

---

---

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

---

---

**ВРЕМЕННАЯ ШКАЛА АДАПТАЦИИ ПРИ ОБРАБОТКЕ  
ЗВУКОВЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ НЕЙРОНАМИ ПЕРВИЧНОЙ  
СЛУХОВОЙ КОРЫ БОДРСТВУЮЩИХ МЫШЕЙ (*MUS MUSCULUS*)**

© 2024 г. М. А. Егорова<sup>1,\*</sup>, А. Г. Акимов<sup>1</sup>, Г. Д. Хорунжий<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН  
Санкт-Петербург, Россия  
\*E-mail: ema6913@yandex.ru*

Поступила в редакцию 20.10.2023 г.

После доработки 29.11.2023 г.

Принята к публикации 30.11.2023 г.

Впервые исследовали постстимульную слуховую адаптацию нейронов первичных полей слуховой коры у бодрствующих домашних мышей к звуковым последовательностям, образованным четырьмя 100-миллисекундными тональными сигналами, частота которых соответствовала характеристической частоте нейрона, интервал между тональными составляющими одной последовательности был одинаков, а в разных последовательностях варьировал от 0 до 2000 мс. Анализ полученных результатов продемонстрировал эффект адаптации в ответах подавляющего большинства исследованных нейронов, выражавшийся в отсутствие активности или значительном снижении активности, вызванной следующими за первым компонентами серии звуков, при межстимульных интервалах 0–500 мс. Количественная оценка проявления адаптации в зависимости от величины межстимульных интервалов в последовательности тонов по всей популяции исследуемых нейронов выявила сходство временных шкал адаптации бодрствующих и наркотизированных мышей.

*Ключевые слова:* слух, первичная слуховая кора, бодрствующие мыши, стимул-специфическая слуховая адаптация, одиночные нейроны

**DOI:** 10.31857/S0869813924020016, **EDN:** DKEXFV

## ВВЕДЕНИЕ

Первое описание явления адаптации в слуховой системе выполнено Adrian почти 100 лет назад [1]. В контексте нейрофизиологии слуха адаптацию принято рассматривать как свойство слуховых нейронов, которое в классическом понимании проявляется в уменьшении нейронального ответа или частоты разрядов при повторяющейся стимуляции идентичными звуками [2]. Несмотря на то, что физиологические исследования адаптации проводятся на протяжении более чем восьми десятилетий, известные на сегодняшний день сведения о ее нейрофизиологических механизмах и функциональной значимости не позволяют дать их систематическое и непротиворечивое описание. Одной из важнейших задач остается изучение роли слуховой адаптации в обработке звуковых последовательностей. Результаты нейрофизиологических исследований постстимульной адаптации, выполненных ранее [3–5], указывают на ее вовлеченность как в разделение, так и в связывание во времени слуховых событий [3–5]. Это

может относиться к анализу временных интервалов между звуковыми событиями, имеющими значение для восприятия речи у человека и видоспецифических вокализаций у животных. Известно, что восприятие временного контекста сигналов (группирование и разделение последовательных звуковых компонентов) облегчает их понимание и развитие специфических поведенческих ответов [6–9]. Исследование роли адаптации в группировании и разделении звуковых событий одиночными слуховыми нейронами было начато относительно недавно [10–16]. Для решения этой проблемы принципиальным представляется выполнение временного шкалирования нейрональной адаптации на различных иерархических уровнях слуховой системы – от ствола мозга до слуховой области коры включительно. Такие исследования выполнены нами на нейронах центрального ядра заднего холма среднего мозга [17–19] и первичных полей слуховой коры [20] наркотизированных мышей. Полученные данные показали, что нейрональная слуховая адаптация участвует во временном кодировании последовательностей акустических коммуникационных сигналов, т.е. в группировании звуковых последовательностей в единое слуховое событие и разделении их во времени [17, 20]. Обнаруженные нами различия во временных параметрах адаптации нейронов слухового центра среднего мозга и слуховой коры наркотизированных животных обосновали необходимость сравнения временных окон адаптации у наркотизированных и бодрствующих мышей. Особую актуальность приобрело изучение реакций корковых нейронов на последовательности звуков у бодрствующих животных в связи с показанным преимущественным влиянием анестезии на механизмы временной обработки звуков в слуховой коре [21, 22].

В настоящей работе впервые представлены данные о временных характеристиках постстимульной адаптации одиночных нейронов первичной слуховой области коры бодрствующей домово́й мыши (*Mus musculus*) при обработке моделей коммуникационного сигнала мышей – крика дискомфорта мышат.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе внеклеточно регистрировали импульсную активность одиночных нейронов первичного (A1) и переднего (AAF) полей слуховой коры у 13 домовых мышей *Mus musculus*, самок гибридов F1 линий СВА и С57BL/6 в возрасте 8–15 недель, находящихся в состоянии бодрствования. Для хирургического открытия доступа к слуховой области коры левого полушария перед началом операции животное наркотизировали внутривенной инъекцией смеси кетамина (кетавет, 35 мг/кг) и ксилазина (ромпун, 0.1 мг/кг). Мышь находилась в условиях поверхностной анестезии примерно 20–30 мин, в течение которых выполняли трепанацию черепа. Для жесткого крепления животного в головодержателе к фронтальным костям черепа прикрепляли металлический брусок длиной 1.5 см с помощью циано-акрилатного клея (UHU GmbH) и зубного цемента (Technovit 3040). Фиксацию головы в головодержателе всегда осуществляли таким образом, чтобы обеспечить горизонтальное расположение дорсальной поверхности мозга. Над областью мозга, соответствующей локализации слуховой коры левого полушария, удаляли кожу и мышцы и высверливали отверстие в теменной кости черепа. Твердую мозговую оболочку оставляли сохранной. На поверхность мозга наносили небольшое количество теплого силикона (несколько капель).

Мышь располагалась в узком цилиндре, ограничивающем движения животного. Он был изготовлен из пластиковой трубки длиной 11 см с внутренним диаметром 2 см. Изнутри цилиндр был выстлан мягкой тканью. Эксперименты начинали спустя час после введения наркоза, когда животное начинало активно двигать хвостом. Наступление бодрствующего состояния определяли также по повышению частоты спонтанной импульсации нейронов. Продолжительность экспериментов составляла 5–6 ч. По

окончании эксперимента на поверхность мозга наносили левомеколь и животное использовали в эксперименте повторно на следующий день.

В качестве стимулов использовали серии звуков, состоящие из четырех 100-миллисекундных тональных сигналов, включая время нарастания и спада по 5 мс. Частота тональных компонентов соответствовала характеристической частоте данного нейрона, а их уровень составлял 40 дБ над порогом ответа нейрона, будучи подобран таким образом, чтобы вызвать оптимальный ответ большинства нейронов слуховой коры [23]. Интервал между тональными компонентами одной серии был одинаков, а в различных сериях варьировал от 0 до 2000 мс. Ответы нейронов на тональные последовательности регистрировали при межстимульных интервалах, равных 0, 2, 4, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 700, 1000, 1500 и 2000 мс. Каждую серию предъявляли 20 раз с интервалом в 2 с. Подбор параметров серий стимулов и межстимульных интервалов был произведен с учетом результатов психофизического исследования взаимосвязи звукоизлучения и восприятия последовательностей коммуникационного сигнала мышей – крика дискомфорта мышат [9, 24]. В этих работах показано, что в естественных условиях мышата излучают крик дискомфорта преимущественно в виде серий из двух – пяти стимулов с межстимульными интервалами 100–400 мс, при этом мышаматери воспринимают естественный крик и его модели как значимые, если они следуют сериями из четырех сигналов с интервалами 100–400 мс.

Генерация серий звуковых сигналов осуществлялась при помощи цифро-аналогового преобразования D/A конвертером платы TMS320C30, встроенной в PC (тактовая частота 200 кГц, разрешение по амплитуде 16 бит, программа TMS2016, Германия). После усиления (усилитель Amphyton 25U-002C; PO Lorta) сигналы поступали на звукоизлучатель Sonotrack (Metris, Голландия). Неравномерность частотной характеристики излучателя составляла  $\pm 5$  дБ в диапазоне частот 3–65 кГц. Излучатель был расположен контралатерально стороне регистрации импульсной активности на уровне головы животного, на расстоянии 60 см под углом 45° справа относительно средне-сагиттальной плоскости. Уровни звукового давления сигналов (УЗД, дБ над 20 мкПа) измеряли в точке расположения ушной раковины животного с помощью системы Брюль & Кьер: 6.5 мм микрофона 4135, предусилителя 2633 и измерительного усилителя 2606. При максимальных значениях используемых сигналов (105 дБ УЗД) уровень основной частоты по крайней мере на 35 дБ (а, как правило, более чем на 50 дБ) превышал уровень продуктов искажений. Контроль частотных характеристик сигналов осуществлялся с помощью программы спектрального анализа акустических сигналов “Waterfall” и интерфейсной системы CED1401plus либо ЦАП-АЦП системой Ronald UA-55 Quad-Capture, программа «Cool Edit Pro 2.0».

Парные вольфрамовые изолированные лаком микроэлектроды с сопротивлением кончиков 2–3 МОм и расстоянием между ними 125 мкм (World precision instruments Inc., WPI, США) вводили ортогонально поверхности мозга в каудальную часть височной коры левого полушария, соответствующую расположению слуховой коры мыши [25]. Индифферентный вольфрамовый электрод жестко фиксировали на поверхности мозга животного при помощи зубного цемента (Technovit 3040), который наносили на кости черепа. Дифференциальную регистрацию ответов нейронов производили на глубине 300–600 мкм, что соответствовало расположению III–V слоев коры. Ответы нейронов усиливали в 10000 раз (усилитель биопотенциалов DAM80, WPI, Германия, полоса пропускания 0.3–10 кГц) и выводили параллельно на осциллограф (Tectronix 5A14N, США), громкоговоритель и оконный дискриминатор (model 120, WPI, Германия) для дальнейшей регистрации в форме стандартных импульсов и введения в компьютер для «on-line» и «off-line» анализа.

На протяжении эксперимента бодрствующее животное находилось в звукозаглушенной анэноидной камере. Эксперимент начинали с аудиовизуального определения характеристической частоты выделенного нейрона и порога его ответа на тон характе-

ристической частоты. В качестве поисковых стимулов использовали тональные сигналы длительностью 100 мс, временем нарастания и спада по 5 мс.

Для выделения активности одиночных нейронов и «off-line» анализа основных характеристик ответов нейронов (перистимульных гистограмм и величины ответов) импульсную активность нейронов оцифровывали с помощью интерфейса CED1401plus (Loughborough Sound Images Ltd, Великобритания) и записывали на PC (программа Spike2).

Ввиду выраженности у мышей индивидуальных топографических различий в локализации полей слуховой коры для определения их границ выполняли морфологическое картирование локализации первичных и вторичных полей. Оно осуществлялось под визуальным контролем расположения электрода на поверхности коры. Принадлежность нейронов к первичным или вторичным слуховым полям определялась также на основе специфики их импульсной активности, различающейся среди нейронов первичных и вторичных полей у всех исследованных млекопитающих. Основным критерием локализации полей A1 и AAF служило наличие в этих структурах тонопической организации с градиентом частот по rostro-каудальной оси, показанное в работе Stiebler и соавт. [25]. В поле A1 характеристические частоты нейронов убывали в rostro-каудальном направлении, в поле AAF порядок частот инвертировался, т.е. они возрастали в rostro-каудальном направлении.

Измерения производили во всем частотном диапазоне слуховой чувствительности мыши (3–60 кГц) и при уровнях сигнала от пороговых до 50 дБ над порогом ответа нейрона (что соответствует диапазону от 0 до 90 дБ УЗД).

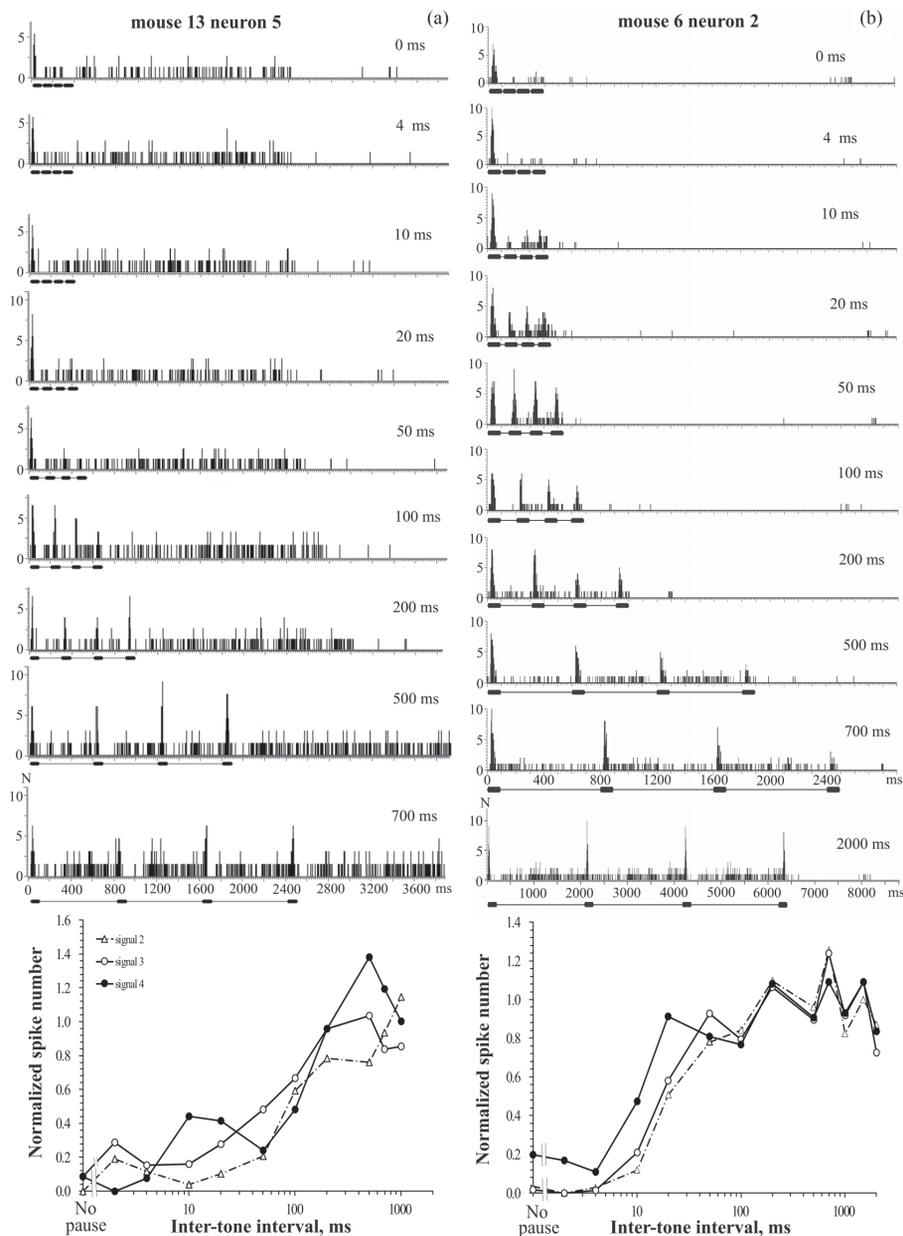
При обработке данных подсчитывали число спайков во временном интервале действия каждого из четырех тональных сигналов, составляющих серию. Оценку временной динамики адаптации выполняли путем построения зависимости числа спайков в ответе нейрона от интервала между сигналами (кривые восстановления ответа). При статистической обработке данных использовали пакет программ Sigma Plot 11.0 (ANOVA on ranks, Dunn's test,  $p < 0.01$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

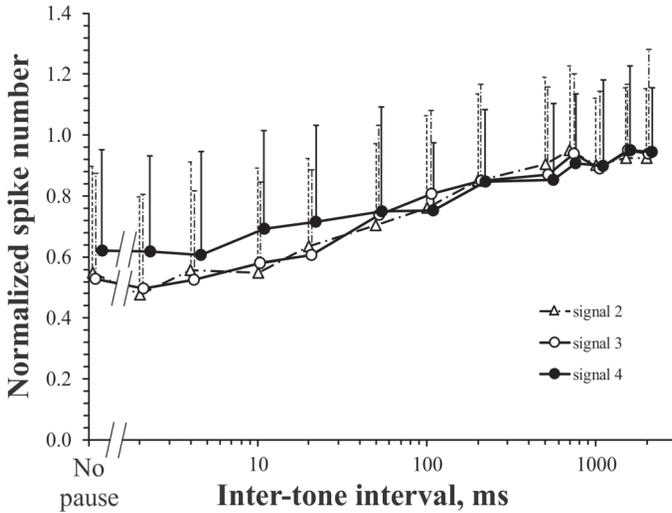
подавляющее большинство исследованных нейронов (80%) отличалось спонтанной активностью, частота которой существенно варьировала у разных нейронов (0.4–50 спайк/с). При предъявлении тональных звуковых стимулов характер спонтанной активности изменялся мало. Спонтанная активность в таком случае накладывалась на активность, вызванную звуковыми сигналами. Выраженная спонтанная импульсация нейронов делала весьма затруднительным точное определение их характеристических частот и порогов ответов. Точность определения характеристических частот не превышала единиц кГц, а точность порогов – 5 дБ. Оценка временных характеристик адаптации была выполнена для 46 нейронов с характеристическими частотами от 4 до 20 кГц. Пороги ответов на сигналы ХЧ располагались в диапазоне 0–50 дБ УЗД. Все исследованные нейроны имели фазный или пачечный паттерны ответа.

Эффект адаптации наблюдали в ответах 39 нейронов первичной слуховой коры из 46. Как правило, он был выражен в отсутствие активности или значительном снижении активности, вызванной следующими за первым компонентами серии звуков при интервалах между ними от 0 до 50 мс (рис. 1). В ответах семи нейронов проявлений адаптации не было. Нормированные функции восстановления от адаптации ответов на 2-й, 3-й и 4-й сигналы в серии возрастали с увеличением межстимульного интервала вплоть до полного восстановления ответа (рис. 1). Однако это возрастание не всегда было монотонным.

У разных нейронов восстановление ответов начиналось при различных межстимульных интервалах (10–50 мс; рис. 1). У большей части из них порог восстановления ответа составлял 20 мс, что продемонстрировано ответами нейрона на рис. 1а.



**Рис. 1.** Примеры активности двух нейронов слуховой коры бодрствующей мыши с различной временной динамикой адаптации (а, б). В верхней части рисунка – перистимульные гистограммы ответов нейронов, вызванных сериями тонов с различными межстимульными интервалами. Значение межстимульного интервала для каждой серии указано цифрами на диаграмме. Число повторения сигналов – 20. Величина бина – 2 мс. Абсцисса – время, мс. Ордината – число спайков, N. Под каждой гистограммой приведена отметка стимула, представляющего собой серию из 4 тонов длительностью 100 мс каждый. В нижней части рисунка – зависимость величины ответа этих же нейронов на 2-й, 3-й и 4-й сигналы серии от межимпульсного интервала (кривые восстановления ответов). Величина ответа нейрона на 2–4-й сигнал серии (число спайков) нормирована относительно его ответа на 1-й сигнал, т. е. равна отношению числа спайков в ответе нейрона на соответствующий сигнал к числу спайков в ответе на 1-й сигнал.

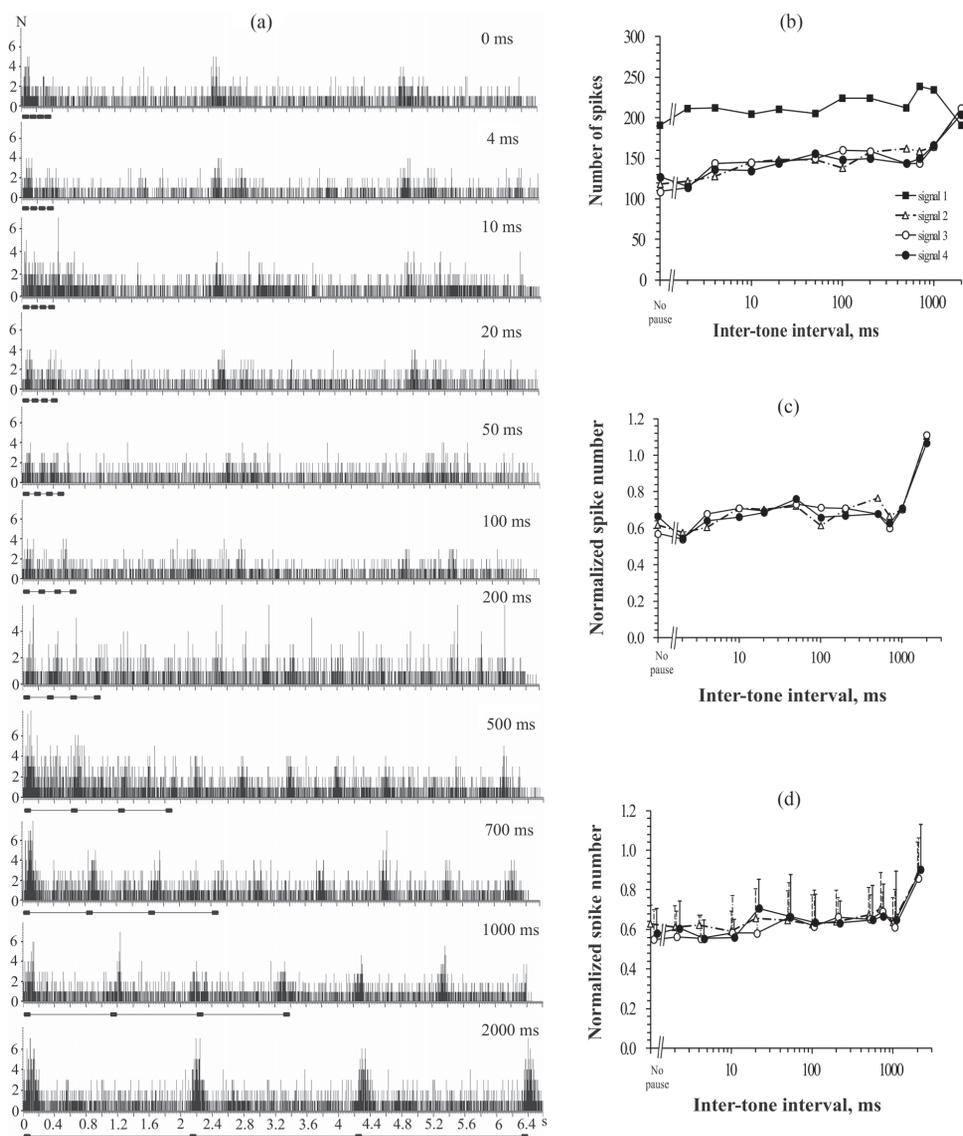


**Рис. 2.** Нормированные функции восстановления ответов на 2-й, 3-й и 4-й сигналы серии, усредненные по 39 нейронам. Указаны стандартные отклонения средних величин ответов нейронов на соответствующие тоны серии. Остальные обозначения – как на рис. 1.

Ответы нейрона, представленного на рис. 1b, на 2–4-й сигналы серии при межстимульных интервалах 0–4 мс были полностью подавлены. Порог восстановления ответа у этого нейрона составлял 10 мс. Полное восстановление ответов этих двух нейронов, когда их величина не отличалась от ответа на первый тон серии (т.е. на нормированных кривых не отличалась от 1), наблюдали при интервалах 200 мс между компонентами тестовой серии. При этом, ввиду возникновения небольшого тонического компонента в ответе нейрона на рис. 1b, на перистимульных гистограммах его ответов это не столь наглядно. В целом, у исследованных нейронов величина межстимульного интервала, при котором было отмечено полное восстановление ответов, составляла от 200 до 500 мс.

Усредненные по всем 39 нейронам кривые восстановления ответа были монотонными (рис. 2). Статистический анализ временной динамики адаптации исследованных нейронов показал, что с высокой степенью вероятности при межстимульных интервалах 0–100 мс их ответ на первый сигнал серии был больше ответов на 2-й, 3-й и 4-й сигналы (ANOVA on ranks, Dunn's test,  $p < 0.01$ ). При возрастании интервала между тональными компонентами до 200 мс уровень значимости различий становился ниже ( $p < 0.05$ ). По достижении межстимульного интервала 500 мс достоверные различия сохранялись только между ответами на первый сигнал в серии, с одной стороны, и третий и четвертый, с другой ( $p < 0.05$ ). Начиная с межстимульного интервала 700 мс, ответы нейронов на все сигналы серии достоверно не различались. Таким образом, во временном интервале от 0 до 200–500 мс наблюдалось явление адаптации активности исследуемых нейронов к повторяющимся сигналам, выражающееся в снижении ответов нейрона на сигналы, следующие за первым сигналом в серии. Между собой ответы на 2-й, 3-й и 4-й сигналы в серии не различались. Однако наблюдалась тенденция к уменьшению глубины адаптации в ответах на четвертый сигнал в серии по сравнению с ответами на второй и третий сигналы при малых межстимульных интервалах (0–20 мс).

Ответы восьми нейронов на звуковые последовательности были зарегистрированы при околопороговых уровнях сигналов (5–10 дБ над порогом ответа; рис. 3). Нейро-



**Рис. 3.** Временная динамика адаптации к сериям сигналов околопороговых уровней. (а) – Перистимульные гистограммы ответов одиночного нейрона, вызванных сериями тонов с различными межстимульными интервалами. Значение межстимульного интервала для каждой серии указано цифрами на диаграмме. Число повторения сигналов – 20. Величина бина – 2 мс. Временное окно анализа данных – 6.4 с. Абсцисса – время, с. Ордината – число спайков, N. Под каждой гистограммой приведена отметка стимула, представляющего собой серию из 4 тонов длительностью 100 мс каждый. (б) – Зависимость числа спайков в ответе одиночного нейрона на 1-й, 2-й, 3-й и 4-й сигналы серии от межстимульного интервала. Абсцисса – время, мс. Ордината – число спайков, N. (с) – Нормированные функции восстановления ответов одиночного нейрона на 2-й, 3-й и 4-й сигналы серии; (д) – Нормированные функции восстановления ответов на 2-й, 3-й и 4-й сигналы серии, усредненные по 8 нейронам. Указаны стандартные отклонения средних величин ответов нейронов на соответствующие тоны серии. Остальные обозначения – как на рис. 1.

ны отличались высокой спонтанной активностью, что нашло отражение в перистимульных гистограммах ответов и в расположении кривых освобождения от адаптации высоко над осью абсцисс, т.е. в малой глубине адаптации. Адаптация была выражена в ответах всех нейронов. Примечательно, что порог восстановления и полное восстановление от адаптации были смещены в область больших межстимульных интервалов – более 1000 мс, что видно как на кривых восстановления от адаптации одиночного нейрона (рис. 3b–c), так и на усредненной кривой (рис. 3d). Статистический анализ показал, что ответ на первый сигнал серии достоверно превышал ответы на 2-й, 3-й и 4-й сигналы при межстимульных интервалах 0–1000 мс (ANOVA on ranks, Dunn's test,  $p < 0.05$ ). При межстимульном интервале 2000 мс ответы полностью восстанавливались от адаптации.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты продемонстрировали эффект адаптации в ответах на звуковые последовательности у подавляющего большинства исследованных нейронов (85%). Возможно, ее проявления нельзя было отследить у оставшихся семи нейронов в силу их высокой и нерегулярной (залповой) спонтанной активности. Опять же по причине высокой спонтанной активности функции восстановления ответа не всегда были монотонны. Спонтанная активность и ответы нейронов на последовательности стимулов носили конкурентный характер: нейрон либо генерировал залп спонтанной активности, либо отвечал на предъявляемый стимул.

Временной диапазон проявления адаптации к серии сигналов на уровне популяции нейронов первичной слуховой коры бодрствующей мыши (до 200–500 мс) соответствовал временному диапазону интервалов (100–400 мс) в серии криков дискомфорта мышат, важному для запуска материнского поведения [9], что мы рассматриваем как доказательство вклада нейрональной адаптации в обработку коммуникационных сигналов.

Как мы указывали ранее [20], выраженность эффекта адаптации практически у всех исследованных нейронов была обусловлена, по-видимому, особенностями разрядов корковых нейронов, имеющих только фазные компоненты ответов (фазные и пачечные разряды). Показанные нами ранее немонотонные функции восстановления ответа от адаптации у трети популяции нейронов слухового центра среднего мозга [17, 18] были непосредственно связаны с наличием поздних компонентов в их ответах (тонические, фазно-тонические, паузные, позднелатентные разряды). При коротких межимпульсных интервалах окончание позднего компонента ответа или off-ответ на предыдущий сигнал у таких нейронов суммировалось с on-ответом на последующий сигнал, маскируя таким образом проявление адаптации.

Полученные в нашей работе временные характеристики адаптации нейронов первичной слуховой коры у бодрствующих мышей демонстрируют сходство с результатами исследований наркотизированных мышей [20]. В отличие от наркотизированных, у бодрствующих мышей наблюдалась лишь тенденция к уменьшению диапазона проявления адаптации до 200 мс. В выполненной ранее работе [26] при сравнении эффектов стимул-специфической адаптации нейронов центрального ядра заднего холма среднего мозга у наркотизированных и бодрствующих мышей различий временных шкал также обнаружено не было. В то же время временной диапазон стимул-специфической адаптации нейронов слуховой коры наркотизированных и бодрствующих крыс различался. У наркотизированных крыс он достигал 100–200 мс [27], у бодрствующих крыс эта величина составляла 50 мс [28, 29].

Временные шкалы адаптации, определенные для нейронов центрального ядра задних холмов и первичной слуховой коры, были различны. У нейронов слухового центра среднего мозга анестезированных мышей восстановление ответа от адаптации

начиналось при межстимульных интервалах 4–50 мс [17, 18]. Восстановление ответа до уровня ответа на первый тон серии мы отмечали, как правило, при интервалах 200–700 мс, причем у 90% нейронов ответ восстанавливался при межстимульных интервалах до 500 мс включительно. Пороги освобождения от адаптации в реакциях корковых нейронов были сдвинуты в область больших межстимульных интервалов и составляли 10–50 мс. В то же время, в среднем, как в популяции нейронов центрального ядра заднего холма, так и в первичной слуховой коре диапазон проявления адаптации составлял 0–500 мс.

Обнаруженная нами вариативность индивидуальных временных шкал адаптации отдельных нейронов может быть принципиальным фактором для формирования оптимальных временных окон при анализе группирования и разделения звуковых событий, важных для восприятия не только биоакустических сигналов у животных, но и речи у человека.

Выполненное впервые в настоящей работе исследование ответов нейронов слуховой коры бодрствующих мышей на серии сигналов околопороговых уровней обнаружило интересный факт отсутствия восстановления от адаптации в широком диапазоне межстимульных интервалов (вплоть до 2000 мс). Иными словами, порог восстановления от адаптации был сдвинут в область больших межстимульных интервалов (1000 мс). При этом сам эффект адаптации был четко выражен и синхронен для 2- – 4-го сигналов в серии. Такой эффект может служить механизмом, направленным на обнаружение тихих звуковых последовательностей путем аккумуляции энергии компонентов последовательностей и восприятия их как единого акустического события. При этом различие компонентов последовательностей ухудшается. Очевидно, что этот феномен может лежать в основе ухудшения разборчивости тихой речи [30, 31]. В зрительной системе аналогичную задачу, по-видимому, выполняет темновая адаптация, при которой пороги обнаружения слабых зрительных стимулов понижаются ценой ухудшения пространственного разрешения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные демонстрируют проявления эффекта постстимульной адаптации в реакциях подавляющего большинства нейронов первичной слуховой коры бодрствующих мышей, вызванных сериями идентичных сигналов, имитирующих последовательности криков дискомфорта мышат. Временная динамика проявления адаптации к серии сигналов на уровне популяции нейронов первичной слуховой коры бодрствующих мышей и мышей в состоянии анестезии единообразна и в целом соответствует временному диапазону интервалов (100–400 мс) в серии криков дискомфорта мышат, важному для запуска оптимального материнского поведения, что является одним из доказательств участия нейрональной адаптации в обработке последовательностей коммуникационных сигналов.

## ВКЛАДЫ АВТОРОВ

М. А. Е. – идея работы, проведение экспериментов, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование рукописи. Г. А. А. – проведение экспериментов, статистический анализ данных. Г. Д. Х. – первичная обработка результатов экспериментов, подготовка иллюстраций и оформление рукописи.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Данная работа финансировалась за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00074, <https://rscf.ru/project/23-25-00074/>. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями и были одобрены Комиссией по биоэтике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН (Протокол № 1-2 от 26.01.2023 г.).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной работы заявляют, что у них нет потенциальных конфликтов интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Adrian ED* (1928) The basis of sensation. New York. W.W. Norton.
2. *Бибиков НГ* (2010) Нейрофизиологические механизмы слуховой адаптации. II. Эффекты последействия. Успехи физиол. наук 41(4): 77–92. [Bibikov NG (2010) Neurophysiological mechanisms of auditory adaptation. II. Aftereffects. *Advanc Physiol Sci* 41(4): 77–92. (In Russ)].
3. *Ulanovsky N, Las L, Farkas D, Nelken I* (2004) Multiple time scales of adaptation in auditory cortex neurons. *J Neurosci* 24(46): 10440–10453.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1905-04.2004>
4. *Malmierca MS, Sanchez-Vives MV, Escera C, Bendixen A* (2014) Neuronal adaptation, novelty detection and regularity encoding in audition. *Front Syst Neurosci* 8: 111.  
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00111>
5. *Valdés-Baizabal C, Carbajal GV, Pérez-González D, Malmierca MS* (2020) Dopamine modulates subcortical responses to surprising sounds. *PLoS Biol* 18(10): e3000744.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000984>
6. *Bregman AS* (1990) Auditory scene analysis. The Perceptual Organization of Sound. Cambridge. MA. MIT Press.
7. *MacDougall-Shackleton SA, Hulse SH, Gentner TQ, White W* (1998) Auditory scene analysis by European starlings (*Sturnus vulgaris*): Perceptual segregation of tone sequences. *J Acoust Soc Am* 103(6): 3581–3587.  
<https://doi.org/10.1121/1.423063>
8. *Kanwal JS, Medvedev AV, Micheyl C* (2003) Neurodynamics for auditory stream segregation: tracking sounds in the mustached bat's natural environment. *Network* 14(3): 413–435.  
[https://doi.org/10.1088/0954-898X\\_14\\_3\\_303](https://doi.org/10.1088/0954-898X_14_3_303)
9. *Gaub S, Ehret G* (2005) Grouping in auditory temporal perception and vocal production is mutually adapted: the case of wriggling calls of mice. *J Comp Physiol A* 191: 1131–1135.  
<https://doi.org/10.1007/s00359-005-0036-y>
10. *Pérez-González D, Malmierca MS, Covey E* (2005) Novelty detector neurons in the mammalian auditory midbrain. *Europ J Neurosci* 22(11): 2879–2885.  
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04472.x>
11. *Pérez-González D, Hernández O, Covey E, Malmierca MS* (2012) GABAA-mediated inhibition modulates stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus. *PLoS One* 7(3): e34297.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034297>
12. *Anderson LA, Malmierca MS* (2012) The effect of auditory cortex deactivation on stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the rat. *Eur J Neurosci* 37(1): 52–62.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.12018>
13. *Malmierca MS, Cristaudo S, Pérez-González D, Covey E* (2009) Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the anesthetized rat. *J Neurosci* 29(17): 5483–5493.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4153-08.2009>
14. *Valdés-Baizabal C, Casado-Román L, Bartlett EL, Malmierca MS* (2021) In vivo whole-cell recordings of stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus. *Hear Res* 399: 107978.  
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2020.107978>
15. *Anderson LA, Christianson GB, Linden JF* (2009) Stimulus-specific adaptation occurs in the auditory thalamus. *J Neurosci* 29(22): 7359–7363.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0793-09.2009>
16. *Antunes FM, Malmierca MS* (2011) Effect of auditory cortex deactivation on stimulus-specific adaptation in the medial geniculate body. *J Neurosci* 31(47): 17306–17316.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1915-11.2011>
17. *Malinina ES, Egorova MA, Khorunzhi GD, Akimov AG* (2016) The time scale of adaptation in tonal sequence processing by the mouse auditory midbrain neurons. *Dokl Biol Sci* 470: 209–213.  
<https://doi.org/10.1134/S001249661605001X>

18. Egorova MA, Malinina ES, Akimov AG, Khorunzhii GD (2018) Adaptation of different types of neurons in the midbrain auditory center to sound pulse sequences. *J Evol Biochem Physiol* 54(6): 482–486.  
<https://doi.org/10.1134/S002209301806008X>
19. Egorova MA, Akimov AG (2020) Specialization of neurons with different response patterns in the mouse *Mus musculus* auditory midbrain and primary auditory cortex during communication call processing. *J Evol Biochem Physiol* 56: 406–414.  
<https://doi.org/10.1134/S0022093020050038>
20. Egorova MA, Khorunzhii GD, Akimov AG (2019) The timescale of adaptation in tonal sequence processing by mouse primary auditory cortical neurons. *J Evol Biochem Physiol* 55: 497–501.  
<https://doi.org/10.1134/S0022093019060085>
21. Joachimsthaler B, Uhlmann M, Miller F, Ehret G, Kurt S (2014) Quantitative analysis of neuronal response properties in primary and higher-order auditory cortical fields of awake house mice (*Mus musculus*). *Eur J Neurosci* 39(6): 904–918.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.12478>
22. Joachimsthaler B, Brugger D, Skodras A, Schwarz C (2015) Spine loss in primary somatosensory cortex during trace eyeblink conditioning. *J Neurosci* 35(9): 3772–3781.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2043-14.2015>
23. Egorova MA (2005) Frequency selectivity of neurons of the primary auditory field (A1) and anterior auditory field (AAF) in the auditory cortex of the house mouse (*Mus musculus*). *J Evol Biochem Physiol* 41: 476–480.  
<https://doi.org/10.1007/s10893-005-0085-4>
24. Ehret G, Riecke S (2002) Mice and humans perceive multiharmonic communication sounds in the same way. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(1): 479–482.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.012361999>
25. Stiebler I, Neulist R, Fichtel I, Ehret G (1997) The auditory cortex of the house mouse: left-right differences, tonotopic organization and quantitative analysis of frequency representation. *J Comp Physiol A* 181: 559–571.  
<https://doi.org/10.1007/s003590050140>
26. Duque D, Malmierca MS (2015) Stimulus-specific adaptation in the inferior colliculus of the mouse: anesthesia and spontaneous activity effects. *Brain Struct Funct* 220: 3385–3398.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-014-0862-1>
27. Nieto-Diego J, Malmierca MS (2016) Topographic distribution of stimulus-specific adaptation across auditory cortical fields in the anesthetized rat. *PLoS Biol* 14(3): e1002397.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002397>
28. Von der Behrens W, Bäuerle P, Kössl M, Gaese BH (2009) Correlating stimulus-specific adaptation of cortical neurons and local field potentials in the awake rat. *J Neurosci* 29(44): 13837–13849.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3475-09.2009>
29. Farley BJ, Quirk MC, Doherty JJ, Christian EP (2010) Stimulus-specific adaptation in auditory cortex is an NMDA-independent process distinct from the sensory novelty encoded by the mismatch negativity. *J Neurosci* 30(49): 16475–16484.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2793-10.2010>
30. Вартанян ИА (1978) Слуховой анализ сложных звуков. Л. Наука. [Vartanyan IA (1978) Auditory analysis of complex sounds. L. Nauka. (In Russ)].
31. Бобошко МЮ (2012) Речевая аудиометрия: учебное пособие. СПб: Изд-во СПбГМУ. [Boboshko MJ (2012) Speech audiometry: textbook. St. Petersburg: Publ House of St. Petersburg State Med Univer. (In Russ)].

## Time Scale of Adaptation at the Tonal Sequence Processing in the Awake Mice Auditory Cortex Neurons

M. A. Egorova<sup>a, \*</sup>, A. G. Akimov<sup>a</sup>, and G. D. Khorunzhii<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

*\*e-mail: ema6913@yandex.ru*

The study was firstly carried out on stimulus-specific adaptation of neurons in the primary and anterior fields of the awake house mice auditory cortex to sound sequences of four

100-ms tonal signals, with frequency of tones corresponding to the neuronal characteristic frequency, and also with the inter-tone interval constant for one sequence and varying from 0 to 2000 ms in different sequences. The analysis of the data obtained showed the adaptation effect in the responses of all studied primary auditory cortex neurons, which was observed as the absence or significant decrease in activity evoked by the components of a series of tones following the 1st, at inter-stimulus intervals of 0–500 ms. A quantitative assessment of the adaptation effects as a function of inter-stimulus intervals within the tonal sequence, performed over whole population of studied neurons, showed that the individual time scales of adaptation of neurons varied significantly, which may be crucial for the formation of optimal time windows for the processing of grouping and separation of sound events, which are important both for perception of animal vocalizations and human speech.

*Keywords:* hearing, primary auditory cortex, awake mice, stimulus-specific auditory adaptation, single neurons