и в редких случаях на протяжении малого временного участка ответ клетки еще может следовать за изменениями амплитуды или частоты стимула вплоть до этой частоты. В большинстве работ, посвященных изучению реакции корковых нейро-

нов на тоны, модулированные синусоидой, указываются существенно более низкие значения воспроизводимой частоты модуляции сигнала. Так, Эггермонт (Eggermont, 1994) определил, что среднее значение наивысшей частоты модуляции, воспроизводимой клетками первичной слуховой коры, составляет менее 20 Гц, а частоты, при которой воспроизведение оптимально, варьируют в диапазоне 7–10 Гц. В этой работе также было обращено внимание на тот факт, что при несимметричном характере огибающей лучше воспроизводятся сигналы с более резким фронтом нарастания.

По данным работы (Schreiner, Urbas, 1988), среднее значение оптимальной частоты амплитудной модуляции у нейронов первичной слуховой зоны составляет 14.2 Гц. Это значение ниже, чем в передней слуховой зоне (Imaizumi et al., 2010), но существенно превышает возможности нейронов остальных слуховых зон. Ясно, что такие значения никак не позволяют анализировать сколь-нибудь быстрые изменения огибающей стимула, не говоря уже о временном кодировании несущей частоты.

Приблизительно такие же свойства воспроизведения периодических сигналов были отмечены и при исследовании ответов нейронов коры глухих кошек, вызываемых электрической стимуляцией волокон слухового нерва через протез кохлеарного импланта (Fallon et al., 2014). В этой работе также отмечалась положительная корреляция ширины пороговой кривой нейрона с наивысшей частотой воспроизведения амплитудной модуляции.

Факт невозможности кодирования быстрых изменений сигнала корковыми нейронами стимулировал некоторые гипотезы общего характера, касающиеся связи нейрональной активности с поведенческими реакциями. Заметим, что у набора волокон слухового нерва верхний предел импульсации, синхронизированной со стимулом, существенно превышает 1 кГц. Примерно таким он остается и у нейронов переднего вентрального кохлеарного ядра, где точность временного воспроизведения частоты несущей даже улучшается за счет конвергенции входов от нескольких хорошо синхронизированных со стимулом и независимых друг от друга волокон. Однако в дальнейшем по ходу слухового пути эффективность воспроизведения быстрых изменений частоты и амплитуды постепенно снижается и у корковых нейронов оказывается весьма низкой. Поскольку быстрые временные изменения сигнала легко воспринимаются человеком и животными, слабая способность к временному кодированию у корковых нейронов породила спекуляции относительно реальной роли слуховой коры в восприятии звуков.

Однако существуют данные, свидетельствующие о возможности альтернативных способов кодирования в первичной слуховой коре кошек достаточно быстрых временных изменений амплитуды акустических сигналов (Langner et al., 2009). Эти авторы использовали чистые и амплитудно-модулированные тоны, а также сигналы, включающие несколько гармоник и характеризуемые основной частотой, которая, отсутствуя в спектре, для человеческого слуха определяла высоту воздействующего сигнала. Ответы нейронов слуховой зоны коры оценивали методом оптического картирования участков коры после длительного воздействия исследуемых звуков. Ясно, что такая методика ничего не позволяет сказать о способности конкретных клеток воспроизводить временные изменения стимула, но может дать информации о суммарной степени выраженности ответа. Согласно этим данным, можно было выявить периодо- или высотоподобную организацию нейронов, идущую приблизительно ортогонально тонотопической. При этом в дорсальной зоне первичной слуховой коры оптимум возбуждения соответствовал сигналам с низкой частотой модуляции (около 25 Гц), а при движении в вентральном направлении оптимальная периодичность сигнала росла вплоть до 400 Гц. Приведенный пример был получен в области, где локализовались нейроны с оптимальными несущими частотами порядка 2–5 кГц.

Следует, однако, учитывать существование и иных градиентов свойств нейронов коры в указанном направлении (например, порогов реакции и ширины частотно-пороговой кривой), которые могут отчасти определять и настройку на высоту. В частности, за счет расширения области реакции в вентральной части первичной слуховой зоны коры оптимум ответа на амплитудную модуляцию может смещаться в сторону более высоких модулирующих частот (Schreiner et al., 2000). Кроме того, при исследовании зависимости способности воспроизводить временные изменения сигнала от глубины погружения электрода по нормали к поверхности выяснились большие хаотические колебания этого параметра даже в одной точке коры (Eggermont, 1991).

В первичной слуховой коре кошки не удалось обнаружить специфики ответов, определяемой наличием у человека ощущения высоты (Butler et al., 2015). В этой работе сравнивались ответы на два сигнала с идентичным гребенчатым спектром, один из которых (с фиксированными значениями разности фаз частотных компонент) вызывал у человека ощущение высоты звука, а другой (со случайными фазами) не вызывал такого ощущения. Выявить существенные различия ответов на эти сигналы в первичной слуховой коре кошки не удалось, хотя в постериорной зоне, примыкающей к низкочастотной границе A1, от-



вет на сигнал с выраженной высотой был несколько сильнее, чем на чисто шумовой стимул.

Проблема кодирования в коре быстрых временных изменений звука остается нерешенной и к настоящему времени. По мнению одной группы исследователей, решение вопроса заключается в том, что на самом деле, начиная с первичной слуховой коры, временное кодирование не связано непосредственно с восприятием (Wang et al., 2008). Эти авторы утверждают, что авторы предыдущих работ либо не замечали, либо не придавали значения другой группе клеток коры, у которых временное воспроизведение сигнала отсутствует, но при этом информация о быстрых временных изменениях сигнала неплохо сохраняется в частоте следования спайков. Такие нейроны на самом деле были обнаружены ими в слуховой коре интактных обезьян мармозеток. В обсуждении авторы подчеркивают, что большинство предыдущих работ было выполнено на наркотизированных объектах, а эта группа клеток может быть особенно восприимчива к влиянию наркоза. Однако отметим, что и у обезьян добротность обнаруженных клеток в отношении частоты модуляции оказывается весьма низкой. Практически все проиллюстрированные нейроны просто плавно изменяли число импульсов в ответе при изменении частоты модуляции сигнала в весьма широком диапазоне (например, от 10 до 300 Гц) и оптимальная реакция наблюдалась вблизи краев этого диапазона. При этом константность кодирования по отношению, например, к интенсивности стимула не была продемонстрирована. Представляет интерес задача более подробного изучения возможности периодо-топической организации и в слуховой коре животных, не относящихся к приматам, поскольку значение высоты является одним из важнейших признаков множества звуков, включая коммуникационные сигналы животных.

Кроме исследования реакции на сигналы с периодически изменяемой амплитудой рассматривался и вопрос о реакции нейронов коры на однонаправленное изменение уровня. В работе (Phillips, Hall, 1987) стимулом служил тон, уровень которого спустя 250 мс после включения звука возрастал на 6 дБ. Длительность изменения амплитуды, определяющая его скорость, а также начальный уровень сигнала являлись варьируемыми параметрами. Реакция на приращение обычно присутствовала уже при начальном уровне, соответствующем абсолютному порогу реакции клетки. Чаще всего ответ был максимален в том диапазоне уровней, в котором наблюдался наиболее резкий рост частоты импульсации при изменении уровня отдельных тональных отрезков. Однако наблюдались и клетки, прекрасно реагировавшие на возрастание уровня в том диапазоне, где ответ на отдельные отрезки достигал насыщения и был постоянен. Увеличение скорости изменения ам-

плитуды чаще всего приводило к усилению реакции. Ответы на уменьшение амплитуды авторы не отмечали. Все эти особенности весьма характерны для нейронов слухового пути и проявляются даже на периферии, и даже у амфибий (Бибиков, 2020).

Еще одна работа, описывающая ответ на изменения амплитуды, была выполнена в контексте изучения пространственных параметров звука. Исследовались ответы на сравнительно медленное возрастание или уменьшение уровня бинаурального сигнала, моделирующие соответственно приближение или удаление источника звука (Stumpf et al., 1992). Как и следовало ожидать, реакции большинства клеток были максимальны в ответ на возрастание уровня, хотя наблюдались и единичные нейроны, ответ которых был максимален в случае постепенного уменьшения интенсивности.

Наряду с изучением реакции нейронов на сигналы, изменяемые по амплитуде, проводились и исследования их реакции на частотно-модулированные тоны с фиксированным направлением изменения частоты (Mendelson, Cynader, 1985; Neil et al., 1992). Ответ нейронов коры кошки при действии сигналов с изменяющейся частотой даже у наркотизированных животных сильно зависит от направления изменения частоты. По данным этих работ, число клеток, эффективно реагирующих на сигнал с быстро уменьшающейся частотой, было в 2 раза больше числа тех, которые предпочитали сигналы с нарастающей частотой стимула. Как правило, ответ возникает в момент вхождения частоты предъявляемого сигнала в зону реакции исследуемой клетки. Наиболее сильная реакция возникает при очень больших скоростях изменения частоты (обычно более 1 кГц/мс). В некоторых случаях узор разряда полностью меняется при смене направления сдвига частоты (Neil et al., 1992).

Кроме того, ответы на частотно-модулированные звуки могли существенно изменяться в зависимости от бинауральных параметров (Mendelson, Grasse, 1992). Нейрон, предпочитающий одно из направлений изменения частоты при предъявлении сигнала на контралатеральное ухо, может полностью инвертировать свое предпочтение при стимуляции ипсилатерального уха.

Реакции нейронов коры на сигналы с синусоидально изменяемой частотой также оказались довольно близки к реакциям на АМ сигналы, причем оптимальная частота модуляции редко превышала 10/с (Eggermont, 1994). Эти данные позволяют предположить, что при действии частотно-модулированных звуков многие нейроны реагируют просто на изменяющийся уровень входа от периферических клеток, обладающих выраженной частотной избирательностью.

При одновременной маскировке тона характеристической частоты широкополосным шумом маскер практически всегда оказывал тормозное влияние, эффективность которого монотонно возрастала с усилением шума (Phillips, Cinader, 1985).

Предпринимались попытки исследовать взаимовлияние неодновременно предъявляемых сигналов на ответы нейронов первичной слуховой коры. Известно, что в периферических ядрах слухового пути наиболее распространенным явлением при следовании сигналов друг за другом является прямая последовательная маскировка. Этот эффект может определяться либо непосредственно тормозным влиянием первого отрезка и, соответственно, гиперполяризацией клетки в момент предъявления тестового сигнала, либо снижением возбудимости нейрона вследствие генерации им спайков в ответ на предшествующий стимул. Попытка выбрать одну из этих альтернатив для нейронов коры была предпринята в работе (Calford, Semple, 1995). Обнаружилось, что наиболее мощное тормозное воздействие на пробный отрезок характеристической частоты оказывали тоны, сами вызывающие импульсную активность клетки. Однако частотная зона торможения, как правило, была несколько шире возбуждающей, захватывая и те области, которые соответствовали латеральным тормозным зонам периферических нейронов. Обычно (но не всегда) нейроны с немонотонной зависимостью импульсации от уровня характеризовались также немонотонной зависимостью тормозного эффекта этого сигнала на пробный отрезок.

Прямая последовательная маскировка сравнительно слабого тона характеристической частоты была исследована и в работе (Brosch, Schreiner, 1997). Вновь было показано, что эффект постстимульного торможения обычно оказывают именно такие сигналы, которые сами возбуждают импульсный ответ клетки. При малых интервалах между маскером и тестовым тоном (30–50 мс) тормозная область включает зоны, примыкающие к частотно-пороговой кривой, и соответствующие, по-видимому, зонам латерального торможения. Если частота маскера и тестового сигнала были идентичны, то ответ на тон характеристической частоты восстанавливался быстрее, чем ответы на тоны иных частот, в результате чего острота частотной настройки на маскируемый сигнал возрастала (Nakamoto et al., 2006).

Взаимодействие двух следующих друг за другом тональных посылок может быть и более сложным, не ограничиваясь только прямой последовательной маскировкой (Brosch, Schreiner, 1997). Некоторые тональные отрезки с частотами, удаленными от характеристической частоты, могут оказывать не тормозное, а облегчающее воздействие на следующий за ними отрезок характе-

ристической частоты. Наиболее часто эти явления облегчения наблюдались при интервалах между первым и вторым отрезками порядка 100 мс.

Анализируя эти результаты, естественно сделать вывод, что зависимость реакции нейрона от интенсивности и уровня тонального отрезка может полностью измениться, если ее регистрировать не изолированно, а после воздействия другого тонального отрезка даже сравнительно небольшой длительности и интенсивности. Если в качестве маскера подавать сигнал характеристической частоты, то возможно как отсутствие ответа на некоторые тестовые сигналы, вызывавшие ответ при изолированном предъявлении, так и ситуация, при которой оптимальный ответ будет возникать при действии частот, не соответствующих характеристической частоте исследуемой клетки. При этом вид частотно-пороговой кривой может зависеть от частоты и уровня маскера, а также от временного интервала между маскером и тестовым стимулом. Таким образом, само понятие частотно-пороговой кривой даже в наркотизированном состоянии оказывается вариабельным и зависящим от фоновых звуков.

По сравнению с реакциями корковых клеток на тональные отрезки значительно меньшее внимание исследователи уделяли изучению реакции нейронов коры на широкополосные сигналы с равномерным спектром. Сам ответ на такие стимулы у наркотизированных кошек мало отличался по всему временному течению от ответа на тональные отрезки, ограничиваясь обычно разрядом на включение стимула.

Если шумовой сигнал на время прерывался, то в большинстве случаев возникала и реакция на окончание паузы (Eggermont, 2000). Такой сигнал можно трактовать и как вариант прямой последовательной маскировки, поскольку реакция соответствовала моменту нарастания амплитуды после окончания паузы и росла с увеличением длительности паузы. Однако поведение одного из нейронов, иллюстрированных в работе (Eggermont, 2000), было необычно. Ответ возникал только в ответ на начало паузы, так что его можно было трактовать как off-реакцию. При этом ответ на восстановление шума после паузы не наблюдали.

Интересно, однако, что возникающий при этом ответ сильно зависел и от временной задержки начала паузы относительно начала стимуляции (Eggermont, 1999; 2000). Если эта задержка была относительно мала (5 мс), ответ отсутствовал или был слабым. При увеличении задержки между началом сигнала и началом паузы до 500 мс реакция на паузу возникала или существенно усиливалась. Этот эффект, свидетельствующий о возрастании чувствительности нейронов к изменениям сигнала в процессе адаптации и проявляющийся в психофизических экспериментах (Phil-

lips et al., 1997), наблюдали у нейронов слухового пути, начиная со среднего мозга. Задолго до этого исследования аналогичный эффект был описан при исследовании полукружного турса амфибий (Бахтин, Бибииков, 1974).

В ряде работ, выполненных на наркотизированных кошках, осуществлялись попытки исследования ответов на сложные, жизненно важные для животного стимулы. В частности, был описан ответ одного нейрона слуховой коры (конкретная зона регистрации не была указана), который не реагировал ни на какие тональные отрезки, но генерировал четкий ответ на один из видоспецифичных сигналов (Watanabe, Katsuki, 1974). Однако в последующих работах столь убедительных результатов получено не было, хотя, видимо, работы в этом направлении проводились. Так, регистрацию ответов нейронов первичной коры кошки на коммуникационные сигналы приматов осуществляли при барбитуратовом наркозе (Wang, Kadia, 2001). Временной паттерн ответов на этот сигнал приведен не был, но судя по числу импульсов в ответе он, видимо, носил фазный характер. Было отмечено отсутствие различий в реакциях на естественный сигнал и сигнал, инвертированный во времени. В слуховой коре вида, для которого эти сигналы были специфичны (обезьяна – мармозетка), такие отличия наблюдались.

Изучали реакции нейронов коры наркотизированных животных и непосредственно на конспецифический видовой сигнал “мяу” (Gehr et al., 2000; Gourevitch, Eggermont, 2007). Авторы фактически использовали только один звук длительностью 0.87 с, в котором присутствовало несколько гармоник основной частоты 570 Гц с максимумом спектра в районе второй и третьей гармоник и наивысшей частотой около 5 кГц. Уровень сигнала составлял 65 дБ. Сравнивались ответы на естественный звук, на его инвертированную во времени копию, а также на модификации сигнала, полученные за счет полуторного удлинения и соответствующего укорочения, а также при удвоении и уменьшении вдвое всех несущих частот. Регистрация осуществлялась при использовании минимальных доз кетамина (6–13 мг/кг/ч). В этих условиях предъявление указанного сигнала в среднем вызывало усиление активности нейронов первичной слуховой зоны коры, захватывающее, однако, только первый участок ответа (около 250 мс). Около половины нейронов первичной зоны А1 отвечали только начальным фазным рядом. Отмечалась активность клеток и при дальнейшем воздействии звука, но степень синхронности ответа нейронов с огибающей стимула не являлась предметом количественного анализа. В антериорной и постериорных слуховых зонах коры активность в течение действия звука была существенно выше. Преобразование натурального

сигнала в частотной и временной области вызывало соответствующие изменения ответа, однако, ощутимого преимущества естественного сигнала над его модификациями выявлено не было. То же касалось и сравнения реального сигнала с его инвертированной копией. В данном случае парадоксальным образом наблюдалось небольшое, но вполне достоверное предпочтение сигнала, полученного после реверсии исходного звука. Это наблюдение было подтверждено и в другой работе (Carrasco, Lomber, 2011).

Среди других сложных стимулов, для которых были изучены реакции нейронов первичной слуховой коры, следует указать на два слога английского языка “be” и “re”, отличающиеся почти исключительно длительностью паузы перед гласным звуком (Schreiner, 1998). Обычно на первый из этих слогов наблюдали только начальный разряд, а на второй возникало два ответа, соответственно на начало сигнала и на включение голоса. Такое поведение довольно ясно следовало из физических особенностей предъявляемых стимулов. Автор отметил, что различия ответов были наиболее четко выражены только в определенных локальных зонах коры.

В целом это направление исследований не получило своего развития в условиях экспериментов, проводимых под общим наркозом. В дальнейшем сигналы такого типа предъявляли главным образом в опытах, при которых животное находилось без наркоза, при очень легком галатановом наркозе или при фармакологическом бездвижении и искусственном дыхании.

*Специальные методики для выявления признаков сигнала, вызывающих возбуждение слуховых нейронов*

Задача нахождения сигналов, оптимальным образом возбуждающих нейроны первичной слуховой коры, ставилась во многих работах. Интересный подход в этом направлении был использован в работе (Nelken et al., 1994). Предъявляли сигнал, состоящий из двух тональных отрезков, один из которых имел характеристическую частоту исследуемой клетки, а частота второго изменялась в широких пределах. Затем к паре, вызывающей наиболее интенсивный ответ, превышающий ответ на тон характеристической частоты, добавляли еще один тон также с варьируемыми частотами и вновь отыскивали оптимум для новой комбинации стимулов. Этот процесс продолжался и в дальнейшем. Таким методом удавалось достичь оптимальной реакции, причем результирующие сигналы могли включать в себя от трех до девяти одновременно звучащих тонов. Отметим, однако, что реакции практически во всех случаях оставались фазными и ответ, достигаемый даже при оптимальном наборе частот, обычно не силь-

но отличался от ответа, возникающего при действии пары частот.

В последние годы для изучения особенностей реакции нейронных элементов сенсорных систем весьма широко используются методики, основанные на предъявлении животному длительных широкополосных стимулов и выявлению того, на какие именно особенности этих сигналов отвечает исследуемая клетка. Метод, получивший название обратная триггерная корреляция, вначале был использован для изучения ответов волокон слухового нерва кошки (DeVoeg, 1978), но в последующем нашел широкое применение при изучении различных отделов слуховой системы, включая кору. Обычно при изучении корковых нейронов используют сигналы со сравнительно медленно изменяющимися во времени частотой и амплитудой или же сигналы, состоящие из последовательности сравнительно коротких тональных отрезков, следующих со случайно выбранными интервалами и нередко перекрывающимися во времени. При этом фиксируется то, какая именно особенность сигнала предшествовала появлению спайка изучаемого нейрона.

В работе (Gourevitch et al., 2008) использованный сигнал представлял собой последовательность иногда даже перекрывающихся отрезков тона со случайно выбранными частотами. В одном наборе общий диапазон этих частот составлял семь октав, что охватывало почти всю область слышимости кошки. В другом наборе соответствующий диапазон был гораздо уже (две октавы), хотя и мог время от времени изменяться в процессе длительной стимуляции. Результаты, полученные при действии этих двух наборов, могли существенно отличаться. В частности, в широкополосном наборе некоторые частоты, весьма далекие от характеристической частоты нейрона, могли приводить к появлению реакции нейрона. Авторы связывают этот эффект с явлением возможной посттормозной отдачи, но возможно связать его и с существованием подпороговых возбуждающих воздействий. В любом случае эти факты, как и множество других данных, свидетельствуют, что каждый нейрон коры получает большое число разнообразных входных воздействий, из которых далеко не все проявляют себя при исследовании реакции на единичные предъявления тональных отрезков

В работе (Pienkowski, Eggermont, 2011) при стимуляции набором случайно следующих друг за другом тональных отрезков авторы установили хорошее совпадение характеристических частот, полученных при использовании этого метода стимуляции и при стандартной методике предъявления отдельных тональных отрезков. Более того, они отмечали, что в то время, как при подаче отдельных отрезков диапазон частот, на кото-

рые отвечает клетка, существенно растет с ростом уровня, в реакции на непрерывную смесь частот этот диапазон оказывается гораздо более устойчивым к изменению амплитуды.

Несколько иной результат был получен в работе (Norena et al., 2008), где авторы выявили существенную зависимость функции обратной триггерной корреляции от частоты следования коротких тональных отрезков. Согласно результатам этого исследования, характер функции драматически зависит от этого параметра. Если при достаточно редко следующих сигналах функция обратной триггерной корреляции имеет один максимум, соответствующий характеристической частоте клетки, то при частом повторении отрезков ситуация изменяется. В ряде клеток при этих условиях наблюдались максимумы при значениях частоты, разделенных октавными интервалами. Заметим, однако, что авторы регистрировали мультиклеточную активность, так что остается возможность того, что октавные максимумы возникали вследствие суммации реакции от разных клеток.

В качестве непрерывно звучащего стимула с медленно меняющимися частотами и уровнями можно также использовать сигналы с гребенчатым спектром. Они представляют собой сумму множества тонов с фиксированной разницей частот в линейной или логарифмической шкале при том, что огибающая этой спектральной композиции изменяется по синусоидальному закону. Если фиксировать значения одного из максимумов спектра такого сигнала на характеристической частоте нейрона и изменять частотный интервал между максимумами, ответ клетки немонотонно зависит от данного параметра. Наибольшая реакция наблюдается тогда, когда значения соседних с этим максимумом минимумов попадут в зону, соответствующую областям латерального торможения нейрона (Schreiner, Calhoun, 1994).

При длительном предъявлении сигнала с гребенчатым спектром можно постепенно изменять значения максимумов огибающей спектра и интервалы между этими максимумами. Это позволяет, используя метод обратной триггерной корреляции и усредняя значения частоты и уровня сигнала, предшествующего возникновению спайка, сравнительно быстро оценить, на какие частоты, и с какими задержками эта клетка реагирует. Результирующая картина представляется в частотно-временных координатах. Как правило, максимум ответа соответствует определенной частотной зоне, нередко окаймленной зонами, соответствующими тормозной реакции (латеральное торможение). Интервал между частотными зонами возбуждения и торможения может быть использован для ориентировочной оценки оптимального ча-

стотного состава сигнала, приводящего к импульсному ответу нейрона.

Максимум двумерной функции обратной триггерной корреляции (интенсивность ответа при этом отображается цветом) обычно возникает на характеристической частоте и при задержке, примерно соответствующей латентному периоду ответа на сигнал этой частоты. При больших задержках наблюдался участок функции, на котором уровень характеристической частоты был ниже среднего. Этот эффект можно было интерпретировать либо как задержанное торможение, либо как следствие того, что реакции нейрона возникают не в моменты максимальной амплитуды сигнала, а на участке нарастания амплитуды характеристической частоты от минимума к максимуму (Бибиков, 2020). Исходя из временного интервала между фазами возбуждения и торможения, можно было ориентировочно оценить способность клетки к воспроизведению временных изменений сигнала.

Результаты этих исследований (Atencio, Schreiner, 2010a, b, 2012; Atencio et al., 2009) в целом демонстрируют сравнительную однородность свойств популяции исследованных одиночных элементов. Даже при погружении электрода в разные корковые слои (Atencio, Schreiner, 2010a) подавляющее большинство клеток выделяли только одну частотную зону стимула и, соответственно, характеризовались единственной характеристической частотой. Более того, в 70% проходок электрода оптимальная частота модуляции, оцененная из функции обратной триггерной корреляции, была идентичной во всех слоях коры. В остальных 30% случаев наивысшая способность к воспроизведению временных изменений наблюдалась, как и следовало ожидать, в четвертом слое коры, получающем таламические входы. Наименьшая задержка между ответом и сигналом также имела место в гранулярном (скорее всего четвертом) слое коры (Atencio et al., 2009).

Хотя само значение характеристической частоты нейрона внутри колонки, перпендикулярной поверхности коры, изменялось сравнительно слабо, частотный диапазон, вызывающий возбуждение клетки, мог быть либо весьма узким, либо широким, что позволило авторам работы (Atencio, Schreiner, 2012) разделить исследованную популяцию на две соответствующие группы. Как и должно следовать из известного соотношения между эффективностью частотного и временного анализа, нейроны с узкой частотной настройкой в среднем отличались несколько более низкой способностью воспроизводить временные изменения сигнала, и наоборот. Однако неожиданным оказалось то, что точность временного воспроизведения была несколько выше у нейронов с высокой частотной избирательностью.

У этих же клеток длительность возбуждающего участка функции обратной триггерной корреляции вблизи характеристической частоты обычно была существенно меньше последующего тормозного участка. В последующей работе (Atencio, Schreiner, 2016) авторы показали, что если характеристические частоты нейронов одной колонки обычно близки друг к другу, то их временные характеристики могут быть совершенно различными.

В одной из работ этой группы (Atencio, Sharpee, 2017) функции обратной триггерной корреляции, полученные при стимуляции шумом с чередующимися спектральными максимумами, подвергались дальнейшей обработке с целью выявления оптимальной частоты изменений во временной и спектральной областях. Результаты в основном соответствовали тем, которые были получены при исследованиях, выполняемых с целью обнаружения оптимумов отдельно в спектральной и временной областях. Оптимальные частоты амплитудной модуляции обычно локализовались в районе 8–12 Гц, а частотной модуляции в диапазоне 0.5–1 цикл на октаву.

В работе (Eggermont, 2011) был специально использован целый набор разных акустических стимулов для получения функции обратной триггерной корреляции у одного и того же нейрона. Среди них были длительные серии коротких тональных отрезков со случайно выбранными значениями частоты и уровня в разных частотных диапазонах и сигналы с гребенчатым спектром. Полученные при этом результаты вновь продемонстрировали, что использование разных стимулов при получении функции обратной триггерной корреляции может приводить к существенным различиям в результирующей функции.

Были осуществлены попытки дифференцировать типичные формы функций обратной триггерной корреляции у разных типов клеток (Atencio, Schreiner, 2008). При этом опирались на форму потенциалов действия, которые обычно имели меньшую длительность у интернейронов (предположительно тормозных), чем у пирамидальных клеток. Кроме того, последние отличались более регулярной импульсацией. Четкой классификации клеток по особенностям регистрируемых функций получить не удалось, однако основные тенденции прослеживались достаточно ясно. Предполагаемые интернейроны характеризовались лучшей способностью следовать за временными изменениями сигнала, более коротким латентным периодом реакции и меньшей добротностью частотно-пороговой кривой.

В работе (Miller et al., 2001) авторам удалось одновременно регистрировать активность одной таламической и одной корковой клетки. В 29 случаях из 741 такой пары корреляция активности свидетельствовала о прямой таламокортикальной

(скорее всего моносинаптической) связи. Однако свойства даже таких тесно связанных пар в большинстве случаев оказались далеко не одинаковыми. Наряду с парами, имеющими весьма близкие формы функций обратной триггерной корреляции, наблюдались и пары, у которых параметры активации различались довольно сильно. Эти авторы не отметили систематического и существенного расширения частотно-временной области ответа коркового нейрона по сравнению с иннервирующим его нейроном медиального колена тела.

В целом применение разнообразных методик, объединенных подходом обратной триггерной корреляции, подтвердило значительное разнообразие реакций нейронов коры на длительные сигналы с изменяющимися во времени параметрами.

Следует обратить внимание на ограничения методики обратной триггерной корреляции, определяемые разнообразными нелинейными свойствами корковых нейронов. Очевидно, что получаемая в результате применения этого метода функция отражает среднее значение уровней сигнала определенной частоты, предшествующих моменту появления импульса (Aertsen, Johannesma, 1980). Она является линейной оценкой среднего предпочтения исследуемого нейрона в предположении о том, что свойства нейрона остаются стационарными во время стимуляции, а реакция на сигналы слабо зависит от взаимного расположения частот предъявляемых стимулов. Как уже отмечалось, совершенно очевидно, что оба эти предположения далеко не всегда выполняются.

Более того, есть основания полагать, что свойства нейронов коры даже в наркотизированном состоянии могут существенно изменяться просто с течением времени. Так, в работах (Gourévitch, Eggermont, 2008; Gourévitch et al., 2009) указывалось, что различия функций обратной триггерной корреляции, при использовании широкополосного и узкополосного случайного набора тональных отрезков, нередко начинают проявляться не с первых секунд после начала воздействия, а только после завершения процесса долговременной адаптации, обычно через 10–15 с действия звука.

#### *Бинауральные особенности реакции нейронов коры*

В подавляющем большинстве рассмотренных экспериментальных работ акустические сигналы предъявлялись животному моноаурально на ухо, контралатеральное исследуемому полушарию мозга. Такой подход представляется естественным, поскольку хорошо известно, что, начиная с ядер среднего мозга, большинство нейронов слухового пути возбуждаются именно контралатеральными сигналами. При изучении зависимости реакции нейронов коры от бинауральных пара-

метров тональных отрезков (Brugge et al., 1969) или коротких шелчков (Mickey, Middlebrooks, 2001) это также было неоднократно продемонстрировано.

Подробное изучение реакций нейронов первичной слуховой зоны наркотизированной кошки на сигналы, предъявляемые отдельно на ипсилатеральное и контралатеральное ухо кошки, было осуществлено в работе (Brugge et al., 1969). В условиях хлоралозной анестезии контралатеральный сигнал приводил к возбуждению клетки, а ипсилатеральный не вызывал ответа и приводил к подавлению реакции на одновременно звучащий контралатеральный стимул. Это подавление проявлялось в уменьшении числа импульсов в ответе, но не приводило к возрастанию латентного периода. В соответствии с этим при подаче бинауральных стимулов относительное повышение уровня контралатерального сигнала обычно ведет к усилению реакции (Phillips, Irvine, 1981).

Однако уже в этих работах были описаны и клетки первичной слуховой коры с “нетипичными” бинауральными характеристиками. Для некоторых из них оптимальным оказывалась стимуляция со стороны ипсилатерального уха. Очень редко, но отмечались и тонические ответы на отрезки тона.

Нейроны коры хорошо воспроизводили так называемый психофизический эффект предшествования. Этот эффект состоит в том, что одновременное предъявление на разные уши пары сигналов, один из которых на 1–4 мс предшествует другому, вызывает ответ, соответствующий ответу только на лидирующий (обычно контралатеральный) стимул. При дальнейшем уменьшении интерауральной задержки (именно в диапазоне реальных задержек в открытом пространстве) ответ начинает уменьшаться и при опережении ипсилатерального сигнала обычно исчезает (Mickey, Middlebrooks, 2001).

Наиболее подробное изучение бинауральных характеристик нейронов первичной слуховой коры анестезированных кошек было осуществлено, когда на два уха подавались сигналы, хорошо имитирующие условия свободного звукового пространства. Были подробно воспроизведены все спектральные и временные преобразования, осуществляемые наружным ухом кошек. При этом удавалось получить пространственные рецептивные поля исследуемых нейронов по всей сферической поверхности вокруг головы животного (Brugge et al., 1994; 1996). Это поле было довольно широким и центрированным вокруг акустической оси, т.е. направления, соответствующего оптимальному усилению данного сигнала ушной раковиной контралатерального уха. Резких специфических изменений в частотной настройке и (или) временных характеристик клетки

в зависимости от виртуального пространственного положения источника обычно не наблюдали.

Прямая последовательная маскировка тональных сигналов в виртуальном пространстве была исследована в работе (Reale, Brugge, 2000). Практически все сигналы, вызывающие ответ нейрона при изолированном предъявлении, маскировали ответ на тестовый стимул. При этом довольно легко можно было создать такой маскирующий сигнал, при котором пространственная область, возбуждающая ответ на тестовый стимул, сужалась, приводя к повышению пространственной избирательности нейрона.

В работе (Zhang et al., 2009) изучали прямую последовательную маскировку бинауральных стимулов. Наиболее выраженный торможение ответа на контралатеральный звук оказывал сигнал, также поступающий на контралатеральное ухо. Ипсилатеральный стимул, даже полностью тормозящий ответ при совместном предъявлении с контралатеральным, оказывался совершенно не эффективным в режиме прямой последовательной маскировки. Более того, если маскер являлся бинауральным, то усиление ипсилатеральной составляющей ослабляло его маскирующее действие.

Влияние маскировки на чувствительность нейрона к бинауральным параметрам предъявляемых тональных отрезков характеристической частоты исследовалось в работах (Nakamoto et al., 2006; Zhang et al., 2005). Эффективная длительность прямой последовательной маскировки при одинаковой длительности маскера и тестового сигнала (50 мс) обычно превышала 500 мс. В условиях маскировки ответы нейрона на тестовый стимул не только были подавлены, но могли и существенно измениться. При этом можно было подобрать такой маскер, после которого чувствительность нейрона к бинауральным параметрам тестового звука оказывалась повышенной, так что нейрон отвечал только на сигнал с четко подобранными значениями интерауральной разности интенсивностей.

В нескольких работах изучали реакцию нейронов на движущиеся стимулы, моделируя их либо за счет изменения временной задержки между короткими щелчками (Альтман, 1972; Альтман, Никитин, 1985; Никитин и др. 2003), либо путем динамического изменения уровня на двух ушах (Tononchuk et al., 1992; Stumpf et al., 1992). Были отмечены нейроны, реакция которых существенно усиливалась при действии сигналов, имитирующих движение звука. Как правило, это были клетки, ответ которых на стационарные сигналы также зависел от бинауральных параметров. При реципрокном изменении уровня на двух ушах значительно больше нейронов реагировали на имитацию движения в контралатеральном на-

правлении, т.е. при усилении входного воздействия (Stumpf et al., 1992).

Проводились попытки выявить и описать топографическую организацию нейронов с различными бинауральными особенностями по поверхности коры. Есть некоторые основания полагать, что нейроны, получающие возбуждение от обоих ушей, и нейроны, получающие реципрокные входы, сосредоточены в отдельных кластерах, причем эти кластеры располагаются упорядочено вдоль оси, перпендикулярной к тонопической оси (Middlebrooks et al., 1980; Imig et al., 1990; Rajan, 1990; Schreiner, 1998). Однако данные разных публикаций существенно расходятся, и поэтому установить принцип, в соответствии с которым нейроны с различными бинауральными особенностями расположены по поверхности коры, пока не удастся.

### РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ СЛУХОВОЙ КОРЫ В ОТСУТСТВИЕ НАРКОЗА

Первые работы, характеризующие ответы нейронов слуховой коры кошек в отсутствие наркоза, были опубликованы еще в шестидесятых годах прошлого столетия. Они были осуществлены хорошо известными нейрофизиологами, в число которых входили Г. Гернштейн, Н. Кианг, Р. Галламбос, Д. Хьюбел и Е. Эванс. Эти публикации обычно не содержали конкретных количественных данных по числу исследованных клеток, вероятности их ответа на стандартные тональные отрезки различных частот и другие общепринятые характеристики реакции на звуки. В них обычно приводились конкретные примеры реакции клеток на типичные звуковые сигналы. Между тем именно эти исследования оказали важное влияние на современные взгляды, касающиеся механизмов функционирования корковых слуховых нейронов.

Так, авторы работы (Gerstein, Kiang, 1964) исследовали реакции нейронов бодрствующей кошки в процессе хронического эксперимента с живыми в кору электродами. На наш взгляд, наиболее выразительное отличие этих данных от данных, получаемых при анестезии, состояло в том, что практически все иллюстрированные клетки обладали высокой фоновой активностью. Предъявление короткого щелчка могло вызвать совершенно разную реакцию клеток, включая довольно длительное возбуждение, весьма длительное (до полсекунды) торможение, а также последовательность этих событий при том, что первым мог быть как возбуждающий, так и тормозной ответ. Столь же сложные реакции могли вызывать и тональные отрезки.

В другой из вышеупомянутых работ (Evans, Whitfield, 1964) было указано, что в ответ на то-

нальные сигналы и шумы около половины клеток первичной слуховой коры отвечают разрядом, длящимся все время стимуляции. Остальные клетки демонстрировали различные узоры импульсации, причем чисто фазический ответ на начало тонального отрезка встречался сравнительно редко.

Изучение механизмов кодирования сложных и жизненно важных сигналов в слуховой коре бодрствующих кошек следует начать с наблюдения, отмеченного в статье (Hubel et al., 1959). Авторы обнаружили, что в состоянии бодрствования многие нейроны слуховой коры кошки, даже обладающие выраженной фоновой активностью, не реагируют на тональные отрезки, предъявляемые в качестве тестовых сигналов. При этом в одном случае клетка, не отвечавшая ни на какие тональные и шумовые отрезки, реагировала выраженным разрядом на звук, издаваемый резиновой игрушкой, которая весьма грубо имитировала мышинный писк. Более того, авторы отметили, что в ряде случаев нейрон отвечал на сигнал (шуршание бумаги или звон ключей) только тогда, когда взгляд животного был направлен в сторону источника звука. Правда, необходимо заметить, что нейроны такого типа отмечались, главным образом, вблизи краев зоны А1 или даже во вторичных зонах.

Заметим, что эти наблюдения были сделаны еще до работ по изучению особенностей реакции нейронов зрительной коры, за которые Хьюбел вместе с Визелом получили Нобелевскую премию.

Вскоре после этого интересная серия работ была выполнена в условиях комбинированного метода нейроанальгезии – внутривенной анестезии, при которой объект находится в сознании, но не испытывает эмоций (нейролепсия) и боли (анальгезия) (Sovijarvi, Sainio, 1972; Sovijarvi, 1972; 1975). Следует заметить, что эти опыты не были хроническими.

В одной из работ (Sovijarvi, 1975) автор специально рассматривал проблему кодирования корковыми нейронами сложных, экологически значимых звуков. В зарегистрированной им популяции из ста нейронов четверть клеток не отвечала спайковой активностью на тональные отрезки интенсивностью до 85 Дб УЗД в диапазоне частот до 20 кГц. Однако две трети из этих “молчащих” клеток удалось возбудить, предъявляя сложные звуковые сигналы, которые включали, главным образом, трели разных птиц. К сожалению, в работе не были приведены подробные характеристики как исследованных нейронов, так и сигналов, вызывающих специфические ответы.

В эти же годы было выполнено несколько работ на животных, которые после операции, осуществленной под общим наркозом, непосредственно во время эксперимента были обездвиже-

ны мышечными релаксантами (Hall, Goldstein, 1968; Goldstein et al., 1968; Abeles, Goldstein, 1970). Во всех этих работах отмечалось прежде всего значительное разнообразие характеристик исследованных клеток. Так же как и в опытах с бодрствующими животными, ответ мог продолжаться все время стимуляции, очень часто нейроны отвечали на начало и окончание тональных отрезков или генерировали только off – ответ.

В работе (Abeles, Goldstein, 1970) основное внимание уделено изучению зависимости параметров ответа на тональные отрезки от глубины погружения электрода. Можно было отметить близость оптимальных частот по ходу движения электрода, направленного перпендикулярно поверхности. Особенно ясно это в тех случаях, когда частотно-пороговая кривая нейрона была сравнительно узка. Однако характер временного течения реакции на один и тот же сигнал обычно существенно различался даже для клеток, расположенных в одной корковой колонке и в непосредственной близости друг от друга.

В те же годы по той же методике проводились работы швейцарской группы (Ribaupierre et al., 1972 а,б; Poirier et al., 1997). По электроэнцефалографическим показателям животные во время этих экспериментов находились в состоянии бодрствования или легкого сна. Авторы наблюдали значительное разнообразие реакций на тональные отрезки. В отличие от данных, полученных на наркотизированных животных, очень часто ответы нейронов возникали только на окончание сигнала. Было резко повышено и число тонических ответов, когда импульсация нейрона продолжалась все время воздействия отрезка. Большая лабильность клеточных элементов коры проявлялась и в реакциях на последовательности коротких звуковых шелчков (Ribaupierre et al., 1972б). Хорошее воспроизведение частоты следования наблюдалось вплоть до 100 шелчков в секунду, а в нескольких нейронах верхняя граница воспроизведения ритма составила более 300 Гц.

Использовали регистрацию активности у обездвиженных животных в условиях безболезненной фиксации головы и в работах, посвященных изучению бинаурального кодирования сигнала в первичной слуховой коре (Hall, Goldstein, 1968). Хотя, как и в ранних опытах, сделанных под наркозом, наиболее сильное возбуждение вызывали контралатеральные стимулы, характер бинаурального взаимодействия был существенно изменен. Если при наркозе ипсилатеральные стимулы обычно резко тормозили реакцию, то без наркоза значительное большинство клеток реагировали на сигналы от обеих ушей и часто проявляли суммацию или облегчение реакций. Около 10% исследованных клеток не реагировали на оба



монауральных стимула, но отвечали на сигнал, идущий от обеих ушей.

В работе (Eisenman, 1974) у ненаркотизированного животного была исследована зависимость ответов нейронов А1 от места расположения реального внешнего источника звука. Результаты этой работы несколько отличались от данных, полученных при подаче стимулов на два разных уха. Хотя предпочтение к сигналам, поступающим с контралатеральной стороны, продолжало сохраняться и при такой стимуляции, все же число нейронов, для которых оптимальным являлось ипсилатеральное положение излучателя, составило около 17%, при том, что контралатеральное предпочтение наблюдалось у 33% изученных клеток. Остальные нейроны либо не проявляли направленности своей чувствительности, либо вообще не отвечали на сигнал. Частотная избирательность у всех клеток была сравнительно слабой.

В другой работе (Poigier et al., 1997) у кошки, обездвиженной тубокурарином, пространственная избирательность была примерно такой же, как и у наркотизированных животных, но число клеток, предпочитающих контралатеральное положение источника, не превышало 60%. Большинство ответов продолжалось в течение действия стимула, и весьма часто наблюдали реакцию на выключение сигнала.

Принципиально тот же метод регистрации, иногда с использованием минимальных доз кетамина, применяли в киевской лаборатории, руководимой Ф. Серковым (Волков Галазюк, 1985; Волков, Дембновецкий, 1982; Серков, 1985; Серков, Сторожук, 1969; Серков, Яновский, 1971; Volkov, Galaziuk, 1986; 1991; 1992). Особенность этой серии экспериментов состояла прежде всего в том, что исследователям удавалось достичь устойчивой внутриклеточной регистрации синаптической активности. Реакции большинства нейронов вновь существенно отличались от тех, которые были получены на анестезированных объектах. Значительное большинство клеток обладало выраженной фоновой активностью, а их реакции на тональные посылки были весьма разнообразны. Примерно у четверти исследованных нейронов реакция продолжалась в течение всего действия тональных отрезков. Также большое число клеток отвечало как на начало, так и на окончание сигнала и длительность off-реакции, как правило, превышала длительность on-ответа. При этом значения латентного периода импульсного ответа у разных клеток могли варьировать на два порядка (от 5 до 500 мс). Однако главная особенность работ этих авторов заключалась в обнаружении очень большого разнообразия тормозных синаптических входов, поступающих на нейроны слуховой коры при действии звуковых сигналов. Большинство исследованных клеток

при воздействии щелчков или коротких отрезков тона генерировали довольно длительные ТПСП. Этот потенциал иногда следовал непосредственно за коротким начальным ВПСП, обычно сопровождаемым спайком, а иногда являлся единственной компонентой ответа. Торможение, как правило, сопровождалось падением сопротивления клетки, что косвенно свидетельствует о решающей роли ГАМК в его обеспечении (Volkov, Galaziuk, 1992). Введение животному во время эксперимента средств, используемых для наркоза в большинстве острых экспериментов (хлоралоза, нембутал), приводило к резкому (иногда на порядок) возрастанию длительности торможения (Серков и др., 1974).

При трактовке этих результатов следует учитывать возможное изменение свойств нейрона при острой внутриклеточной регистрации электродами, которые в большинстве случаев были заполнены хлористым калием. Однако сам факт присутствия множества разнообразных тормозных входов на нейроны слуховой коры можно считать твердо установленным. В некоторых клетках тональные отрезки во всем диапазоне частот вызывали только гиперполяризацию мембраны (Volkov, Galaziuk, 1991). Ясно, что при внеклеточной регистрации такие клетки оставались молчаливыми или даже тормозили спонтанную активность в течение действия тональных отрезков.

В течение определенного периода времени работы по регистрации активности нейронов слуховой коры у бодрствующих животных были фактически свернуты, видимо, в связи со сложностями выработки методик, полностью отвечающих требованиям гуманного отношения к экспериментальным животным. По-видимому, к таким методикам можно отнести только длительные хронические опыты, в которых животное не испытывает ни боли, ни существенного неудобства при непосредственной регистрации нейронной активности. В одной из попыток достичь таких условий регистрации авторы под наркозом осуществляли только оперативное вмешательство. Во время операции обнажали сравнительно большой участок коры, над которым на черепной коробке закрепляли держатель для электродов (Mickey, Middlebrooks, 2003). С использованием этой методики были оценены пространственные характеристики реакции корковых нейронов. Был сделан вывод о том, что значительное большинство клеток имеет явное контралатеральное предпочтение, но пространственная избирательность ответов весьма невелика, так что их "рецептивное поле" обычно превышает 90° (Mickey, Middlebrooks, 2003). Результаты другой работы тех же авторов демонстрируют несколько большую лабильность корковых нейронов, отвечающих на пару звуковых щелчков, по сравнению с

реакцией в наркотизированном состоянии (Mickey, Middlebrooks, 2005).

Примерно такие же условия регистрации были использованы в другой американской лаборатории (Zotova et al., 2000; Woody et al., 2000). Эти авторы в качестве стимулов использовали только щелчки и короткие отрезки шума (hiss), и при этом старались выявить различия реакций до и после выработки условного рефлекса. В некоторых случаях при стимуляции коротким щелчком наблюдали ответ нейрона, который мог продолжаться в течение сотен миллисекунд.

Необходимо также упомянуть работы, в которых утверждалось, что можно получить ответы нейронов слуховой коры, близкие к тем, которые характерны для бодрствующих животных, при использовании галотановой анестезии с добавлением обездвиживающих препаратов (Moshitch et al., 2006; Moshitch, Nelken, 2014; Bar-Yosef et al., 2002; Nelken et al., 1999). В работе (Moshitch et al., 2006) было исследовано около 1500 клеток, реагирующих на тональные отрезки в диапазоне частот примерно до 30 кГц. Подчеркивались отличия полученных реакций от тех, которые были типичны для экспериментов, осуществляемых при барбитуратовом наркозе. Отличия вновь сводились к большей ширине частотно-пороговых кривых, нередко с несколькими минимумами, и гораздо большей длительности реакции, которая нередко значительно превышала длительность воздействующего звука. В работе авторов (Moshitch, Nelken, 2014) подчеркивалось, что при этих условиях некоторые корковые нейроны весьма чувствительны к значениям интерауральной задержки. В частности, были обнаружены некоторые клетки, для которых оптимальные значения интерауральной задержки были расположены в диапазоне, реально существующем при свободном поведении животного. Последнее наблюдение может оказаться весьма важным, учитывая, что одностороннее удаление слуховой коры приводит к практически полному нарушению локализации звука в контралатеральном полупространстве (Jenkins, Merzenich, 1994).

В этой же лаборатории исследовали реакции нейронов коры в условиях слабой галотановой анестезии при действии разнообразных естественных стимулов. В работе (Nelken et al., 1999) подчеркивалась хаотичность реально существующих в природе сигналов, которые обычно тесно коррелированы в разных частотных полосах. Есть все основания полагать, что последнее свойство позволяет животному выделять отдельные потоки звуков, обеспечивая разделение поступающей одномерной временной функции изменения давления на барабанной перепонке на ряд информационно значимых сигналов.

Специальное исследование было посвящено анализу реакции нейронов первичной слуховой коры на шесть разных звуков сравнительно короткой длительности (менее 300 мс), представляющих собой отдельные элементы сигналов, издаваемых певчими птицами, которые предположительно могли являться предметом охоты (Bar-Yosef et al., 2002). Предъявлялись исходные записи этих звуков, те же сигналы при полном исключении сопутствующих окружающих шумов и те же сигналы в отсутствие шумов и со сглаженными изменениями уровня. Указанные модификации исходных звуков сигналов в большинстве случаев приводили к резким изменениям ответа. При этом во многих случаях изменения оказывались не такими, как это можно было ожидать, исходя из априорных соображений. Так, ликвидация окружающих шумов могла приводить к ослаблению ответа на предъявляемый звук, а сглаживание амплитудной огибающей вызывало частичное восстановление реакции.

В двадцатом столетии исследования на интактных кошках, полностью соответствующие жесточеным правилам обращения с лабораторными животными, проводились почти исключительно одной исследовательской группой, включающей японских и китайских авторов. Начались эти работы около 20 лет назад и продолжались не менее 15 лет с использованием практически неизменных методических приемов (Chimoto et al., 2002, Qin et al., 2003). Эксперименты с каждым объектом осуществляются в течение нескольких месяцев. Предварительно на черепе животного фиксируется система, позволяющая через отверстие диаметром около 1 мм вводить стеклянный электрод непосредственно в слуховую кору. Во время регистрации за состоянием кошки следили при помощи видеокамеры, стараясь регистрировать ответы только в состоянии бодрствования. При признаках дремоты или сна животное дистанционно пробуждали.

В первой из этой серии работ (Chimoto et al., 2002) животное стимулировали исключительно тональными отрезками различных частот. Было показано, что диапазон частот, на которые отвечает конкретный корковый нейрон, может быть крайне велик, включая в некоторых случаях все используемые тестовые стимулы в диапазоне 0.1–16 кГц. В пределах этого частотного диапазона характер ответа может либо оставаться неизменным (обычно on-off), либо радикально изменяться, например, ответ на начало отрезка мог смениться ответом на его окончание или продолжаться в течение всего времени действия тона.

В последующих публикациях исследователей этой группы основные полученные результаты в целом были подтверждены. Примерно четверть исследованных клеток не изменяли своей актив-

ности во время действия тональных отрезков, а половина отвечающих нейронов реагировала тоническим разрядом, частота которого оставалась почти неизменной на протяжении длительности сигнала, обычно составляющей 500 мс. Остальные клетки с разной степенью выраженности выделяли моменты начала и (или) окончания действия отрезка. Реакция только на начало отрезка, типичная при всех вариантах наркоза, встречалась довольно редко. Фазические нейроны обычно отвечали как на начало, так и на конец отрезка, притом, что характер реакции мог различаться при разных значениях частоты стимула, оставаясь неизменным при вариации уровня (Qin et al., 2007).

Совершенно очевидно, что при анализе нейронов с выраженными фазическими компонентами реакции возникает вопрос о значении расширения спектрального состава звука в моменты резкого изменения его амплитуды, особенно при исследовании нейронов со сравнительно низкими характеристическими частотами. Исследованию этого вопроса авторы посвятили специальную работу (Qin et al., 2003). Было показано, что фазические компоненты ответа обычно остаются гораздо более устойчивыми к изменению спектра, чем ответ, возникающий на протяжении действия стимула. Это предполагает возможность того, что такие компоненты на самом деле возникают вследствие расширения спектра в моменты начала и окончания звука. Чисто тонические нейроны сохраняют временную структуру во всем диапазоне своей реакции.

Ясно, что временной узор импульсации клеток, отвечающих на начало и конец стимула, несет информацию о его длительности, хотя и не было обнаружено каких-либо специализированных детекторов этого признака сигнала, например клеток, у которых число спайков имело бы резкий максимум при определенной длительности стимула (Qin et al., 2009).

В результатах, полученных этой группой исследователей, способность к воспроизведению временной структуры сигнала довольно неожиданно оказалась невысокой. В опытах с применением последовательности интенсивных щелчков отмечались только единичные клетки, способные воспроизводить периодичность до 100 щелчков в секунду (Sakai et al., 2009). Эти значения оказались ниже тех, которые были получены в более ранних работах на животных, находящихся в обездвиженном состоянии (Ribaupierre et al., 1972 a, b).

В каудальной области первичной коры, там, где располагаются клетки со сравнительно низкими характеристическими частотами, были описаны реакции на широкополосный сигнал, состоящий из большого числа гармоник основ-

ной частоты (Qin et al., 2004a). У многих нейронов оптимальным оказывался сигнал, в котором основная частота соответствовала половине характеристической частоты клетки, определенной путем предъявления отрезков чистого тона. У большинства таких клеток выявлялись тормозные зоны, локализованные в частотном диапазоне между характеристической частотой и ее первой субгармоникой.

С этим результатом можно сопоставить еще одно наблюдение того же коллектива авторов. При предъявлении сигналов с синусоидально модулированным спектром, центральная частота которого соответствует характеристической частоте нейрона, оптимум реакции обычно наблюдается при условии, что его минимум соответствует тормозным зонам ответа клетки (Qin et al., 2004b). Отметим, что подобный результат был отмечен и в наркотизированном состоянии.

Этой же группой исследовались ответы корковых нейронов на сигналы с линейно нарастающей или линейно падающей частотой, которые могут рассматриваться в качестве упрощенной модели, приближающей к пониманию ответа на жизненно важные для этих животных сложные стимулы. (Qin et al., 2008a). В целом реакции на подобные сигналы оказались в значительной мере предсказуемы, исходя из их реакции на тональные отрезки. Тонические нейроны обычно реагировали в течение всего того времени, когда частота воздействующего звука находилась внутри частотно-пороговой кривой нейрона. Соответственно этому, временное течение реакций на возрастание и падение частоты в первом приближении было зеркально симметрично. Нейроны с фазическим ответом на начало тона обычно также демонстрировали фазный ответ в момент, когда частота воздействия входила в зоны реакции исследуемой клетки. Более вариабельной и сложной оказалась реакция фазотонических клеток и в особенности нейронов, отвечающих на окончание тональных отрезков. Некоторые из них генерировали ответы в течение действия сигнала переменной частоты, причем ответы на разнонаправленную частотную модуляцию могли существенно различаться.

В последующие годы работы данной группы осуществлялись с целью сравнения физиологических и поведенческих характеристик ответов на разнообразные стимулы. Так, анализ реакции нейронов коры на периодические стимулы не выявил клеток, эффективно воспроизводящих высокие частоты следования, в то время как в поведенческих экспериментах различение подобных сигналов достигалось весьма легко (Dong et al., 2011). При этом анализ реакции на частотно-модулированные звуки показал, что информация, получаемая от корковых нейронов, достаточна

для обеспечения поведенческой реакции животных, полученной после интенсивной тренировки (Zhang et al., 2011).

В одной из последних своих работ (Wang et al., 2014) авторы сравнивали ответы на сравнительно короткие тональные отрезки с медленно нарастающей и резко оканчивающейся огибающей и на эти же сигналы, воспроизводимые в обратном направлении. Вновь было отмечено большое разнообразие характеристик исследованных клеток. Интересно, что по данным этой работы нейроны коры в среднем сильнее отвечали на сигналы с медленно нарастающей амплитудой, чем на резко нарастающие стимулы. Во многом это определялось тем, что многие фазические клетки генерировали пачку импульсов в ответ на резкое прекращение стимула, увеличивая таким образом длительность реакции. Это может прояснить парадоксальный результат, полученный ранее в работе (Gehr et al., 2000), где ответ на мяуканье, воспроизводимое в обратном направлении, и начинающееся с очень медленного роста амплитуды, для большинства клеток оказался более эффективным, чем ответ на естественный сигнал с круто нарастающей амплитудой.

Из сравнительно сложных и экологически значимых сигналов эти авторы использовали пять вариантов мяуканья кошки и пять гласных фонем японской речи (Qin et al., 2008б). Сигналы мяуканья воспроизводились и в прямом, и в обратном направлениях. Все эти звуки представляли собой гармонические комплексы, сконцентрированные в низкочастотном диапазоне, на который настроены клетки, расположенные в каудальном конце первичной слуховой зоны. Можно было отметить только более высокую основную частоту мяуканья по сравнению с гласными звуками.

Результаты, полученные в данной работе, не продемонстрировали высокой специфичности реакции нейронов коры в отношении экологически значимых звуков. Подавляющее большинство клеток реагировало на все предъявляемые стимулы. Наблюдалась вполне ожидаемая корреляция между характером реакции одного и того же нейрона на разные стимулы. Не выявилось достоверного преимущества натуральных видовых коммуникационных сигналов перед их воспроизведением в обратном направлении. Если реакция в течение действия сигнала наблюдалась почти исключительно в клетках со сравнительно низкими характеристическими частотами, то высокочастотные нейроны отвечали обычно только в начале сигнала или в моменты резкого изменения амплитуды. Эта тенденция сохранялась и при исследовании иных звуков, чей спектр охватывал диапазон сравнительно низких для кошачьего уха частот вплоть до 5–6 кГц. В других тонотопиче-

ских зонах слуховой коры (антериорная и постериорная) эта группа авторов также не обнаружила достоверного преимущества реального мяуканья над его воспроизведением в обратном направлении (Ma et al., 2013).

Стоит заметить, что реакции на сложные звуки, описанные в работах этой группы исследователей, довольно сильно отличаются от тех, которые были получены почти полвека назад первыми исследователями слуховой коры. Отличаются они прежде всего резким повышением числа клеток с предсказуемым характером реакции на сложные стимулы. Фактически во всех последних публикациях не упоминаются клетки, которые не реагируют ни на какие тональные отрезки, но возбуждаются при действии сложных звуков. Между тем наличие подобных нейронов специально подчеркивалось в ранних публикациях. Например, в работе (Sovijarvi, 1975) это явление наблюдалось у 17 из 100 изученных нейронов. Причины этого расхождения еще предстоит исследовать. Наиболее естественное предположение сводится к тому, что в ранних работах регистрировались реакции нейронов вторичных слуховых зон. Еще одно отличие может быть связано с различиями в частотной настройке. Отметим, что почти все регистрации этой японско-китайской группы осуществлялись в каудальной части зоны A1, где располагаются главным образом нейроны с характеристическими частотами ниже 5 кГц. В этой связи можно заметить, что, например, в ранней работе (Goldstein et al., 1968) такие клетки составляли только 13% исследованной популяции.

Хотелось бы остановиться еще на одном методическом аспекте работ, выполняемых на нейронах коры. Представляется, что обычная методика регистрации тонкими микроэлектродами является в значительной степени избирательной, выявляя обычно более крупные пирамидальные нейроны. Интересное, хотя и в значительной степени косвенное свидетельство этого явления отмечено в работе (Schrainer et al., 1997), где обращено внимание на значительное превышение значений латентности реакции одиночных нейронов по сравнению с задержкой регистрируемого в этой же точке мультиклеточного потенциала. Такая особенность может быть обусловлена тем, что мелкие нейроны, вносящие свой вклад в мультиклеточный ответ, могут отличаться по своим свойствам от более крупных одиночных (скорее всего пирамидальных) клеток, регистрируемых тонкими электродами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на весьма внушительное число публикаций, посвященных анализу реакций нейронов первичной слуховой коры кошки, исследова-

тели пока слабо понимают ее роль в сложном процессе преобразования физического колебания барабанной перепонки животного в звуковые ощущения. Одна из причин такого положения является то, что значительное большинство работ было выполнено и выполняется в настоящее время на животных, находящихся в состоянии наркотического сна, которое, несомненно, резко отличается и от бодрствования, и от естественного сна. При этом исследования, выполненные в разных лабораториях в отсутствие наркоза, характеризуются крайне большой вариабельностью результатов. В некоторых работах экспериментальные результаты мало отличаются от данных, полученных на наркотизированных животных, но в других публикациях нейроны демонстрируют полную непредсказуемость ответов на сложные стимулы. Конечно, остается вероятность, что в последних случаях предметом исследования являлись нейроны, расположенные выше в иерархии последовательного анализа внешних сигналов, чем клетки первичной слуховой коры, получающие непосредственные входы от вентрального ядра медиального коленчатого тела.

Все эти данные свидетельствуют о тех трудностях, которые предстоит преодолеть при попытках понимания и моделирования реакции нейронов корковых отделов слухового анализатора при отсутствии наркоза. Заметим, однако, что в последние годы появилось много работ, посвященных исследованию слуховой коры бодрствующих приматов и грызунов. Также большой материал получен и на хорьках. Эти данные проливают новый свет на роль коры в формировании звукового образа и в пластичности коркового анализа. В одной из работ (Nagler et al., 2016) удалось даже смоделировать ответы первичной слуховой коры хорька на достаточно сложные стимулы. Эти результаты вселяют надежды на то, что функциональная роль первичной слуховой коры кошек, которая весьма долго рассматривалась как классический объект слуховой физиологии, будет тщательно изучена и ее роль в восприятии звуковых сигналов полностью обоснована.

Автор выражает искреннюю признательность рецензентам, немало способствовавшим улучшению текста. Работа поддерживалась грантом РФФИ №19-04-00215а.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Альтман Я.А. Ответы нейронов слуховой коры кошки на звуковые сигналы с интерауральными различиями. *Физиол. журн. СССР им. Сеченова*. 1972. Т. 58 (1). С. 9–16.

Альтман Я.А., Никитин Н.И. Тормозные процессы в реакциях нейронов слуховой коры кошки при дихотической стимуляции. *Ж. эволюц. биохим. и физиол.* 1985. Т. 21. С. 463–469.

Бахтин Г.А., Бибиков Н.Г. Изменение чувствительности к прерыванию акустического сигнала в процессе адаптации слуховой системы лягушки. *Акустический журн.* 1974. Т. 19 (4). С. 614–616.

Бибиков Н.Г. Кросс-корреляционный анализ активности слуховых нейронов при действии звуковых шелчков. *Биофизика*. 1981. Т. 26 (2). С. 339–345.

Бибиков Н.Г., Самсон Ф., Имиг Т. Функции риска и функции ожидаемой плотности импульсации нейронов кохлеарного ядра кошки. *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2003. Т. 89 (6). С. 682–699.

Бибиков Н.Г. Относительная роль амплитуды сигнала и скорости ее изменения для генерации импульсной активности в нейронах продолговатого мозга амфибий. *Ж. эволюц. биохим. и физиол.* 2020. Т. 56 (1). С. 62–72.

Волков И.О., Дембновецкий О.Ф. Рецептивные поля нейронов слуховой коры кошки. *Нейрофизиология*. 1982. Т. 13 (5). С. 328–333.

Волков И.О., Галазюк А.В. Ответы нейронов слуховой коры неанестезированной кошки на тоны характеристической частоты. *Нейрофизиология*. 1985. Т. 17 (4). С. 500–508.

Никитин Н.И., Варфоломеев А.Л., Котеленко Л.М. Реакция нейронов первичной слуховой коры на движущийся стимул с динамически изменяющейся межзудной задержкой. *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2003. Т. 89. С. 625–638.

Серков Ф.Н. Нейронные и синаптические механизмы коркового торможения. *Нейрофизиология*. 1985. Т. 16 (3). С. 313–319.

Серков Ф.Н., Сторожук В.М. Ответы нейронов слуховой коры на звуковые сигналы. *Нейрофизиология*. 1969. Т. 1 (2). С. 113–120.

Серков Ф.Н., Яновский Е.Ш. Постсинаптические потенциалы нейронов слуховой коры кошки. *Нейрофизиология*. 1971. Т. 3. С. 339–349.

Серков Ф.Н., Яновский Е.Ш., Тальнов А.Н. Влияние пентобарбитала, хлоралозы и уретана на тормозные постсинаптические потенциалы корковых нейронов. *Нейрофизиология*. 1974. Т. 5 (4). С. 339–346.

Силькис И.Г., Рапопорт С.Ш. Пластические перестройки рецептивных полей нейронов слуховой коры и медиального коленчатого тела. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова*. 1994. Т. 44 (3). С. 548–568.

Abeles M., Goldstein M.H. Functional architecture in cat primary auditory cortex: columnar organization and organization according to depth. *J. Neurophysiol.* 1970. V. 33. P. 172–187.

Aertsen A.M.H.J., Johannesma P.I.M. Spectro-temporal receptive fields of auditory neurons in the grassfrog. *Biological Cybernetics*. 1980. V. 38 (4). P. 223–234. <https://doi.org/10.1007/bf00337015>

Atencio C.A., Schreiner C.E. Spectrotemporal processing differences between auditory cortical fast-spiking and regular-spiking neurons. *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 3897–3910.

Atencio C.A., Schreiner C.E. Laminar diversity of dynamic sound processing in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2010a. V. 103. P. 192–205.

- Atencio C.A., Schreiner C.E. Columnar connectivity and laminar processing in cat primary auditory cortex. *PLoS One*. 2010b. V. 5: e9521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009521>
- Atencio C.A., Schreiner C.E. Spectrotemporal processing in spectral tuning modules of cat primary auditory cortex. *PLoS One*. 2012. V. 7 (2). e31537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031537>
- Atencio C.A., Schreiner C.E. Functional congruity in local auditory cortical microcircuits. *Neurosci*. 2016. V. 316. P. 402–419. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.057>
- Atencio C.A., Sharpee T.O., Schreiner C.E. Hierarchical computation in the canonical auditory cortical circuit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 21894–2189.
- Atencio C.A., Sharpee T.O. Multidimensional receptive field processing by cat primary auditory cortical neurons. *Neurosci*. 2017. V. 359. P. 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.003>
- Bar-Yosef O., Rotman Y., Nelken I. Responses of neurons in cat primary auditory cortex to bird chirps: effects of temporal and spectral context. *J. Neurosci*. 2002. V. 22 (19). P. 8619–8632.
- Bonham B.H., Cheung S.W., Godey B., Schreiner C.E. Spatial organization of frequency response areas and rate/level functions in the developing AI. *J. Neurophysiol*. 2004. V. 91 (2). P. 841–854. <https://doi.org/10.1152/jn.00017.2003>
- Britvina T., Eggermont J.J. Spectrotemporal receptive fields during spindling and non-spindling epochs in cat primary auditory cortex. *Neurosci*. 2008. V. 154 (4). P. 1576–1588.
- Brosch M., Schreiner C.E. Time course of masking curves in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol*. 1997. V. 77. P. 923–943.
- Brosch M., Schreiner C. E. Sequence sensitivity of neurons in cat primary auditory cortex. *Cerebral Cortex*. 2000. V. 10 (12). P. 1155–1167. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.12.1155>
- Brugge J.F., Dubrovsky N.A., Aitkin L.M., Anderson D.J. Sensitivity of single neurons in the auditory cortex of cat to binaural stimulation: effects of varying interaural time and intensity. *J. Neurophysiol*. 1969. V. 32. P. 1005–1024.
- Brugge J.F., Reale R.A., Hind J.E., Chan J.C., Musicant A.D., Poon P.W. Simulation of free-field sound sources and its application to studies of cortical mechanisms of sound localization in the cat. *Hear. Res*. 1994. V. 73. P. 67–84.
- Brugge J.F., Reale R.A., Hind J.E. The structure of spatial receptive fields of neurons in primary auditory cortex of the cat. *J. Neurosci*. 1996. V. 16 (14). P. 4420–4437.
- Butler B.E., Hall A.J., Lomber S.G. High-field functional imaging of pitch processing in auditory cortex of the cat. *PLoS One*. 2015. V. 10 (7). e0134362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134362>
- Calford M.B., Semple M.N. Monaural inhibition in cat auditory cortex. *J. Neurophysiol*. 1995. V. 73. P. 1876–1891.
- Carrasco A., Lomber S.G. Neuronal activation times to simple, complex, and natural sounds in cat primary and non-primary auditory cortex. *J. Neurophysiol*. 2011. V. 106. P. 1166–1178.
- Cheung S.W., Nagarajan S.S., Bedenbaugh P.H., Schreiner C.E., Wang X., Wong A. Auditory cortical neuron differences under isoflurane versus pentobarbital anesthesia. *Hear. Res*. 2001. V. 156. P. 115–127.
- Chimoto S., Kitama T., Qin L., Sakayori S., Sato Y. Tonal response patterns of primary auditory cortex neurons in alert cats. *Brain Res*. 2002. V. 934 (1). P. 34–42. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02316](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02316)
- De Boer E. On cochlear encoding: Potentialities and limitations of the reverse-correlation technique. *J. Acoust. Soc. Amer*. 1978. V. 63 (1) P. 115–135. <https://doi.org/10.1121/1.381704>
- Dinse H.R., Godde B., Hilger T., Reuter G., Cords S.M., Lenarz T., Von Seelen W. Optical imaging of cat auditory cortex cochleotopicelectivity evoked by acute electrical stimulation of a multi-channel cochlear implant. *Eur. J. Neurosci*. 1997. V. 9. P. 113–119.
- Dong C., Qin L., Liu Y., Zhang X., Sato Y. Neural responses in the primary auditory cortex of freely behaving cats while discriminating fast and slow click-trains. *PLoS One*. 2011. V. 6v(10). e25895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025895>
- Eggermont J.J. Rate and synchronization measures of periodicity coding in cat primary auditory cortex. *Hear. Res*. 1991. V. 56. P. 153–167.
- Eggermont J.J. Stimulus induced and spontaneous rhythmic firing of single units in cat primary auditory cortex. *Hear. Res*. 1992. V. 61 (1–2). P. 1–11. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(92\)90029](https://doi.org/10.1016/0378-5955(92)90029)
- Eggermont J.J. Temporal modulation transfer functions for AM and FM stimuli in cat auditory cortex. Effects of carrier type, modulating waveform and intensity. *Hear. Res*. 1994. V. 74 (1–2). P. 51–66. [https://doi.org/10.1016/0378-5955\(94\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0378-5955(94)90175-9)
- Eggermont J.J. Representation of spectral and temporal sound features in three cortical fields of the cat. Similarities outweigh differences. *J. Neurophysiol*. 1998. V. 80 (5). P. 2743–2764. <https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.5.2743>
- Eggermont J.J. Neural correlates of gap detection in three auditory cortical fields in the cat. *J. Neurophysiol*. 1999. V. 81. P. 2570–2581.
- Eggermont J.J. Neural responses in primary auditory cortex mimic psychophysical, across-frequency-channel, gap-detection thresholds. *J. Neurophysiol*. 2000. V. 84. P. 1453–1463.
- Eggermont J.J. Temporal modulation transfer functions in cat primary auditory cortex: separating stimulus effects from neural mechanisms. *J. Neurophysiol*. 2002. V. 87. P. 305–321.
- Eggermont J.J. Context dependence of spectro-temporal receptive fields with implications for neural coding. *Hear. Res*. 2011. V. 271. P. 123–132.
- Eggermont J.J., Komiya H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear. Res*. 2000. V. 142. P. 89–101.
- Eisenman L. Neural encoding of sound location: an electrophysiological study in auditory cortex (AI) of the cat

- using free field stimuli. *Brain Res.* 1974. V. 75. P. 203–214.
- Evans E., Whitfield I. Classification of unit responses in the auditory cortex of the unanaesthetized and unrestrained cat. *J. Physiol.* 1964. V. 171. P. 476–793.
- Fallon J.B., Shepherd R.K., Irvine D.R.F. Effects of chronic cochlear electrical stimulation after an extended period of profound deafness on primary auditory cortex organization in cats. *Europ. J. Neurosci.* 2013. V. 39 (5). P. 811–820.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.12445>
- Fallon J.B., Shepherd R.K., Nayagam D.A.X., Wise A.K., Heffer L.F., Landry T.G., Irvine D.R.F. Effects of deafness and cochlear implant use on temporal response characteristics in cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 2014. V. 315. P. 1–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.06.001>
- Fishbach A., Nelken I., Yeshurun Y. Auditory edge detection: a neural model for physiological and psychoacoustical responses to amplitude transients. *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. P. 2303–2323.
- Gerstein G.L., Kiang N.Y. Responses of single units in the auditory cortex. *Experimental Neurology.* 1964. V. 10 (1). P. 1–18.  
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(64\)90083-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(64)90083-4)
- Goldstein M.H., Hall II J.L., Butterfield B.O. Single unit activity in the primary auditory cortex of unanesthetized cats. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1968. V. 43. P. 444–455.
- Gehr D.D., Komiya H., Eggermont J.J. Neuronal responses in cat primary auditory cortex to natural and altered species-specific calls. *Hear. Res.* 2000. V. 150. P. 27–42.
- Gourevitch B., Eggermont J.J. Spatial representation of neural responses to natural and altered conspecific vocalizations in cat auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. P. 144–158.
- Gourévitch B., Eggermont J.J. Spectrotemporal sound density dependent long-term adaptation in cat primary auditory cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2008. V. 27. P. 3310–3321.
- Gourévitch B., Noreña A., Shaw G., Eggermont J.J. Spectrotemporal receptive fields in anesthetized cat primary auditory cortex are context dependent. *Cerebral Cortex.* 2009. V. 19 (6). P. 1448–1461.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn184>
- Hall J.L., Goldstein M.H. Representation of binaural stimuli by single units in primary auditory cortex of unanesthetized cats. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1968. V. 43 (3). P. 456–461.  
<https://doi.org/10.1121/1>
- Hall A.J., Lomber S.G. High-field fMRI reveals tonotopically-organized and core auditory cortex in the cat. *Hear. Res.* 2015. V. 325. P. 1–11.
- Harper N.S., Schoppe O., Willmore B.D., Cui Z., Schnupp J.W., King A.J. Network receptive field modeling reveals extensive integration and multi-feature selectivity in auditory cortical neurons. *PLoS Comput. Biol.* 2016. V. 12. e1005113.
- He J., Hashikawa T., Ojima H., Kinouchi Y. Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex. *J. Neurosci.* 1997. V. 17 (7). P. 2615–2625.
- Heil P. Auditory cortical onset responses revisited. I. First-spike timing. *J. Neurophysiol.* 1997. V. 77. P. 2616–2641.
- Heil P., Rajan R., Irvine D.R. Topographic representation of tone intensity along the isofrequency axis of cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 1994. V. 76. P. 188–202.
- Hind J.E. An electrophysiological determination of tonotopic organization in auditory cortex of cat. *J. Neurophysiol.* 1953. V. 16. P. 473–489.
- Hubel D.H., Henson C.O., Rupert A., Galambos R. Attention units in the auditory cortex. *Science.* 1959. V. 129. P. 1279–1280.
- Imaizumi K., Priebe N.J., Sharpee T.O., Cheung S.W., Schreiner C.E. Encoding of temporal information by timing, rate, and place in cat auditory cortex; PLoS One. 2010. V. 5. (e11531).
- Jenkins W.M., Merzenich M.M. Role of cat primary auditory cortex for sound-localization behavior. *J. Neurophysiol.* 1984. V. 52 (5). P. 819–847.
- Imig T.J., Brugge, J.F. Sources and terminations of callosal axons related to binaural and frequency maps in primary auditory cortex of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1978. V. 182 (4). P. 637–660.
- Imig T.J., Reale R.A. Pattern of cortico-cortical connections related to tonotopic maps in cat auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 192. P. 293–332.
- Imig T.J., Irons W.A., Samson F.R. Single unit and sound pressure level of selectivity to azimuthal direction noise bursts in cat high-frequency primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1990. V. 63. P. 1448–1466.
- Katsuki Y., Watanabe T., Maruyama N. Activity of auditory neurons in upper levels of brain of cat. *J. Neurophysiol.* 1959. V. 22 (4). P. 343–359.
- Kenmochi M., Eggermont J.J. Autonomous cortical rhythms affect temporal modulation transfer functions. *NeuroReport.* 1997. V. 8 (7). P. 1589–1593.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-199705060-00008>
- Kim S., Manyam S.C., Warren D.J., Normann R.A. Electrophysiological mapping of cat primary auditory cortex with multielectrode arrays. *Ann. Biomed. Eng.* 2006. V. 34. P. 300–309.  
<https://doi.org/10.1007/s10439-005-9037-9>
- Kok M.A., Stolzberg D., Brown T.A., Lomber S.G. Dissociable influences of primary auditory cortex and the posterior auditory field on neuronal responses in the dorsal zone of auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2015. V. 113 (2). P. 475–486.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00682.2014>
- Kok M.A., Lomber S.G. Origin of the thalamic projection to dorsal auditory cortex in hearing and deafness. *Hear Res.* 2017. V. 343. P. 108–117.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.013>
- Langner G., Dinse H.R., Godde B. A map of periodicity orthogonal to frequency representation in the cat auditory cortex. *Frontiers in Integrative Neurosci.* 2009. V. 3 Art. 27.  
<https://doi.org/10.3389/neuro.07.027.2009>
- Lee C.C., Imaizumi K., Schreiner C.E., Winer J.A., Concurrent tonotopic processing streams in auditory cortex. *Cereb. Cortex.* 2004a. V. 14. P. 441–451.

- Lee C.C., Schreiner C.E., Imaizumi K., Winer J.A. Tono-  
topic and heterotopic projection systems in physiologi-  
cally defined auditory cortex. *Neuroscience*. 2004b.  
V. 128. P. 871–887.
- Lee C.C., Winer J.A. Connections of cat auditory cortex: I.  
Thalamocortical system. *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 507.  
P. 1879–1900.
- Lee C.C., Winer J.A. Convergence of thalamic and cortical  
pathways in cat auditory cortex. *Hear. Res.* 2011. V. 274.  
P. 85–94.
- Lu T., Wang X. Temporal discharge patterns evoked by rap-  
id sequences of wide- and narrowband clicks in the pri-  
mary auditory cortex of cat. *J. Neurophysiol.* 2000.  
V. 84. P. 236–246.
- Ma H., Qin L., Dong C., Zhong R., Sato Y. Comparison of  
neural responses to cat meows and human vowels in the  
anterior and posterior auditory field of awake cats.  
*PLoS One*. 2013. V. 8(1). e52942.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052942>
- Mendelson J.R., Cynader M.S. Sensitivity of cat primary  
auditory cortex (AI) neurons to the direction and rate of  
frequency modulation. *Brain Res.* 1985. V. 327 (1–2).  
P. 331–335.
- Mendelson J.R., Grasse K.L. A comparison of monaural  
and binaural responses to frequency modulated (FM)  
sweeps in cat primary auditory cortex. *Exp. Brain Res.*  
1992. V. 91. P. 435–454.
- Merzenich M.M., Knight P.L., Roth G.L. Representation  
of cochlea within primary auditory cortex in the cat.  
*J. Neurophysiol.* 1975. V. 38. P. 231–249.
- Mickey B.J., Middlebrooks J.C. Responses of auditory cor-  
tical neurons to pairs of sounds: correlates of fusion and  
localization. *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. P. 1333–1350.
- Mickey B.J., Middlebrooks J.C. Representation of auditory  
space by cortical neurons in awake cats. *Neuroscience*.  
2003. V. 23. P. 8649–8663.
- Mickey B.J., Middlebrooks J.C. Sensitivity of auditory cor-  
tical neurons to the locations of leading and lagging  
sounds. *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94 (2). P. 979–989.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00580.2004>
- Middlebrooks J.C., Dykes R.W., Merzenich M.M., Binau-  
ral response-specific bands in primary auditory cortex  
(AI) of the cat: topographic organization orthogonal to  
isofrequency contours. *Brain Res.* 1980. V. 181. P. 31–48.
- Miller L.M., Escabi M.A., Read H.L., Schreiner C.E.  
Functional convergence of response properties in the  
auditory thalamocortical system. *Neuron*. 2001. V. 32.  
P. 151–160.
- Moshitch D., Las L., Ulanovsky N., Bar-Yosef O., Nelken I.  
Responses of neurons in primary auditory cortex (AI)  
to pure tones in the halothane-anesthetized cat.  
*J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. P. 3756–3769.
- Moshitch D., Nelken I. The representation of interaural  
time differences in high-frequency auditory cortex. *Ce-  
rebral Cortex*. 2014. V. 26 (2). P. 656–668.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhu230>
- Nakamoto K.T., Zhang J., Kitzes L.M. Temporal nonlin-  
earity during recovery from sequential inhibition by  
neurons in the cat primary auditory cortex. *J. Neuro-  
physiol.* 2006. V. 95. P. 1897–1907.
- Nelken I., Prut Y., Vaadia E., Abeles M. In search of the  
best stimulus: An optimization procedure for finding  
efficient stimuli in the cat auditory cortex. *Hear. Res.*  
1994. V. 72. P. 237–253.
- Nelken I., Rotman Y., Yosef O.B. Responses of auditory-  
cortex neurons to structural features of natural sounds.  
*Nature*. 1999. V. 397 (6715). P. 154–157.  
<https://doi.org/10.1038/16456>
- Norena A.J., Gourevitch B., Pienkowsky M., Shaw G.,  
Eggermont J.J. Increasing spectrotemporal sound den-  
sity reveals an octave-based organization in cat primary  
auditory cortex. *J. Neurosci.* 2008. V. 28 (36). P. 8885–  
8896.  
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2693-08.2008>
- Osanai H., Tateno T. Neural response differences in the rat  
primary auditory cortex under anesthesia with ket-  
amine versus the mixture of medetomidine, midazolam  
and butorphanol. *Hear. Res.* 2016. V. 339. P. 69–79.
- Phillips D.P. Factors shaping the response latencies of neu-  
rons in the cat's auditory cortex. *Behav. Brain Res.* 1998.  
V. 93. P. 33–41.
- Phillips D.P., Cynader M.S. Some neural mechanisms in  
the cat's auditory cortex underlying sensitivity to com-  
bined tone and wide-spectrum noise stimuli. *Hear. Res.*  
1985. V. 18. P. 87–102.
- Phillips D.P., Irvine D.R. Responses of single neurons in  
physiologically defined primary auditory cortex (AI) of  
the cat: frequency tuning and responses to intensity.  
*J. Neurophysiol.* 1981a. V. 45. P. 48–58.
- Phillips D.P., Irvine D.R. Responses of single neurons in  
physiologically defined area AI of cat cerebral cortex:  
sensitivity to interaural intensity differences. *Hear. Res.*  
1981b. V. 4. P. 299–307.
- Phillips D.P., Hall S.E. Responses of single neurons in cat  
auditory cortex to time-varying stimuli: linear ampli-  
tude modulations. *Exp. Brain Res.* 1987. V. 67 (3).  
P. 479–492.
- Phillips D.P., Hall S.E. Response timing constraints on the  
cortical representation of sound time structure.  
*J. Acoust. Soc. Amer.* 1990. V. 88 (3). P. 1403–1411.
- Phillips D.P., Orman S.S., Musicant A.D., Wilson G.F.  
Neurons in the cat's primary auditory cortex distin-  
guished by their responses to tones and wide-spectrum  
noise. *Hear. Res.* 1985. V. 18 (1). P. 73–86.
- Phillips D.P., Semple M.N., Calford M.B., Kitzes L.M.  
Level-dependent representation of stimulus frequency  
in cat primary auditory cortex. *Exp. Brain Res.* 1994.  
V. 102. P. 210–226.
- Phillips D.P., Taylor T.L., Hall S.E., Carr M.M.,  
Mossop J.E. Detection of silent intervals between noises  
activating different perceptual channels: Some prop-  
erties of “central” auditory gap detection. *J. Acoust.  
Soc. Amer.* 1997. V. 101 (6) P. 3694–3705.  
<https://doi.org/10.1121/1.419376>
- Pienkowsky M., Shaw G., Eggermont J.J. Wiener-Volterra  
characterization of neurons in primary auditory cortex  
using Poisson-distributed impulse train inputs. *J. Neu-  
rophysiol.* 2009. V. 101. P. 3031–3041.
- Pienkowsky M., Eggermont J.J. Sound frequency represen-  
tation in primary auditory cortex is level tolerant for  
moderately loud, complex sounds. *J. Neurophysiol.*  
2011. V. 106. P. 1016–1027.
- Poirier P., Jiang H., Lepore F., Guillemot J.-P. Positional,  
directional and speed selectivities in the primary audi-



- tory cortex of the cat. *Hear. Res.* 1997. V. 113 (1–2). P. 1–13.  
[https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(97\)00126-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(97)00126-3)
- Qin L., Kitama T., Chimoto S., Sakayori S., Sato Y. Time course of tonal frequency-response-area of primary auditory cortex neurons in alert cats. *Neuroscience Research.* 2003. V. 46 (2). P. 145–152.  
[https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(03\)00034-8](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(03)00034-8)
- Qin L., Sakai M., Chimoto S., Sato Y. Interaction of excitatory and inhibitory frequency-receptive fields in determining fundamental frequency sensitivity of primary auditory cortex neurons in awake cats. *Cerebral Cortex.* 2004a. V. 15 (9). P. 1371–1383.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhi019>
- Qin L., Chimoto S., Sakai M., Sato Y. Spectral-shape preference of primary auditory cortex neurons in awake cats. *Brain Research.* 2004b. V. 1024 (1–2). P. 167–175.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.061>
- Qin L., Chimoto S., Sakai M., Wang J., Sato Y. Comparison between offset onset responses of primary auditory cortex ON-OFF neurons in awake cats. *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. P. 3421–3431.
- Qin L., Wang J., Sato Y. Heterogeneous neuronal responses to frequency-modulated tones in the primary auditory cortex of awake cats. *J. Neurophysiol.* 2008a. V. 100. P. 1622–1634.
- Qin L., Wang J., Sato Y. Representations of cat meows and human vowels in the primary auditory cortex of awake cats. *J. Neurophysiol.* 2008b. V. 99. P. 2305–2319.
- Qin L., Liu Y., Wang J., Li S., Sato Y. Neural and behavioral discrimination of sound duration by cats. *J. Neurosci.* 2009. V. 29 (50). P. 15650–15659.
- Rajan R., Aitkin L.M., Irvine D.R. Azimuthal sensitivity of neurons in primary auditory cortex of cats. II. Organization along frequency-band strips. *J. Neurophysiol.* 1990. V. 64 (3). P. 888–902.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.3.888>
- Rajan R., Irvine D.R., Wise L.Z., Heil P. Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 1993. V. 338. P. 17–49.
- Read H.L., Miller L.M., Schreiner C.E., Winer J.A. Two thalamic pathways to primary auditory cortex. *Neuroscience.* 2008. V. 152. P. 151–159.
- Reale R.A., Imig T.J. Tonal organization in auditory cortex of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 192. P. 265–291.
- Reale R.A., Brugge J.F. Directional sensitivity of neurons in the primary auditory (AI) cortex of the cat to successive sounds ordered in time and space. *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. P. 435–450.
- Ribaupierre F., Goldstein M.H., Yeni-Komshian G. Intracellular study of the cat's primary auditory cortex. *Brain Research.* 1972a. V. 48. P. 185–204.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90178-3)
- Ribaupierre F., Goldstein M.H., Yeni-Komshian G. Cortical coding of repetitive acoustical pulses. *Brain Research.* 1972b. V. 48. P. 205–225.
- Rouiller E.M., Simm G.M., Villa A.E.P., De Ribaupierre Y., De Ribaupierre F. Auditory corticocortical interconnections in the cat – evidence for parallel and hierarchical arrangement of the auditory cortical areas. *Exp. Brain Res.* 1991. V. 86. P. 483–505.
- Sakai M., Chimoto S., Qin L., Sato Y. Differential representation of spectral and temporal information by primary auditory cortex neurons in awake cats: Relevance to auditory scene analysis. *Brain Res.* 2009. V. 1265. P. 80–92.
- Schreiner C.E., Mendelson J.R., Sulter M.L. Functional topography of cat primary auditory cortex: representation of tone intensity. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 7. P. 105–127.
- Schreiner C.E., Calhoun B.M. Spectral envelope coding in cat primary auditory cortex: Properties of ripple transfer functions. *Auditory Neuroscience.* 1994. V. 1 (1). P. 39–61.
- Schreiner C.E. Spatial distribution of responses to simple and complex sounds in the primary auditory cortex. *Audiol. Neurootol.* 1998. V. 3. P. 104–122.
- Schreiner C.E., Mendelson J.R. Functional topography of cat primary auditory cortex: distribution of integrated excitation. *J. Neurophysiol.* 1990. V. 64. P. 1442–1459.
- Schreiner C.E., Mendelson J., Raggio M.W., Brosch M., Krueger K. Temporal processing in cat primary auditory cortex. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997. V. 532. P. 54–60.
- Schreiner C.E., Read H.L., Sutter M.L. Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. V. 23. P. 501–529.
- Schreiner C.E., Sutter M.L. Topography of excitatory bandwidth in cat primary auditory cortex: single-neuron versus multiple-neuron recordings. *J. Neurophysiol.* 1992. V. 68. P. 1487–1502.
- Schreiner C.E., Urbas J.V. Representation of amplitude modulation in the auditory cortex of the cat: comparison between cortical fields. *Hear. Res.* 1988. V. 32. P. 49–64.
- Seki S., Eggermont J.J. Changes in cat primary auditory cortex after minor-to-moderate pure-tone induced hearing loss. *Hear. Res.* 2002. V. 173. P. 172–186.
- Sovijarvi A.R.A., Sainio K. Neuroleptanalgesia and the function of the auditory cortex in the cat. *Anesthesiology.* 1972. V. 37. P. 406–412.
- Sovijarvi A.R.A. Detection of natural complex sounds by cells in the primary auditory cortex of the cat. *Acta physiologica scandinavica.* 1975. V. 93. P. 318–335.
- Stumpf E., Toronchuk J.M., Cynader M.S. Neurons in cat primary auditory cortex sensitive to correlates of auditory motion in three dimensional space. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 88. P. 158–168.
- Suga N., Tsuzuki K. Inhibition and level-tolerant frequency tuning in the auditory cortex of the mustached bat. *J. Neurophysiol.* 1985. V. 53. P. 1109–1145.
- Sutter M.L., Schreiner C.E. Physiology and topography of neurons with multiplexed tuning curves in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1991. V. 65. P. 1207–1226.
- Sutter M.L., Schreiner C.E. Topography of intensity tuning in cat primary auditory cortex: single-neuron versus multiple-neuron recordings. *J. Neurophysiol.* 1995. V. 73. P. 190–204.

- Sutter M.L., Schreiner C.E., McLean M., O'Connor K.N., Loftus, W.C. Organization of inhibitory frequency receptive fields in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1999. V. 82 (5). P. 2358–2371. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.5.2358>
- Tan A.Y., Atencio C.A., Polley D.B., Merzenich M.M., Schreiner C.E., Unbalanced synaptic inhibition can create intensity-tuned auditory cortex neurons. *Neurosci.* 2007. V. 146. P. 449–462.
- Torotchuk J.M., Stumpf E., Cynader M.S. Auditory cortex neurons sensitive to correlates of auditory motion: underlying mechanisms. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 88 (1) P. 169–180.
- Volkov I.O., Galazyuk A.V. Responses of auditory cortex neurons in unanesthetized cats to best-frequency tones. *Neurophysiology.* 1986. V. 17 (4). P. 360–367. <https://doi.org/10.1007/bf01052348>
- Volkov I.O., Galazyuk A.V. Formation of spike response to sound tones in cat auditory cortex neurons: Interaction of excitatory and inhibitory effects. *Neurosci.* 1991. V. 43 (2–3). P. 307–321.
- Volkov I.O., Galazyuk A.V. Peculiarities of inhibition in cat auditory cortex neurons evoked by tonal stimuli of various durations. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 91 (1). P. 115–120. <https://doi.org/10.1007/bf00230019>
- Watanabe T., Katsuki Y. Response patterns of single auditory neurons of the cat to species-specific vocalization. *Japan. J. Physiol.* 1974. V. 24 (2). P. 135–155. <https://doi.org/10.2170/jjphysiol.24.135>
- Wang X., Kadia S.C. Differential representation of species-specific primate vocalizations in the auditory cortices of marmoset and cat. *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. P. 2616–2620.
- Wang X., Lu T., Bendor D., Bartlett E. Neural coding of temporal information in auditory thalamus and cortex. *Neurosci.* 2008. V. 154 (1). P. 294–303. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.065>
- Wang J., Qin L., Chimoto S., Tazunoki S., Sato Y. Response characteristics of primary auditory cortex neurons underlying perceptual asymmetry of ramped and damped sounds. *Neurosci.* 2014. V. 256. P. 309–321. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.042>
- Winer J.A. Decoding the auditory corticofugal systems. *Hear. Res.* 2006. V. 207. P. 1–9.
- Winer J.A., Diamond I.T., Raczkowski D. Subdivisions of the auditory cortex of the cat: the retrograde transport of horseradish peroxidase to the medial geniculate body and posterior thalamic nuclei. *J. Comp. Neurol.* 1977. V. 176. P. 387–418.
- Winer J.A., Lee C.C. The distributed auditory cortex. *Hear. Res.* 2007. V. 229 (1–2). P. 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2007.01.017>
- Woody C.D., Zotova E., Gruen E. Multiple representations of information in the primary auditory cortex of cats. *Brain Res.* 2000. V. 868 (1). P. 56–65. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)02276-9](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)02276-9)
- Yuan K., Shih J.Y., Winer J.A., Schreiner C.E. Functional networks of parvalbumin-immunoreactive neurons in cat auditory cortex. *J. Neurosci.* 2011. 31 (37). P. 13333–13342. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1000-11.2011>
- Zhang J., Nakamoto K.T., Kitzes L.M. Modulation of level response areas and stimulus selectivity of neurons in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94 (4). P. 2263–2274. <https://doi.org/10.1152/jn.01207.2004>
- Zhang J., Nakamoto K.T., Kitzes L.M. Responses of neurons in the cat primary auditory cortex to sequential sounds. *Neurosci.* 2009. V. 161. P. 578–588.
- Zhang X., Qin L., Liu Y., Dong C., Sato Y. Cat's behavioral sensitivity and cortical spatiotemporal responses to the sweep direction of frequency-modulated tones. *Behav. Brain Res.* 2011. V. 217. P. 315–325.
- Zhang X., Yang P., Dong C., Sato Y., Qin L. Correlation between neural discharges in cat primary auditory cortex and tone-detection behaviors. *Behav. Brain Res.* 2012. V. 232 (1) P. 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.025>
- Zotova E., Woody C.D., Gruen E. Multiple representations of information in the primary auditory cortex of cats: II. Stability and electrical microstimulation at coronal-pericruciate cortex of cat with change in early (<32 ms) components of activity after conditioning classical conditioning of different facial movements. *Brain Res.* 2000. V. 868. P. 66–78.
- Zurita P., Villa A.E., de Ribaupierre Y., de Ribaupierre F., Rouiller E.M. Changes of single unit activity in the cat's auditory thalamus and cortex associated to different anesthetic conditions. *Neurosci. Res.* 1994. V. 19. P. 303–316.

## Functional investigations of the primary auditory cortex in the cat

N. G. Bibikov<sup>a, b, #</sup>

<sup>a</sup> JSC N.N. Andreyev Acoustical Institute, 117036 Moscow, Schvernink st. 4, Russia

<sup>b</sup> A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems RAS  
127051 Moscow, Bolshoy Karetny Pereulok, 19, Russia

<sup>#</sup> E-mail: nbibikov1@yandex.ru

Electrophysiological studies of responses to sound stimuli of neurons in the cat's primary auditory cortex are analyzed. For more than half a century, this area has been a favorite subject of research for both morphologists and specialists in the field of sensory physiology. Some early electrophysiological studies revealed high specificity of the neuronal responses to some specific sounds. However, in further studies, usually performed on anesthetized animals, the primary attention was paid to the cortex's tonotopic organization and the identification of other neuronal response features determined by this cortical zone's topography. In narcotized ani-

mals, the response of neurons of the primary cortex to sound, as a rule, appeared only at the moment of the beginning of the signal and has only a feeble ability to reproduce rapid temporal changes. The comparison of the data obtained in different laboratories reveals the essential role of the general state of the object during the registration of the cortex's impulse activity. In recent years, when significant results were obtained on the auditory cortex neurons of awake rodents and primates, an apparent deficiency of such data was revealed precisely for such a seemingly studied object as the cat's cortex's primary zone.

*Key words:* primary auditory cortex, cat, coding of features, anesthesia, communication signals

## REFERENCES

- Abeles M., Goldstein M.H. Functional architecture in cat primary auditory cortex: columnar organization and organization according to depth. *J. Neurophysiol.* 1970. V. 33. P. 172–187.
- Aertsen A.M.H.J., Johannesma P.I.M. Spectro-temporal receptive fields of auditory neurons in the grassfrog. *Biological Cybernetics.* 1980. V. 38 (4). P. 223–234. <https://doi.org/10.1007/bf00337015>
- Al'tman Ia.A. Reactions of cat auditory cortex neurons to acoustic signals with interaural differences in stimuli. *Fiziol Zh SSSR im I.M. Sechenova.* 1972. V. 58 (1). P. 9–16 (in Russian).
- Al'tman Ia.A. Nikitin N.I. Inhibitory processes in the responses of neurons in the auditory cortex of a cat during dichotic stimulation. *J. Evol. Biochem. Fiziol.* 1985. V. 21. P. 463–469 (in Russian).
- Atencio C.A., Schreiner C.E. Spectrotemporal processing differences between auditory cortical fast-spiking and regular-spiking neurons. *J. Neurosci.* 2008. V. 28. P. 3897–3910.
- Atencio C.A., Schreiner C.E. Laminar diversity of dynamic sound processing in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2010a. V. 103. P. 192–205.
- Atencio C.A., Schreiner C.E. Columnar connectivity and laminar processing in cat primary auditory cortex. *PLoS One.* 2010b. V. 5: e9521.
- Atencio C.A., Schreiner C.E. Spectrotemporal processing in spectral tuning modules of cat primary auditory cortex. *PLoS One.* 2012. V. 7 (2). e31537. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031537>
- Atencio C.A., Sharpee T.O., Schreiner C.E. Hierarchical computation in the canonical auditory cortical circuit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 21894–2189.
- Atencio C.A., Schreiner C.E. Functional congruity in local auditory cortical microcircuits. *Neurosci.* 2016. V. 316. P. 402–419. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.057>
- Atencio C.A., Sharpee T.O. Multidimensional receptive field processing by cat primary auditory cortical neurons. *Neurosci.* 2017. V. 359. P. 130–141. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.07.003>
- Bakhtin G.A., Bibikov N.G. Changes in sensitivity to interruption of the acoustic signal in the process of adaptation of the auditory system of the frog. *Acoustic Zh.* 1974. V. 19 (4). P. 614–616 (in Russian).
- Bar-Yosef O., Rotman Y., Nelken I. Responses of neurons in cat primary auditory cortex to bird chirps: effects of temporal and spectral context. *J. Neurosci.* 2002. V. 22 (19). P. 8619–8632.
- Bibikov N.G. Cross-correlation analysis of auditory neuron activity in response to acoustic clicks. *Biofizika.* 1981. V. 26 (2). P. 339–345 (in Russian).
- Bibikov N.G. The relative significance of signal amplitude and rate of its change for spike generation in amphibian medullary auditory neurons. *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2020. V. 56 (1). P. 63–74. <https://doi.org/10.1134/s0022093020010081>
- Bonham B.H., Cheung S.W., Godey B., Schreiner C.E. Spatial organization of frequency response areas and rate/level functions in the developing AI. *J. Neurophysiol.* 2004. V. 91 (2). P. 841–854. <https://doi.org/10.1152/jn.00017.2003>
- Britvina T., Eggermont J.J. Spectrotemporal receptive fields during spindling and non-spindling epochs in cat primary auditory cortex. *Neurosci.* 2008. V. 154 (4). P. 1576–1588.
- Brosch M., Schreiner C.E. Time course of masking curves in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1997. V. 77. P. 923–943.
- Brugge J.F., Dubrovsky N.A., Aitkin L.M., Anderson. D.J. Sensitivity of single neurons in the auditory cortex of cat to binaural stimulation: effects of varying interaural time and intensity. *J. Neurophysiol.* 1969. V. 32. P. 1005–1024.
- Brugge J.F., Reale R.A., Hind J.E., Chan J.C., Musicant A.D., Poon P.W. Simulation of free-field sound sources and its application to studies of cortical mechanisms of sound localization in the cat. *Hear. Res.* 1994. V. 73. P. 67–84.
- Brugge J.F., Reale R.A., Hind J.E. The structure of spatial receptive fields of neurons in primary auditory cortex of the cat. *J. Neurosci.* 1996. V. 16 (14). P. 4420–4437.
- Butler B.E., Hall A.J., Lomber S.G. High-field functional imaging of pitch processing in auditory cortex of the cat. *PLoS One* 2015. V. 10 (7). e0134362. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134362>
- Calford M.B., Semple M.N. Monaural inhibition in cat auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1995. V. 73. P. 1876–1891.
- Carrasco A., Lomber S.G. Neuronal activation times to simple, complex, and natural sounds in cat primary and non-primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2011. V. 106. P. 1166–1178.
- Cheung S.W., Nagarajan S.S., Bedenbaugh P.H., Schreiner C.E., Wang X., Wong A. Auditory cortical neuron differences under isoflurane versus pentobarbital anesthesia. *Hear. Res.* 2001. V. 156. P. 115–127.
- Chimoto S., Kitama T., Qin L., Sakayori S., Sato Y. Tonal response patterns of primary auditory cortex neurons in alert cats. *Brain Res.* 2002. V. 934 (1). P. 34–42. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02316](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02316)

- De Boer E. On cochlear encoding: Potentialities and limitations of the reverse-correlation technique. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1978. V. 63 (1) P. 115–135.  
<https://doi.org/10.1121/1.381704>
- Dinse H.R., Godde B., Hilger T., Reuter G., Cords S.M., Lenarz T., Von Seelen W. Optical imaging of cat auditory cortex cochleotopic selectivity evoked by acute electrical stimulation of a multi-channel cochlear implant. *Eur. J. Neurosci.* 1997. V. 9. P. 113–119.
- Dong C., Qin L., Liu Y., Zhang X., Sato, Y. (2011). Neural responses in the primary auditory cortex of freely behaving cats while discriminating fast and slow click-trains. *PLoS One*, 2011. V. 6 (10). e25895.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025895>
- Eggermont J.J. Rate and synchronization measures of periodicity coding in cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 1991. V. 56. P. 153–167.
- Eggermont J.J. Stimulus induced and spontaneous rhythmic firing of single units in cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 1992. V. 61 (1–2). P. 1–11.  
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(92\)90029m](https://doi.org/10.1016/0378-5955(92)90029m)
- Eggermont J.J. Temporal modulation transfer functions for AM and FM stimuli in cat auditory cortex. Effects of carrier type, modulating waveform and intensity. *Hear. Res.* 1994. V. 74 (1–2). P. 51–66.  
[https://doi.org/10.1016/0378-5955\(94\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0378-5955(94)90175-9)
- Eggermont J.J. Representation of spectral and temporal sound features in three cortical fields of the cat. Similarities outweigh differences. *J. Neurophysiol.* 1998. V. 80 (5). P. 2743–2764.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1998.80.5.2743>
- Eggermont J.J. Neural correlates of gap detection in three auditory cortical fields in the cat. *J. Neurophysiol.* 1999. V. 81. P. 2570–2581.
- Eggermont J.J. Neural responses in primary auditory cortex mimic psychophysical, across-frequency-channel, gap-detection thresholds. *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. P. 1453–1463.
- Eggermont J.J. Temporal modulation transfer functions in cat primary auditory cortex: separating stimulus effects from neural mechanisms. *J. Neurophysiol.* 2002. V. 87. P. 305–321.
- Eggermont J.J. Context dependence of spectro-temporal receptive fields with implications for neural coding. *Hear. Res.* 2011. V. 271. P. 123–132.
- Eggermont J.J., Komiya H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear. Res.* 2000. V. 142. P. 89–101.
- Eisenman L Neural encoding of sound location: an electrophysiological study in auditory cortex (AI) of the cat using free field stimuli. *Brain Res.* 1974. V. 75. P. 203–214.
- Evans E., Whitfield I. Classification of unit responses in the auditory cortex of the unanaesthetized and unrestrained cat. *J. Physiol.* 1964. V. 171. P. 476–793.
- Fallon J.B., Shepherd R.K., Irvine D.R.F. Effects of chronic cochlear electrical stimulation after an extended period of profound deafness on primary auditory cortex organization in cats. *Europ. J. Neurosci.* 2013. V. 39 (5). P. 811–820.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.12445>
- Fallon J.B., Shepherd R.K., Nayagam D.A.X., Wise A.K., Heffer L.F., Landry T.G., Irvine D.R.F. Effects of deafness and cochlear implant use on temporal response characteristics in cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 2014. V. 315. P. 1–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2014.06.001>
- Fishbach A., Nelken I., Yeshurun Y. Auditory edge detection: a neural model for physiological and psychoacoustical responses to amplitude transients. *J. Neurophysiol.* 2001. V. 85. P. 2303–2323.
- Gerstein G.L., Kiang N.Y. Responses of single units in the auditory cortex. *Experimental Neurology.* 1964. V. 10 (1). P. 1–18.  
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(64\)90083-4](https://doi.org/10.1016/0014-4886(64)90083-4)
- Goldstein M.H., Hall II J.L., Butterfield B.O. Single unit activity in the primary auditory cortex of unanesthetized cats. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1968. V. 43. P. 444–455.
- Gehr D.D., Komiya H., Eggermont J.J. Neuronal responses in cat primary auditory cortex to natural and altered species-specific calls. *Hear. Res.* 2000. V. 150. P. 27–42.
- Gourevitch B., Eggermont J.J. Spatial representation of neural responses to natural and altered conspecific vocalizations in cat auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2007. V. 97. P. 144–158.
- Gourévitch B., Eggermont J.J. Spectrotemporal sound density dependent long-term adaptation in cat primary auditory cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2008. V. 27. P. 3310–3321.
- Gourévitch B., Noreña A., Shaw G., Eggermont J.J. Spectrotemporal receptive fields in anesthetized cat primary auditory cortex are context dependent. *Cerebral Cortex* 2009. V. 19 (6). P. 1448–1461.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhn184>
- Hall J.L., Goldstein M.H. Representation of binaural stimuli by single units in primary auditory cortex of unanesthetized cats. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1968. V. 43 (3). P. 456–461.  
<https://doi.org/10.1121/1>
- Hall A.J., Lomber S.G. High-field fMRI reveals tonotopically-organized and core auditory cortex in the cat. *Hear. Res.* 2015. V. 325. P. 1–11.
- Harper N.S., Schoppe O., Willmore B.D., Cui Z., Schnupp J.W., King A.J. Network receptive field modeling reveals extensive integration and multi-feature selectivity in auditory cortical neurons. *PLoS Comput. Biol.* 2016. V. 12. e1005113.
- He J., Hashikawa T., Ojima H., Kinouchi Y. Temporal integration and duration tuning in the dorsal zone of cat auditory cortex. *J. Neurosci.* 1997. V. 17 (7). P. 2615–2625.
- Heil P. Auditory cortical onset responses revisited. I. First-spike timing. *J. Neurophysiol.* 1997. V. 77. P. 2616–2641.
- Heil P., Rajan R., Irvine D.R. Sensitivity of neurons in cat primary auditory cortex to tones and frequency-modulated stimuli. I: Effects of variation of stimulus parameters. *Hear. Res.* 1992. V. 63. P. 108–134.
- Heil P., Rajan R., Irvine D.R. Topographic representation of tone intensity along the isofrequency axis of cat primary auditory cortex. *Hear. Res.* 1994. V. 76. P. 188–202.
- Hind J.E. An electrophysiological determination of tonotopic organization in auditory cortex of cat. *J. Neurophysiol.* 1953. V. 16. P. 473–489.

- Hubel D.H., Henson C.O., Rupert A., Galambos R. Attention units in the auditory cortex. *Science* 1959. V. 129. P. 1279–1280.
- Imaizumi K., Priebe N.J., Sharpee T.O., Cheung S.W., Schreiner C.E. Encoding of temporal information by timing, rate, and place in cat auditory cortex; *PLoS One* 2010. V. 5. e11531.
- Jenkins W.M., Merzenich M.M. Role of cat primary auditory cortex for sound-localization behavior. *J. Neurophysiol.* 1984. V. 52 (5). P. 819–847.
- Imig T.J., Brugge, J.F. Sources and terminations of callosal axons related to binaural and frequency maps in primary auditory cortex of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1978. V. 182 (4). P. 637–660.
- Imig T.J., Reale R.A. Pattern of cortico-cortical connections related to tonotopic maps in cat auditory-cortex. *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 192. P. 293–332.
- Imig T.J., Irons W.A., Samson F.R. Single unit and sound pressure level of selectivity to azimuthal direction noise bursts in cat high-frequency primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1990 V. 63. P. 1448–1466.
- Katsuki Y., Watanabe T., Maruyama N. Activity of auditory neurons in upper levels of brain of cat. *J. Neurophysiol.* 1959. V. 22 (4). P. 343–359.
- Kim S., Manyam S.C., Warren, D.J., Normann R.A. Electrophysiological mapping of cat primary auditory cortex with multielectrode arrays. *Ann. Biomed. Eng.* 2006. V. 34. P. 300–309.  
<https://doi.org/10.1007/s10439-005-9037-9>
- Kok M.A., Stolzberg D., Brown T.A., Lomber S.G. Dissociable influences of primary auditory cortex and the posterior auditory field on neuronal responses in the dorsal zone of auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2015. V. 113 (2). P. 475–486.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00682.2014>
- Kok M.A., Lomber S.G. Origin of the thalamic projection to dorsal auditory cortex in hearing and deafness. *Hear Res.* 2017. V. 343. P. 108–117.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.013>
- Langner G., Dinse H.R., Godde B. A map of periodicity orthogonal to frequency representation in the cat auditory cortex. *Frontiers in Integrative Neurosci.* 2009. V. 3 Art. 27.  
<https://doi.org/10.3389/neuro.07.027.2009>
- Lee C.C., Imaizumi K., Schreiner C.E., Winer J.A., Concurrent tonotopic processing streams in auditory cortex. *Cereb. Cortex.* 2004a. V. 14. P. 441–451.
- Lee C.C., Schreiner C.E., Imaizumi K., Winer J.A., Tonotopic and heterotopic projection systems in physiologically defined auditory cortex. *Neuroscience.* 2004b. V. 128. P. 871–887.
- Lee C.C., Winer J.A., Connections of cat auditory cortex: I. Thalamocortical system. *J. Comp. Neurol.* 2008. V. 507. P. 1879–1900.
- Lee C.C., Winer J.A. Convergence of thalamic and cortical pathways in cat auditory cortex. *Hear. Res.* 2011. V. 274. P. 85–94.
- Lu T., Wang X. Temporal discharge patterns evoked by rapid sequences of wide- and narrowband clicks in the primary auditory cortex of cat. *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. P. 236–246.
- Luo F., Wang Q., Kashani A., Yan J. Corticofugal modulation of initial sound processing in the brain. *J. Neurosci.* 2008. V. 28 (45). 11615–11621.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3972-08.2008>
- Ma H., Qin L., Dong C., Zhong R., Sato Y. Comparison of neural responses to cat meows and human vowels in the anterior and posterior auditory field of awake cats. *PLoS One* 2013. V. 8 (1). e52942.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0052942>
- Mendelson J.R., Cynader M.S. Sensitivity of cat primary auditory cortex (AI) neurons to the direction and rate of frequency modulation. *Brain Res.* 1985. V. 327 (1–2). P. 331–335.
- Mendelson J.R., Grasse K.L. A comparison of monaural and binaural responses to frequency modulated (FM) sweeps in cat primary auditory cortex. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 91. P. 435–454.
- Merzenich M.M., Knight P.L., Roth G.L. Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *J. Neurophysiol.* V. 38. 1975. P. 231–249.
- Mickey B.J., Middlebrooks J.C. Responses of auditory cortical neurons to pairs of sounds: correlates of fusion and localization. *J. Neurophysiol.* V. 86. P. 1333–1350.
- Mickey B.J., Middlebrooks J.C. Representation of auditory space by cortical neurons in awake cats. *Neuroscience.* 2003. V. 23. P. 8649–8663.
- Mickey B.J., Middlebrooks J.C. Sensitivity of auditory cortical neurons to the locations of leading and lagging sounds. *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94 (2). P. 979–989.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00580.2004>
- Middlebrooks J.C., Dykes R.W., Merzenich M.M., Binaural response-specific bands in primary auditory cortex (AI) of the cat: topographic organization orthogonal to isofrequency contours. *Brain Res.* 1980. V. 181. P. 31–48.
- Miller L.M., Escabí M.A., Read H.L., Schreiner C.E. Functional convergence of response properties in the auditory thalamocortical system. *Neuron.* 2001. V. 32. P. 151–160.
- Moshitch D., Las L., Ulanovsky N., Bar-Yosef O., Nelken I. Responses of neurons in primary auditory cortex (AI) to pure tones in the halothane-anesthetized cat. *J. Neurophysiol.* V. 95. P. 3756–3769.
- Moshitch D., Nelken I. The representation of interaural time differences in high-frequency auditory cortex. *Cerebral Cortex.* 2014. V. 26 (2). P. 656–668.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhu230>
- Nakamoto K.T., Zhang J., Kitzes L.M. Temporal nonlinearity during recovery from sequential inhibition by neurons in the cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2006. V. 95. P. 1897–1907.
- Nelken I., Prut Y., Vaadia E., Abeles M. In search of the best stimulus: An optimization procedure for finding efficient stimuli in the cat auditory cortex. *Hear. Res.* 1994. V. 72. P. 237–253.
- Nelken I., Rotman Y., Yosef O.B. Responses of auditory-cortex neurons to structural features of natural sounds. *Nature* 1999. V. 397 (6715). P. 154–157.  
<https://doi.org/10.1038/16456>
- Norena A.J., Gourevitch B., Pienkowsky M., Shaw G., Eggermont J.J. Increasing spectrotemporal sound density reveals an octave-based organization in cat primary auditory cortex. *J. Neurosci.* 2008. V. 28 (36). P. 8885–

8896.  
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.2693-08.2008>
- Osanai H., Tateno T. Neural response differences in the rat primary auditory cortex under anesthesia with ketamine versus the mixture of medetomidine, midazolam and butorphanol. *Hear. Res.* 2016. V. 339. P. 69–79.
- Phillips D.P. Factors shaping the response latencies of neurons in the cat's auditory cortex. *Behav. Brain Res.* 1998. V. 93. P. 33–41.
- Phillips D.P., Cynader M.S. Some neural mechanisms in the cat's auditory cortex underlying sensitivity to combined tone and wide-spectrum noise stimuli. *Hear. Res.* 1985. V. 18. P. 87–102.
- Phillips D.P., Irvine D.R. Responses of single neurons in physiologically defined primary auditory cortex (AI) of the cat: frequency tuning and responses to intensity. *J. Neurophysiol.* 1981a. V. 45. P. 48–58.
- Phillips D.P., Irvine D.R. Responses of single neurons in physiologically defined area AI of cat cerebral cortex: sensitivity to interaural intensity differences. *Hear. Res.* 1981b. V. 4. P. 299–307.
- Phillips D.P., Hall S.E. Responses of single neurons in cat auditory cortex to time-varying stimuli: linear amplitude modulations. *Exp. Brain Res.* 1987. V. 67 (3). P. 479–492.
- Phillips D.P., Hall S.E. Response timing constraints on the cortical representation of sound time structure. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1990. V. 88 (3). P. 1403–1411.
- Phillips D.P., Orman S.S., Musicant A.D., Wilson G.F. Neurons in the cat's primary auditory cortex distinguished by their responses to tones and wide-spectrum noise. *Hear. Res.* 1985. V. 18 (1). P. 73–86.
- Phillips D.P., Semple M.N., Calford M.B., Kitzes L.M. Level-dependent representation of stimulus frequency in cat primary auditory cortex. *Exp. Brain Res.* 1994. V. 102. P. 210–226.
- Phillips D.P., Taylor T.L., Hall S.E., Carr M.M., Mossop J.E. Detection of silent intervals between noises activating different perceptual channels: Some properties of "central" auditory gap detection. *J. Acoust. Soc. Amer.* 1997. V. 101 (6) P. 3694–3705.  
<https://doi.org/10.1121/1.419376>
- Pienkowski M., Shaw G., Eggermont J.J. Wiener-Volterra characterization of neurons in primary auditory cortex using Poisson-distributed impulse train inputs. *J. Neurophysiol.* 2009. V. 101. P. 3031–3041.
- Pienkowski M., Eggermont J.J. Sound frequency representation in primary auditory cortex is level tolerant for moderately loud, complex sounds. *J. Neurophysiol.* 2011. V. 106. P. 1016–1027.
- Poirier P., Jiang H., Lepore F., Guillemot J.-P. Positional, directional and speed selectivities in the primary auditory cortex of the cat. *Hear. Res.* 1997. 113 (1–2). P. 1–13.  
[https://doi.org/10.1016/s0378-5955\(97\)00126-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5955(97)00126-3)
- Qin L., Kitama T., Chimoto S., Sakayori S., Sato Y. Time course of tonal frequency-response-area of primary auditory cortex neurons in alert cats. *Neuroscience Research*, 2003. V. 46 (2). P. 145–152.  
[https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(03\)00034-8](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(03)00034-8)
- Qin L., Sakai M., Chimoto S., Sato Y. (2004a). Interaction of excitatory and inhibitory frequency-receptive fields in determining fundamental frequency sensitivity of primary auditory cortex neurons in awake cats. *Cerebral Cortex*. 2004a. 15 (9). P. 1371–1383.  
<https://doi.org/10.1093/cercor/bhi019>
- Qin L., Chimoto S., Sakai M., Sato Y. (2004b). Spectral-shape preference of primary auditory cortex neurons in awake cats. *Brain Research*. 2004b. V. 1024(1–2). P. 167–175.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.061>
- Qin L., Chimoto S., Sakai M., Wang J., Sato Y. (2007). Comparison between offset and onset responses of primary auditory cortex ON-OFF neurons in awake cats. *J. Neurophysiol.* 97. P. 3421–3431.
- Qin L., Wang J., Sato Y. Heterogeneous neuronal responses to frequency modulated tones in the primary auditory cortex of awake cats. *J. Neurophysiol.* 2008a. V. 100. P. 1622–1634.
- Qin L., Wang J., Sato Y. Representations of cat meows and human vowels in the primary auditory cortex of awake cats. *J. Neurophysiol.* 2008b. V. 99. P. 2305–2319.
- Qin L., Liu Y., Wang J., Li S., Sato Y. Neural and behavioral discrimination of sound duration by cats. *J. Neurosci.* 2009. V. 29 (50). P. 15650–15659.
- Rajan R., Aitkin L.M., Irvine D.R. Azimuthal sensitivity of neurons in primary auditory cortex of cats. II. Organization along frequency-band strips. *J. Neurophysiol.* 1990. V. 64 (3). P. 888–902.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.3.888>
- Rajan R., Irvine D.R., Wise L.Z., Heil P. Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J. Comp. Neurol.* 1993. V. 338. P. 17–49.
- Read H.L., Miller L.M., Schreiner C.E., Winer J.A. Two thalamic pathways to primary auditory cortex. *Neuroscience* 2008. V. 152. P. 151–159.
- Reale R.A., Imig T.J. Tonotopic organization in auditory cortex of the cat. *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 192. P. 265–291.
- Reale R.A., Brugge J.F. Directional sensitivity of neurons in the primary auditory (AI) cortex of the cat to successive sounds ordered in time and space. *J. Neurophysiol.* 2000. V. 84. P. 435–450.
- de Ribaupierre F., Goldstein M.H., Yeni-Komshian, G. Intracellular study of the cat's primary auditory cortex. *Brain Research*. 1972. V. 48. P. 185–204.  
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90178-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90178-3)
- De Ribaupierre F., Goldstein M.H., Yeni-Komshian G. Cortical coding of repetitive acoustical pulses. *Brain Research*. 1972. V. 48. P. 205–225.
- Rouiller E.M., Simm G.M., Villa A.E.P., De Ribaupierre Y., De Ribaupierre F., Auditory corticocortical interconnections in the cat – evidence for parallel and hierarchical arrangement of the auditory cortical areas. *Exp. Brain Res.* 1991. V. 86. P. 483–505.
- Sakai M., Chimoto S., Qin L., Sato Y. Differential representation of spectral and temporal information by primary auditory cortex neurons in awake cats: Relevance to auditory scene analysis. *Brain Res.* 2009. V. 1265. P. 80–92.
- Schreiner C.E., Mendelson J.R., Sulter M.L. Functional topography of cat primary auditory cortex: representa-

- tion of tone intensity. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 7. P. 105–127.
- Schreiner C.E., Calhoun B.M. Spectral envelope coding in cat primary auditory cortex: Properties of ripple transfer functions. *Auditory Neuroscience.* 1994. V. 1 (1). P. 39–61.
- Schreiner C.E. Spatial distribution of responses to simple and complex sounds in the primary auditory cortex. *Audiol. Neurootol.* 1998. V. 3. P. 104–122.
- Schreiner C.E., Mendelson J.R. Functional topography of cat primary auditory cortex: distribution of integrated excitation. *J. Neurophysiol.* 1990. V. 64. P. 1442–1459.
- Schreiner C.E., Mendelson J., Raggio M.W., Brosch M., Krueger K. Temporal processing in cat primary auditory cortex. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1997. V. 532. P. 54–60.
- Schreiner C.E., Read H.L., Sutter M.L. Modular organization of frequency integration in primary auditory cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000. V. 23. P. 501–529.
- Schreiner C.E., Sutter M.L. Topography of excitatory bandwidth in cat primary auditory cortex: single-neuron versus multiple-neuron recordings. *J. Neurophysiol.* 1992. V. 68. P. 1487–1502.
- Schreiner C.E., Urbas J.V. Representation of amplitude modulation in the auditory cortex of the cat: comparison between cortical fields. *Hear. Res.* 1988. V. 32. P. 49–64.
- Seki S., Eggermont J.J., Changes in cat primary auditory cortex after minor-to-moderate pure-tone induced hearing loss. *Hear. Res.* 2002. V. 173. P. 172–186.
- Serkov F.N. Neuronal and synaptic mechanisms of cortical inhibition. *Neirofiziologiya.* 1985. V. 16 (3). P. 313–319 (in Russian).  
<https://doi.org/10.1007/bf01065384>
- Serkov F.N., Storozhuk V.M. Responses of neurons in the auditory cortex to sound stimuli. *Neirofiziologiya.* 1969. V. 1 (2). P. 113–120 (in Russian).
- Serkov F.N., Yanovskii E.S. Postsynaptic potentials of neurons of the cat auditory cortex. *Neurophysiology* 1971. V. 3. P. 251–259.  
<https://doi.org/10.1007/BF01065273>
- Serkov F.N., Yanovskii E.Sh., Tal'nov A.N. Effect of pentobarbital, chloralose, and urethane on inhibitory postsynaptic potentials of cortical neurons. *Neirofiziologiya.* 1974. V. 5 (4). P. 339–346 (in Russian).
- Sil'kis I.G., Rapoport S.Sh. Plastic reorganizations of the receptive fields of neurons of the auditory cortex and the medial geniculate body induced by microstimulation of the auditory cortex. *Neurosci Behav Physiol.* 1995. V. 25 (4) P. 322–339.  
<https://doi.org/10.1007/BF02360045>. PMID: 8570040
- Sovijarvi A.R.A., Sainio K. Neuroleptanalgesia and the function of the auditory cortex in the cat. *Anesthesiology.* 1972. V. 37. P. 406–412.
- Sovijarvi A.R.A. Detection of natural complex sounds by cells in the primary auditory cortex of the cat. *Acta Physiol. Scand.* 1975. V. 93. P. 318–335.
- Stumpf E., Toronchuk J.M., Cynader M.S. Neurons in cat primary auditory cortex sensitive to correlates of auditory motion in three dimensional space. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 88. P. 158–168.
- Suga N., Tsuzuki K. Inhibition and level-tolerant frequency tuning in the auditory cortex of the mustached bat. *J. Neurophysiol.* 1985. V. 53. P. 1109–1145.
- Sutter M.L., Schreiner C.E. Physiology and topography of neurons with multi-peaked tuning curves in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1991. V. 65. P. 1207–1226.
- Sutter M.L., Schreiner C.E. Topography of intensity tuning in cat primary auditory cortex: single-neuron versus multiple-neuron recordings. *J. Neurophysiol.* 1995. V. 73. P. 190–204.
- Sutter M.L., Schreiner C.E., McLean M., O'Connor K.N., Loftus, W.C. Organization of inhibitory frequency receptive fields in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 1999. V. 82 (5). P. 2358–2371.  
<https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.5.2358>
- Tan A.Y., Atencio C.A., Polley D.B., Merzenich M.M., Schreiner C.E., Unbalanced synaptic inhibition can create intensity-tuned auditory cortex neurons. *Neurosci.* 2007. V. 146. P. 449–462.
- Toronchuk J.M., Stumpf E., Cynader M.S. Auditory cortex neurons sensitive to correlates of auditory motion: underlying mechanisms. *Exp. Brain Res.* 1992. V. 88 (1). P. 169–180.
- Volkov I.O., Dembnovetskii O.F. Receptive fields of auditory cortical neurons in the cat. *Neurophysiology.* 1982. V. 13 (5). P. 328–333 (in Russian).
- Volkov I.O., Galazyuk A.V. Responses of auditory cortex neurons in unanesthetized cats to best-frequency tones. *Neurophysiology.* 1986. V. 17 (4). P. 360–367.  
<https://doi.org/10.1007/bf01052348>
- Volkov I.O., Galazyuk A.V. Formation of spike response to sound tones in cat auditory cortex neurons: Interaction of excitatory and inhibitory effects. *Neurosci.* 1991. V. 43 (2–3). P. 307–321.
- Volkov I.O., Galazyuk A.V. Peculiarities of inhibition in cat auditory cortex neurons evoked by tonal stimuli of various durations. *Exp Brain Res.* 1992. V. 91 (1). P. 115–120.  
<https://doi.org/10.1007/bf00230019>
- Watanabe T., Katsuki Y. Response patterns of single auditory neurons of the cat to species-specific vocalization. *Japan. J. Physiol.* 1974. V. 24 (2). P. 135–155.  
[doi.org/10.2170/jjphysiol.24.135](https://doi.org/10.2170/jjphysiol.24.135)
- Wang X., Kadia S.C. Differential representation of species-specific primate vocalizations in the auditory cortices of marmoset and cat. *J. Neurophysiol.* 2001. V. 86. P. 2616–2620.
- Wang X., Lu T., Bendor D., Bartlett E. Neural coding of temporal information in auditory thalamus and cortex. *Neurosci.* 2008. V. 154 (1). P. 294–303.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.03.065>
- Wang J., Qin L., Chimoto S., Tazunoki S., Sato Y. Response characteristics of primary auditory cortex neurons underlying perceptual asymmetry of ramped and damped sounds. *Neurosci.* 2014. V. 256. P. 309–321.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.10.042>
- Winer J.A. Decoding the auditory corticofugal systems. *Hear. Res.* 2006. V. 207. P. 1–9.
- Winer J.A., Diamond I.T., Raczkowski D. Subdivisions of the auditory cortex of the cat: the retrograde transport of horseradish peroxidase to the medial geniculate body

- and posterior thalamic nuclei. *J. Comp. Neurol.* 1977. V. 176. P. 387–418.
- Winer J.A., Lee C.C. The distributed auditory cortex. *Hear. Res.* 2007. V. 229(1–2). P. 3–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2007.01.017>
- Woody C.D., Zotova E., Gruen E. Multiple representations of information in the primary auditory cortex of cats. *Brain Res.* 2000. V. 868 (1). P. 56–65.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02276-9](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02276-9)
- Yuan K., Shih J.Y., Winer J.A., Schreiner C.E. Functional networks of parvalbumin-immunoreactive neurons in cat auditory cortex. *J. Neurosci.* 2011. 31 (37). P. 13333–13342.  
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.1000-11.2011>
- Zhang J., Nakamoto K.T., Kitzes L.M. Modulation of level response areas and stimulus selectivity of neurons in cat primary auditory cortex. *J. Neurophysiol.* 2005. V. 94 (4). P. 2263–2274.  
<https://doi.org/10.1152/jn.01207.2004>
- Zhang J., Nakamoto K.T., Kitzes L.M. Responses of neurons in the cat primary auditory cortex to sequential sounds. *Neurosci.* 2009. V. 161. P. 578–588.
- Zhang X., Qin L., Liu Y., Dong C., Sato Y. Cat's behavioral sensitivity and cortical spatiotemporal responses to the sweep direction of frequency-modulated tones. *Behav. Brain Res.* 2011. V. 217. P. 315–325.
- Zhang X., Yang P., Dong C., Sato Y., Qin L. Correlation between neural discharges in cat primary auditory cortex and tone-detection behaviors. *Behav. Brain Res.* 2012. V. 232 (1) P. 114–123.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.03.025>
- Zotova E., Woody C.D., Gruen E. Multiple representations of information in the primary auditory cortex of cats: II. Stability and electrical microstimulation at coronal-pericruciate cortex of cat with change in early (<32 ms) components of activity after conditioning classical conditioning of different facial movements. *Brain Res.* 2000. V. 868. P. 66–78.
- Zurita P., Villa A.E., de Ribaupierre Y., de Ribaupierre F., Rouiller E.M. Changes of single unit activity in the cat's auditory thalamus and cortex associated to different anesthetic conditions. *Neurosci. Res.* 1994. V. 19. P. 303–316.