

УДК: 7.081.23, 004.942

Статистический анализ и моделирование паттернов активации обонятельной луковицы на основе немаркированных пространственных точечных процессов

И. В. Щербань^{1,а}, Л. В. Лысенко¹, О. Г. Щербань¹, К. Ю. Калитин²

¹Южный федеральный университет,
Россия, 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, д. 105/42

²Волгоградский государственный медицинский университет,
Россия, 400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

E-mail: ^а ivsherb@sfedu.ru

Получено 21.05.2026, после доработки — 11.06.2026.

Принято к публикации 06.07.2026.

В нейробиологии исследование механизмов кодирования запахов требует анализа пространственных паттернов активации обонятельных структур (гломерул), реконструируемых по данным мультифотонной микроскопии. Однако отсутствие формального статистического аппарата для анализа обобщенных карт, полученных на группе животных, ограничивает воспроизводимость результатов и затрудняет синтез прогностических моделей. Для преодоления этих ограничений разработана методология анализа карт ольфакторной активности, суммарно зарегистрированных на нескольких животных, основанная на теории немаркированных случайных точечных процессов. Методология включает процедуру предобработки данных и алгоритм численного анализа, реализованный в среде R с использованием пакета *spatstat*. Предложенный подход позволяет: (1) перейти от исходных карт гломерулярной активности к точечным паттернам с сохранением информации о размерах гломерул; (2) выполнить анализ точечных паттернов и рассчитать пространственно-морфологические характеристики специфичных для каждого одоранта областей (доменов) устойчивой активации гломерул; (3) выполнить статистическую проверку гипотез о пространственной случайности точечных паттернов с использованием *K*-функции Рипли, *G*-функции ближайших соседей и метода Монте-Карло; (4) синтезировать параметрическую модель парных взаимодействий Штрауса, параметры которой (r_{PI} , γ) имеют ясную биологическую интерпретацию — масштаб пространственного взаимодействия гломерул и силу комодуляции ответов соответственно.

Валидация методологии выполнена на экспериментальных данных, полученных на 24 лабораторных крысах (10 особей стимулированы камфорой, 14 — метилбензоатом). Подобранные модели Штрауса продемонстрировали близкие, но специфичные для каждого одоранта параметры: радиус взаимодействия r_{PI} составил 150 мкм для камфоры и 120 мкм для метилбензоата, коэффициент взаимодействия γ — 0,95 и 0,89 соответственно. Валидация с использованием *Q-Q*-графиков сглаженных остатков подтвердила адекватность моделей, а рассчитанные на этапе (2) суммарная площадь доменов (0,60 мм² и 0,73 мм²) и плотность реакций (38 и 43 точки/мм²) полностью согласуются с параметрическими сигнатурами (r_{PI} , γ) моделей.

Предложенный подход обеспечивает воспроизводимую количественную оценку гломерулярных доменов в единой стереотаксической системе координат и может быть распространен на другие одоранты и биологические виды. Все выводы получены на наркотизированных животных; экстраполяция на активные обонятельные стратегии бодрствующих животных требует дополнительных исследований.

Ключевые слова: немаркированные точечные процессы, *K*-функция Рипли, *G*-функция ближайших соседей, метод Монте-Карло, модель Штрауса, мультифотонная микроскопия, пространственные карты ольфакторной активности

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы стратегического академического лидерства «Приоритет 2030».

UDC: 7.081.23, 004.942

Statistical analysis and modeling of olfactory bulb activation patterns using unmarked spatial point processes

I. V. Shcherban^{1,a}, L. V. Lysenko¹, O. G. Shcherban¹, K. Yu. Kalitin²

¹Southern Federal University,
105/42 Bolshaya Sadovaya st., Rostov-on-Don, 344006, Russia

²Volgograd State Medical University,
1 Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400066, Russia

E-mail: ^a ivshcherban@sfedu.ru

Received 21.05.2026, after completion — 11.06.2026.

Accepted for publication 06.07.2026.

In neuroscience, the study of odor coding mechanisms requires the analysis of spatial activation patterns of olfactory structures (glomeruli) reconstructed from multiphoton microscopy data. However, the lack of a formal statistical framework for analyzing population-level summary maps limits result reproducibility and hinders the development of predictive models. To address these limitations, we developed a novel methodology for the analysis of olfactory activity maps aggregated across multiple animals, based on the theory of unmarked spatial point processes. The methodology includes a data preprocessing procedure and a numerical analysis algorithm implemented in the R environment using the *spatstat* package.

The proposed approach enables: (1) transformation of raw glomerular activity maps into point patterns while preserving information about glomerular sizes (replacing size information with local point density is a methodological compromise reflecting the “functional weight” of glomerular input); (2) analysis of point patterns based on spatial morphometric characteristics of domains — regions of stable glomerular activation in the olfactory bulb, each approximated by an ellipse, with ellipse parameters (center coordinates in stereotaxic space, major and minor axis lengths, orientation angles), areas, and intra-ellipse point densities reflecting odorant-specific response signatures; (3) statistical hypothesis testing for spatial randomness (*Complete Spatial Randomness*) using Ripley’s *K*-function, the nearest-neighbor *G*-function, and Monte Carlo simulations; (4) synthesis of a parametric pairwise interaction model (*Strauss process*), whose parameters (r_{PI} , γ) have a clear biological interpretation — the spatial interaction scale of glomeruli and the strength of response comodulation, respectively.

The methodology was validated using experimental data obtained from 24 laboratory rats: 10 animals stimulated with camphor and 14 with methyl benzoate. The fitted Strauss models yielded close but odorant-specific parameters: interaction radii r_{PI} of 150 μm (camphor) and 120 μm (methyl benzoate); interaction parameters γ of 0.95 and 0.89, respectively. The total domain areas (0.60 mm^2 and 0.73 mm^2) and point densities (38 and 43 points/ mm^2) calculated at the first stage of analysis are fully consistent with the parametric signatures (r_{PI} , γ) of the Strauss model. Model validation using *Q-Q* plots of smoothed residuals confirmed their adequacy.

Our results are consistent with data previously obtained using genetic labeling and functional mapping techniques, demonstrating the correctness of the proposed methodology and the effectiveness of multiphoton laser scanning microscopy for such applications. The proposed framework provides reproducible quantitative assessment of glomerular domains within a unified stereotaxic coordinate system and can be extended to other odorants and biological species. All findings were obtained under anesthesia; extrapolation to active olfactory strategies in awake animals requires further investigation.

Keywords: unmarked point processes, Ripley’s *K*-function, nearest-neighbor *G*-function, Monte Carlo method, Strauss model, multiphoton microscopy, spatial patterns of olfactory activity

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2026, vol. 18, no. 4, pp. 1005–1019 (Russian).

The work was supported by Strategic Academic Leadership Program of the Southern Federal University “Priority 2030”.

1. Введение

Методы теории случайных точечных процессов представляют собой мощный инструмент морфологического и статистического анализа пространственных данных, порожденных случайными событиями. Под точечным процессом понимается множество случайного числа точек, расположенных случайным образом в евклидовом пространстве. Подробности различных теоретических аспектов инструментария точечных случайных процессов изложены, в частности, в работах [Ripley, 2004; Cressie, 2015; Diggle, 2025], а его практическое использование характерно для задач экологии [Грабарник, 2007; Chiu et al., 2013; Samarasekara et al., 2025; Poggio et al., 2026], эпидемиологии [Forbes et al., 2018; Casillas, 2024; Rodriguez Avellaneda et al., 2024], сейсмологии [Taty-Moukati et al., 2025] и биомедицинской визуализации [González et al., 2025; Park et al., 2025]. В ходе анализа традиционно полагается, что количество и местоположение зафиксированных событий в регионе интереса представляют собой порождение стохастического процесса, а целью анализа является как выявление свойств наблюдаемого пространственного паттерна, так и идентификация модели порождающего процесса.

С аналогичной задачей — необходимостью анализа пространственных реализаций стохастических процессов — сталкиваются в нейробиологии при исследовании механизмов кодирования запахов. Для понимания принципов организации обонятельных карт, которые могут использоваться мозгом для декодирования запахов, эксперименты проводятся на нескольких особях вследствие внутрииндивидуальной и межиндивидуальной вариабельности реакций животных даже одного вида на один и тот же одорант [Zapiec, Mombaerts, 2015; Wang et al., 2022; Burton et al., 2022; Matukhno et al., 2023]. Наиболее применимым для этих исследований является развитый в последние два десятилетия инструментарий мультифотонной микроскопии, поскольку он более прост и доступен по сравнению с более ранними методами, такими как генетическое мечение или функциональное картирование [Voigt et al., 2017; Uchugonova et al., 2015]. В ходе экспериментов на каждом животном реконструируются пространственные топографические карты обонятельных структур (гломерул), активированных действием интересующих одорантов [Burton et al., 2022; Щербань и др., 2024]. Обобщенные карты ольфакторной активности, суммарно зарегистрированной для всей популяции животных, участвовавших в экспериментах, отображаются в единой стереотаксической системе координат (ССК) [Arefev et al., 2021]. Примеры таких карт для двух различных одорантов показаны на рис. 1: в ответ на стимуляцию камфорой на 10 животных суммарно зарегистрировано 38 активированных гломерул, для метилбензоата — 56 гломерул на 14 животных.

Согласно современным представлениям, пространственная локализация гломерул на поверхности обонятельной луковицы (ОЛ) животных одного вида соответствует химическим классам одорантов и варьирует в пределах пространственно ограниченных стереотипных доменов (рис. 1) [Oka et al., 2006; Zapiec, Mombaerts, 2015; Burton et al., 2022; Zhu et al., 2022]. Практический интерес представляют как численные характеристики таких доменов (точные координаты в единой ССК, площадь, плотность реакций внутри и вне домена), так и математические модели пространственного распределения гломерул по поверхности типовой ОЛ. Несмотря на бурный прогресс в технологии мультифотонной микроскопии, стандартные процедуры анализа обобщенных карт суммарной ольфакторной активности все еще остаются ограниченными. Существующие подходы не имеют формального статистического обоснования и валидированы, как правило, путем сравнения с ручным анализом [Bathellier et al., 2007], а их разнообразие затрудняет интеграцию результатов исследований [Zhang et al., 2022]. Данный методологический пробел ограничивает понимание механизмов кодирования запахов в обонятельной системе и препятствует разработке прогностических моделей этого процесса.

Далее представлена новая методология анализа обобщенных карт суммарной ольфакторной активности группы животных, основанная на методах немаркированных точечных процес-

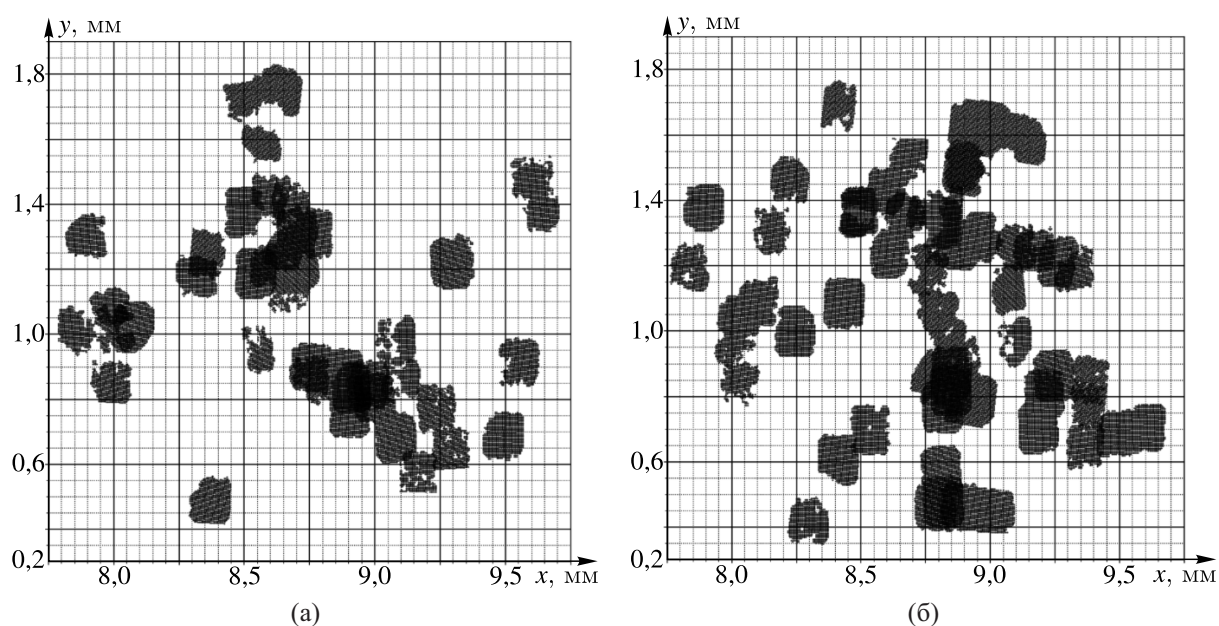


Рис. 1. Обобщенные карты суммарной ольфакторной активности мозга крыс, реконструированные в единой стереотаксической системе координат (ССК) для двух одорантов: (а) камфора (10 животных, 38 активированных гломерул); (б) метилбензоат (14 животных, 56 активированных гломерул)

сов и включающая методику сбора и предобработки данных, алгоритмы количественной оценки точечных паттернов и определения характеристик доменов активированных гломерул, синтез пространственной модели для открытой части дорсальной поверхности ОЛ. Предобработка данных включает разработанный способ аппроксимации изображений активированных гломерул точечными объектами, позволяющий сохранить информацию об их размерах при переходе к формату немаркированных данных.

Валидация методологии проведена с использованием экспериментальных данных от 24 лабораторных крыс: 10 особей, стимулированных камфорой, и 14 особей, стимулированных метилбензоатом. Результаты исследований согласуются с данными, полученными ранее с использованием методов генетического мечения [Mombaerts, 2006] и функционального картирования [Mogi, Sakano, 2024], что подтверждает корректность методологии.

2. Обоснование теоретического базиса

При выборе теоретического базиса мы учли, что каждый элемент анализируемого паттерна — активированная гломерула — характеризуется не только координатами, но и индивидуальным размером (рис. 1). Учитывать размер каждой активированной гломерулы возможно за счет применения методов маркированных случайных точечных процессов [Baddeley et al., 2016; Diggle, 2023]. Такие методы в ходе анализа позволяют, кроме координат случайных событий, дополнительно учитывать информацию о качестве этих событий, в том числе размеры гломерул. Тем не менее использование методов маркированных процессов в решаемой задаче нецелесообразно вследствие существенной ограниченности объема имеющихся данных [Tarantino et al., 2025]. В ходе довольно трудоемких экспериментов на достаточно большой группе животных для отдельного одоранта формируется обобщенная карта суммарной ольфакторной активности (рис. 1, а или 1, б), то есть одна итерация порождающего точечного процесса. Получить значимые статистические характеристики для одного подобного паттерна в классе маркированных процессов в принципе затруднительно [Diggle, 2023; Dheur et al., 2024]. Кроме того, до сих пор

не существует достаточного количества апробированных алгоритмов анализа маркированных процессов, а также соответствующих программных средств [Eckardt, Moradi, 2024]. Поэтому в решаемой задаче мы использовали методы немаркированных процессов.

Обоснование корректности разработанной методологии на основе анализа как минимум двух суммарных карт реакций животных на два разных одоранта — камфору (рис. 1, *а*) и метилбензоат (рис. 1, *б*) — было обусловлено следующими соображениями. Как показано в работах [Oka et al., 2006; Zhu et al., 2022], пространственные топографические карты ольфакторно активированных гломерул при предъявлении разных одорантов являются стереотипными и структурированными, поскольку механизмы кодирования запахов у животных одного вида не зависят от конкретного одоранта [Wang et al., 2022]. При этом различаются лишь активируемые рецепторы и, как следствие, реконструируемые топографические карты [Oka et al., 2006]. Соответственно, обе представленных на рис. 1 карты суммарной активности могут порождаться одинаковыми типами пространственных точечных процессов со сходными свойствами, что подтверждает возможность описания их с помощью единого типа математической модели. То есть ядро модели случайного точечного процесса, порождающего оба паттерна, может быть одинаковым, а различаться должны лишь параметры этой модели. Подтверждение этих гипотез должно свидетельствовать о корректности использования как методов немаркированных точечных процессов в решаемой задаче, так и разработанной методологии в целом.

3. Сбор данных и их предобработка

Стимуляцию каждым одорантом — камфорой и метилбензоатом — проводили по отдельности в концентрации насыщенных паров согласно экспериментальной методике, описанной в работах [Arefev et al., 2021; Shcherban et al., 2024]. Эксперименты на животных (лабораторных крысах) проводились в соответствии с этическими нормами обращения с лабораторными животными и были одобрены Комитетом по биоэтике Южного федерального университета (Протокол № 4 от 28.04.2022). Реконструкции в единой ССК карт ольфакторно активированных гломерул в эксперименте на одном животном выполнялись согласно методам, представленным в работах [Giovannucci et al., 2019; Arefev et al., 2021; Shcherban et al., 2024]. Обобщенные карты гломерул, суммарно активированных камфорой на 10 животных и метилбензоатом на 14 животных, в единой ССК представлены на рис. 1. Для обеспечения возможности их анализа с помощью методов немаркированных точечных процессов с сохранением важной информации о размерах активированных гломерул был разработан следующий подход.

Поскольку размеры гломерул ОЛ крысы, традиционно аппроксимируемых окружностями, составляют $d \in [50; 200]$ мкм (где d — диаметр аппроксимирующей окружности) [Weng et al., 2025], было принято следующее допущение, не нарушающее общности последующих рассуждений. Изображения активированных гломерул аппроксимировались окружностями с диаметром $d_{\min} = 50$ мкм. Каждая гломерула размером более $1,6d_{\min}$ (80 мкм) представлялась совокупностью нескольких (в том числе пересекающихся) рядом расположенных окружностей с диаметром $d_{\min}$. То есть расстояние s между центрами окружностей (рис. 2) не могло быть менее $0,6d_{\min}$ (30 мкм). В качестве информативных случайных реализаций рассматривались координаты $\{x, y\}$ центров аппроксимирующих окружностей. На рис. 2 показан пример преобразования изображений двух гломерул разной размерности точечным паттерном из трех немаркированных событий.

Предлагаемый способ предобработки исходных данных позволил перейти от пространственных карт гломерулярной активности (рис. 1, *а* и 1, *б*) к соответствующим им точечным немаркированным паттернам с сохранением информации о размерах гломерул (рис. 3, *а* и 3, *в*).

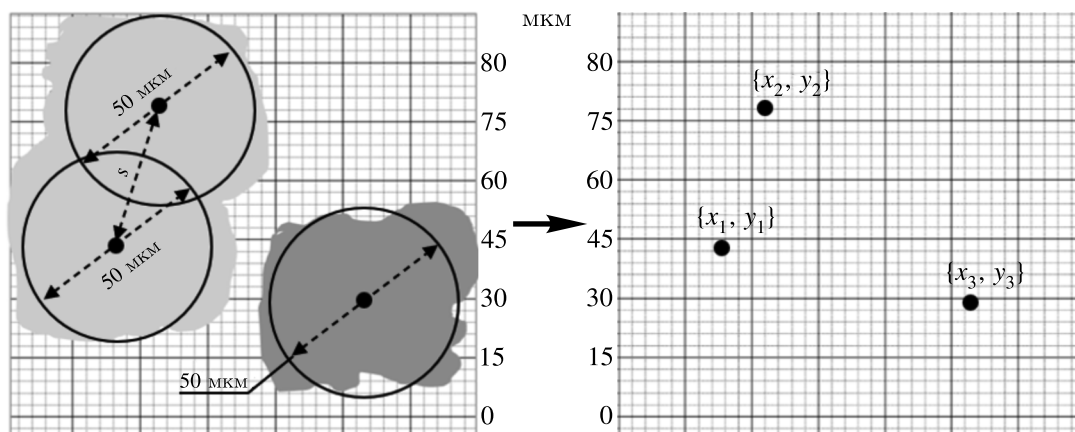


Рис. 2. Пример преобразования изображений двух гломерул (слева) в немаркированный точечный паттерн (справа): первая гломерула — размером более 80 мкм (светло-серая), вторая — размером менее 80 мкм. Полученный паттерн содержит три точки (события)

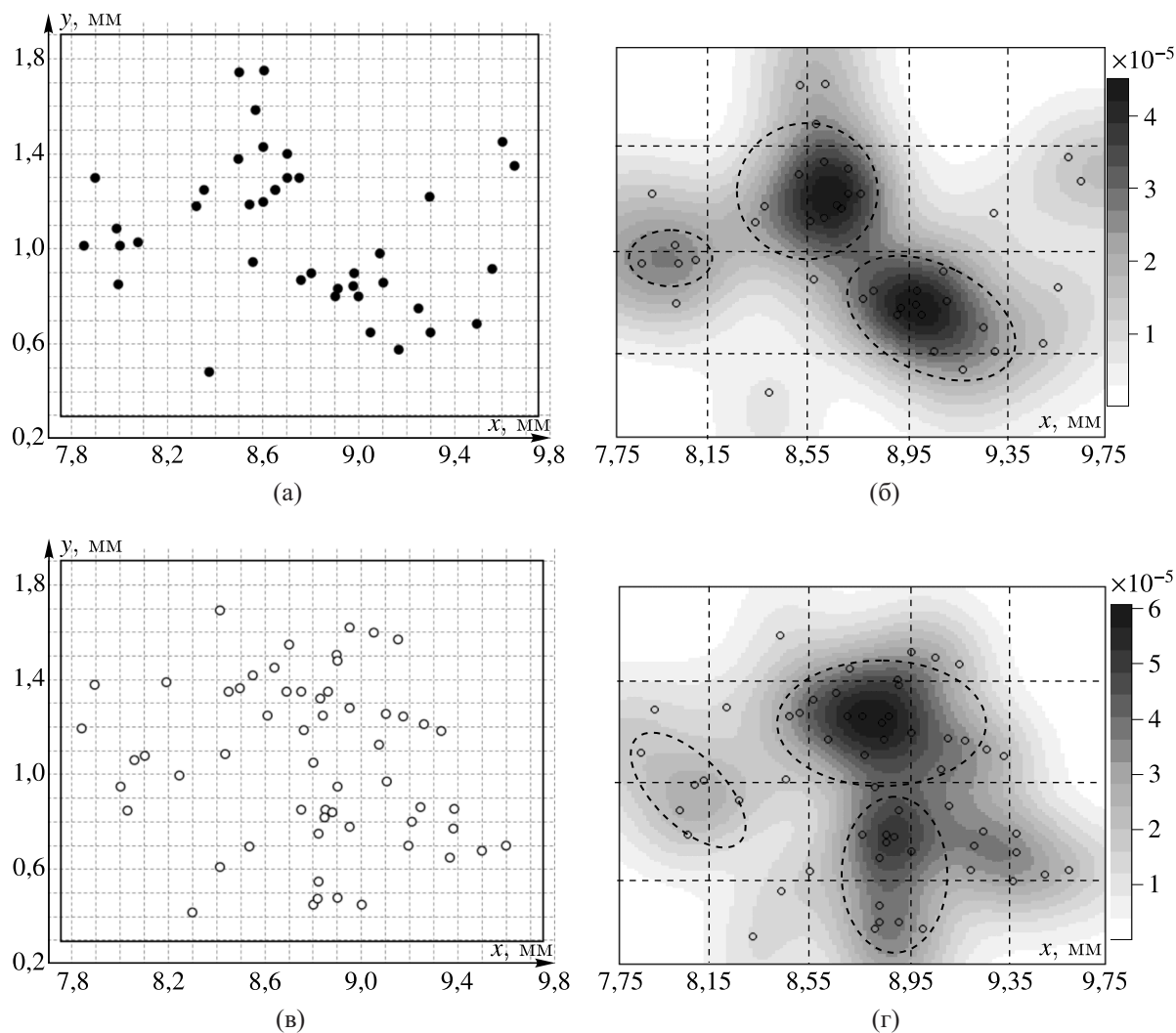


Рис. 3. Немаркированные точечные паттерны (а, в) и соответствующие им оценки функций интенсивности $\lambda(x, y)$ (б, г), сформированные из обобщенных карт суммарной ольфакторной активности, зарегистрированной на 10 животных для камфоры и на 14 животных для метилбензоата. Одоранты: камфора (а, б), метилбензоат (в, г)

4. Алгоритм анализа методами немаркированных точечных процессов

Статистический анализ немаркированных точечных паттернов (рис. 3, а и 3, в) проводился в среде R с использованием библиотеки пространственных статистик *spatstat* [Baddeley et al., 2016; Baddeley et al., 2025]. Для каждого точечного паттерна в пространственной области W , ограниченной координатами ССК $x = [7750; 9750]$ и $y = [300; 1900]$ мкм, с использованием метода ядерного сглаживания были построены двумерные изображения оценок интенсивности пространственного распределения точек $\lambda(x, y)$ [Cressie, 2015] (рис. 3, б и 3, з).

На этом этапе возможно определение численных характеристик доменов — пространственных областей устойчивой активации гломерул ОЛ, характерных для химических классов одорантов. На основе пороговой обработки двумерных изображений оценок интенсивности $\lambda(x, y)$ каждый домен аппроксимирован эллипсом (рис. 3, б и 3, з) и, таким образом, каждый точечный паттерн охарактеризован вектором, включающим: координаты центров эллипсов (доменов) в единой ССК, длины их больших и малых полуосей, углы наклона главных осей эллипсов относительно оси x , площадь каждого домена и плотность реакций внутри эллипсов. При расширении набора одорантов (три и более) для количественного подтверждения зависимости вызванной активности от одоранта и визуализации сходства точечных паттернов на основе перечисленных параметров можно использовать методы снижения размерности (например, *PCA*, *t-SNE*) или кластеризации.

На следующем этапе анализа традиционный «топографический» подход был дополнен выявлением локальных правил, порождающих наблюдаемые точечные паттерны, и их количественным описанием на основе параметрической модели Штрауса.

В теории случайных точечных процессов паттерн рассматривается как неупорядоченный набор событий, порожденных случайным процессом. Первым шагом так называемого разведывательного анализа (*Exploratory Data Analysis, EDA*) является проверка нулевой гипотезы о том, что наблюдаемый точечный паттерн в области W порожден однородным процессом Пуассона (*Complete Spatial Randomness, CSR*) с постоянной интенсивностью $\lambda > 0$ [Diggle, 2023], то есть события (точки) распределены в пространстве полностью случайно и независимо друг от друга. Очевидно, что подтверждение нулевой гипотезы для любого из паттернов противоречит принципу хемотопической организации ольфакторной активности мозга. На рис. 3, б и 3, з видно, что оценки функций интенсивности $\lambda(x, y) \neq \text{const}$ и характеризуются значительной крутизной поверхностей. Этот факт ставит под сомнение нулевую гипотезу о наличии процесса *CSR* в окне W — оба точечных паттерна, по-видимому, не являются полностью случайными. Для окончательного подтверждения этого вывода необходимы численные проверки.

Для численной проверки нулевой гипотезы о полной пространственной случайности (*CSR*) точечного паттерна традиционно используются методы, основанные на функциях расстояний, такие как K -функция Рипли, G -функция (распределение расстояний до ближайшего соседа) и F -функция (распределение расстояний до ближайшей точки паттерна от случайной точки) [Baddeley et al., 2016; Diggle, 2023]. Альтернативные подходы, основанные на разбиении области на квадранты (*quadrat methods*), в том числе критерий Пирсона χ^2 , обладают существенными ограничениями, так как их мощность зависит от размера квадрантов, а при малых ожидаемых значениях (менее 5) приближение к χ^2 -распределению становится неточным [Paez, 2025]. В силу ограниченности экспериментальных данных в решаемой задаче применение метода квадрантов нецелесообразно. Поэтому для проверки *CSR* использовался подход на основе K -функции Рипли, функции ближайших соседей G и метода Монте-Карло. Функция Рипли

$$\widehat{K}(r) = \frac{S_W}{N(N-1)} \sum_i \sum_{j \neq i} I(\|c_i - c_j\| \leq r),$$

где N — количество точек; $c_i = \{x_i, y_i\}$ — координаты i -й точки; S_W — площадь области W ; $\|\cdot\|$ — евклидово расстояние; $I(\cdot)$ — индикаторная функция, равная 1 для выполненного условия или равная 0 в противном случае, оценивает среднее количество точек паттерна в пределах радиуса r от произвольной точки паттерна, нормированное на интенсивность [Ripley, 2004].

Функция ближайших соседей

$$\widehat{G}(r) = \frac{1}{N} \sum_i I(d_i \leq r),$$

где $d_i = \min_{j \neq i} \|c_i - c_j\|$ — расстояние от i -й точки до ближайшей к ней точки паттерна, является эмпирической функцией распределения расстояний от каждой точки паттерна до ее ближайшего соседа [Baddeley et al., 2016; Diggle, 2023].

Для однородного пуассоновского процесса (CSR) ожидаемые значения функций Рипли и ближайших соседей равны

$$K_0(r) = \pi r^2 \quad \text{и} \quad G_0(r) = 1 - \exp(-\lambda \pi r^2),$$

а отклонения оценок $\widehat{K}(r)$ и $\widehat{G}(r)$ от этих теоретических значений могут свидетельствовать о наличии пространственных взаимодействий между точками паттерна.

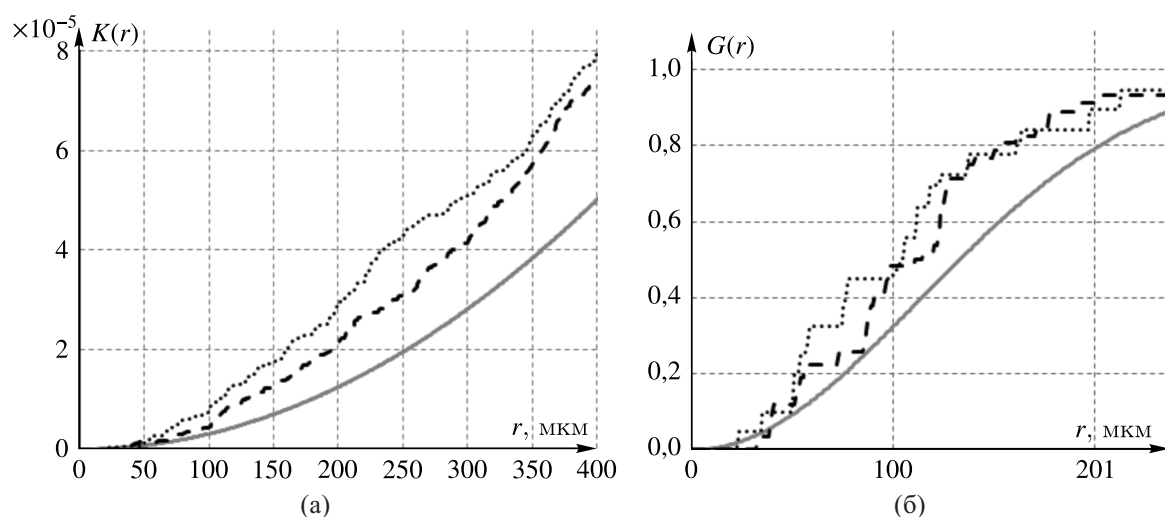


Рис. 4. Оценки: (а) функций Рипли $\widehat{K}(r)$; (б) ближайших соседей $\widehat{G}(r)$ для паттернов камфоры (пунктирная линия) и метилбензоат (штриховая линия). Сплошными линиями показаны графики $K_0(r)$, $G_0(r)$

На рис. 4, а, б представлены оценки $\widehat{K}(r)$, $\widehat{G}(r)$, рассчитанные для обоих паттернов. Кривые, показанные на рисунках пунктирной линией, соответствуют точечному паттерну камфоры, а показанные штриховой линией — метилбензоата. Сплошными линиями представлены графики функций $K_0(r)$, $G_0(r)$. Наблюдаемые на графиках отличия оценок $\widehat{K}(r)$ от пуассоновской $K_0(r)$ (рис. 4, а) свидетельствуют о наличии пространственных взаимодействий между событиями (точками) в области W для обоих паттернов. Неравенство $\widehat{K}(r) > K_0(r)$ указывает на наличие пространственной зависимости [Baddeley et al., 2016], проявляющейся на расстояниях, меньших некоторого радиуса r . Из рис. 4, а видно, что минимальное расстояние, на котором обнаруживаются взаимодействия, составляет $r \approx 50$ мкм. При увеличении r разность $(\widehat{K}(r) - K_0(r))$ возрастает и достигает максимума при $r = 400$ мкм, что свидетельствует о нарастании интегральной степени кластеризации и образовании доменов, которые были хорошо различимы на двумерных изображениях функций интенсивности $\lambda(x, y)$ (рис. 3, б, 3, в). Наличие пространственной зависимости также подтверждается выполнением условия $\widehat{G}(r) > G_0(r)$ (рис. 4, б).

Таким образом, для обоих точечных паттернов качественно совпали выводы о пространственной взаимосвязи событий, что соответствует принятой выше гипотезе об их принадлежности к одному типу порождающего точечного процесса. Тем не менее в силу ограниченности экспериментальных данных оценка функции Рипли $\widehat{K}(r)$, реализованная указанным выше методом, носит предварительный (разведочный) характер, поскольку ее точность зависит от параметров сглаживания и граничных эффектов [Ruan et al., 2019]. Для формальной оценки значимости выявленных расхождений между $\widehat{K}(r)$ и $K_0(r)$ необходимо проводить статистический тест.

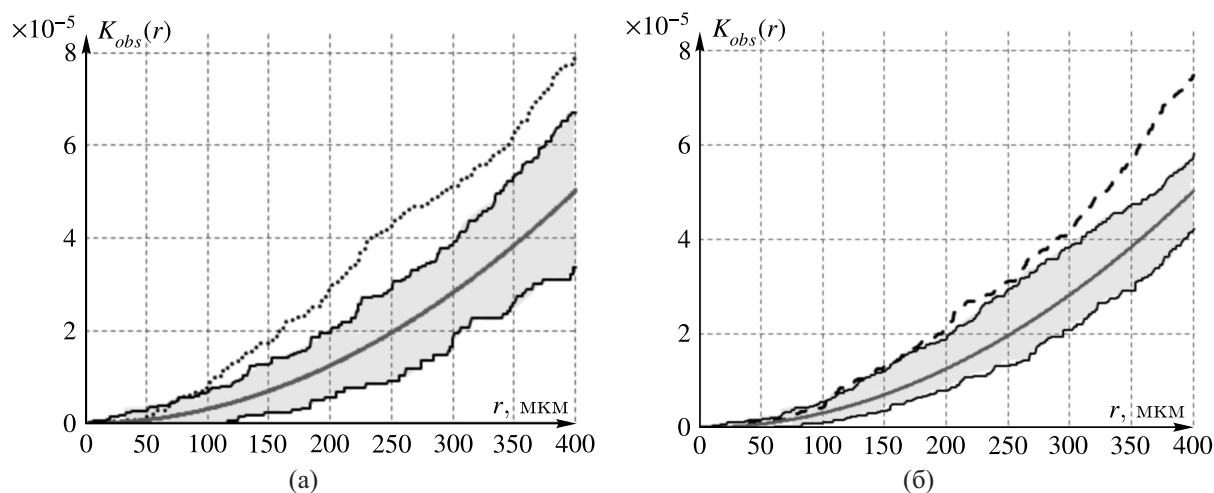


Рис. 5. Статистические оценки функции Рипли для исследуемых одорантов: камфора (а); метилбензоат (б). Пунктирными линиями показаны наблюдаемые оценки $K_{obs}(r)$, сплошной — теоретические кривые для CSR $K_0(r)$, верхняя и нижняя критические границы

В ходе тестирования проведено $M = 199$ независимых симуляций, соответствующих нулевой гипотезе о полной пространственной случайности (CSR). В каждой m -й ($m = 1, \dots, M$) симуляции N точек (39 для паттерна камфоры и 57 для паттерна метилбензоата) равномерно распределялись по области W , после чего для каждой симуляции рассчитывалась оценка функции Рипли $K_{0,m}(r)$. Путем ранжирования полученных значений $K_{0,1}(r), K_{0,2}(r), \dots, K_{0,M}(r)$ для каждого радиуса r были определены верхняя и нижняя границы «конверта» (2,5-й и 97,5-й процентиля). Из графиков (рис. 5) видно, что для обоих одорантов при значениях $r > 100$ мкм наблюдаемая оценка $K_{obs}(r)$ выходит за верхний предел построенного «конверта», что трактуется как статистически значимое отклонение от CSR ($p < 0,05$).

Заключительным шагом алгоритма является синтез моделей пространственного распределения событий (точек) для каждого точечного паттерна (рис. 3, а, 3, в). Результаты вышеописанных численных исследований подтвердили предположение о том, что точечные паттерны для обоих одорантов обладают сходными пространственными свойствами и отражают общую природу порождающего их процесса. Следовательно, модель, описывающая оба точечных паттерна, имеет единое математическое ядро, параметры которого различаются для каждого паттерна.

Как отмечалось выше, определить уникальную модель точечного процесса по однократной реализации (одному точечному паттерну) не представляется возможным. Однако, используя модели Кокса или модели парных взаимодействий (например, Штрауса или Гиббса), можно синтезировать точечные паттерны, близкие по пространственным свойствам к исследуемым паттернам (рис. 3, а, 3, в) [Cressie, 2015; Baddeley et al., 2016; Diggle, 2023]. Наиболее удобной для решения данной задачи является модель точечного процесса Штрауса (*Strauss process*), поскольку ее параметры могут быть оценены по однократной реализации с использованием метода максимального правдоподобия, реализованного в пакете *spatstat* среды R [Baddeley et al., 2016; Baddeley

et al., 2025]. Это одна из простых моделей парного взаимодействия с условной интенсивностью

$$\lambda(u; (x, y)) = \beta \gamma^{t(u; (x, y))},$$

где r_{PI} , γ — радиус и коэффициент взаимодействия, причем $r_{PI} > 0$ и $0 < \gamma < 1$; $t(u; (x, y))$ — количество точек паттерна, лежащих в пределах окружности с радиусом r_{PI} в пространственной области $u \in W$. Условная интенсивность $\lambda(u; (x, y))$ зависит не только от пространственной координаты u , но и от конфигурации всех остальных точек паттерна, что отражает наличие стохастической зависимости между событиями процесса. Для процесса Штрауса вероятность обнаружения точки процесса в окрестности u снижается при наличии других точек на расстоянии, меньшем r_{PI} . Предельный случай при $\gamma = 0$ относится к процессу «твердых ядер» (*Hard Core Process*), когда условная интенсивность обращается в нуль, если в радиусе r_{PI} от точки u присутствует хотя бы одна другая точка. При $\gamma = 1$ взаимодействие между точками отсутствует, и модель Штрауса сводится к однородному пуассоновскому процессу (*CSR*) с интенсивностью β .

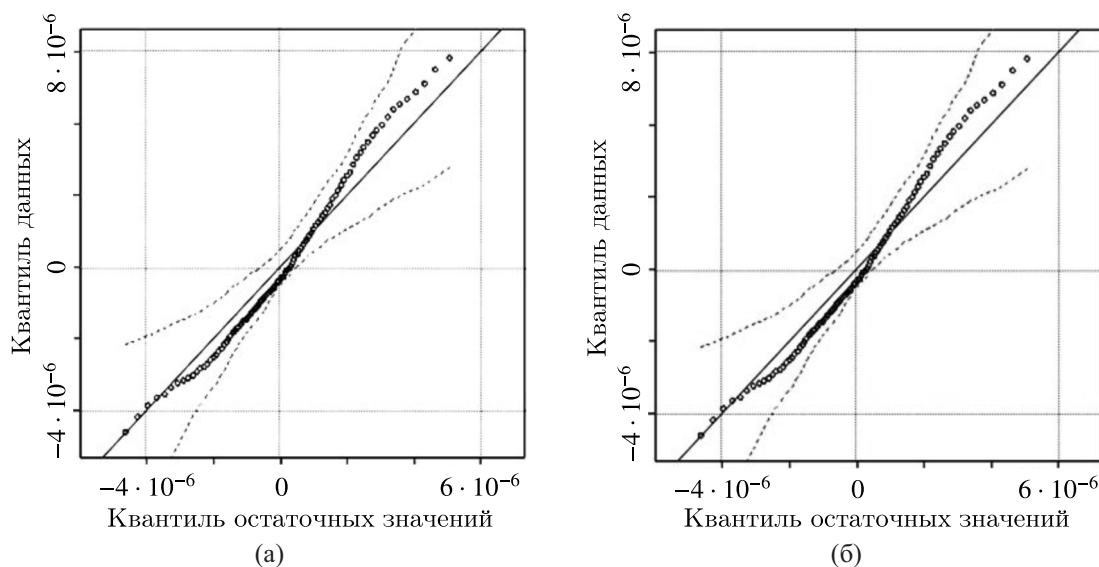


Рис. 6. Q-Q-графики сглаженных остатков, характеризующие соответствие между пространственным распределением точек, сгенерированным подогнанными моделями Штрауса, и распределением точек исследуемых паттернов для камфоры (а) и метилбензоата (б). Прерывистыми линиями обозначены 5 % критические огибающие (доверительные границы)

Для метода максимального псевдоправдоподобия параметр β можно исключить из анализа, выполнив оценку, сфокусированную на коэффициенте взаимодействия γ . Подобранная модель Штрауса при этом дает количественное описание пространственной структуры паттерна через компактную сигнатуру (r_{PI}, γ) . Для обоих паттернов модели были подобраны для лог-линейной аппроксимации функции интенсивности [Baddeley et al., 2016; Baddeley et al., 2025]:

$$\hat{\lambda}(x, y) = \exp(\theta_0 + \theta_1 x + \theta_2 y).$$

Параметры подобранных моделей — коэффициенты θ_0 , θ_1 , θ_2 , радиусы парного взаимодействия r_{PI} и коэффициенты взаимодействия γ — различались, но были близки по значениям. Так, радиусы r_{PI} составили 150 мкм для паттерна камфоры и 120 мкм для паттерна метилбензоата, а коэффициенты γ были равны 0,95 и 0,89 соответственно. Корректность вычислений подтверждает также тот факт, что параметр γ , контролирующий «силу» взаимодействия между точками, соответствует теоретическому для модели Штрауса интервалу $0 < \gamma < 1$. Валидация

подогнанных моделей с использованием Q - Q -графиков сглаженных остатков подтвердила их применимость к исследуемым точечным паттернам.

Выполнено 199 симуляций методом Монте-Карло для обеих подогнанных моделей Штрауса с целью построения двусторонней критической области (оггибающих) с уровнем значимости 5 %. На рис. 6 показаны Q - Q -графики («квантиль-квантиль»), отражающие сравнение пространственной локализации точек исследуемых паттернов со смоделированным пространственным распределением точек, сгенерированным подогнанными моделями Штрауса. Видно, что для моделей обоих точечных паттернов Q - Q -графики сглаженных остатков лежат в пределах 5 % доверительных оггибающих. Таким образом, синтезированные модели Штрауса адекватно описывают сформированные точечные паттерны (рис. 3, а, 3, в). Следует отметить, что оценка устойчивости параметров модели Штрауса требует анализа нескольких независимых реализаций [Baddeley et al., 2016]. В рамках данной работы для двух различных одорантов (камфоры и метилбензоата) было показано, что специфичность параметров модели обеспечивает ее чувствительность к химическим свойствам стимула.

5. Заключение

Предлагаемая методология анализа карт ольфаторных ответов ОЛ, суммарно зарегистрированных на нескольких животных, основана на аппарате немаркированных случайных точечных процессов. Методология включает процедуру предварительной обработки данных и алгоритм численного анализа, реализованный в среде R. Проведен анализ экспериментальных данных, зарегистрированных на 24 лабораторных крысах (на 10 особях, стимулированных камфорой, и на 14 — стимулированных метилбензоатом).

Предварительная обработка карт активности (рис. 1, а и 1, б) позволяет перейти к точечным пространственным паттернам (рис. 3, а, 3, в) с сохранением информации о размерах гломерул. Замена информации о размере гломерулы на локальную плотность точек является методическим компромиссом. Он продиктован, с одной стороны, статистическими преимуществами аппарата немаркированных точечных процессов, а с другой — нейробиологическим соображением: входной сигнал от крупной гломерулы может оказывать на постсинаптическую митральную или пучковую клетку воздействие, функционально эквивалентное одновременной активации нескольких соседних малых гломерул. Такое представление отражает не столько анатомический размер, сколько «функциональный вес» гломерулярного входа. Вместе с тем предложенное преобразование не позволяет отличить одиночную крупную гломерулу от группы мелких, что накладывает ограничения на интерпретацию параметров взаимодействия на супрагломерулярном уровне. Это ограничение является прямым следствием перехода к немаркированному представлению и не может быть устранено в рамках данной методологии, но может быть преодолено в будущем с использованием методов маркированных точечных процессов.

Первый этап анализа точечных паттернов (рис. 3, а и 3, в) выполняется на основе сравнения пространственно-морфологических характеристик уникальных для каждого одоранта доменов — областей устойчивой активации гломерул обонятельной луковицы. На основе пороговой обработки двумерных изображений оценок интенсивности $\lambda(x, y)$ каждый домен аппроксимирован эллипсом (рис. 3, б и 3, г). Координаты центров эллипсов в единой ССК, их геометрические характеристики (длины и углы наклона главных осей), площади и плотность реакций внутри эллипсов отражают специфичность ответов для каждого одоранта. При расширении набора одорантов (три и более) для количественного подтверждения зависимости вызванной активности от одоранта и визуализации сходства точечных паттернов на основе перечисленных параметров можно использовать методы снижения размерности (например, PCA , t - SNE) или кластеризации.

Следующие этапы анализа включают проверку пространственной случайности, тест Монте-Карло и параметрическое моделирование с целью выявления локальных правил, порождающих наблюдаемые точечные паттерны, и их количественного описания на основе параметрической модели Штрауса.

Модель точечного процесса Штрауса оказалась наиболее удобной не только потому, что ее параметры могут быть оценены по однократной реализации (по одному паттерну) с использованием метода максимального псевдоправдоподобия, реализованного в среде R, как отмечалось выше, но и в силу ясной биологической интерпретируемости этих параметров. Радиус r_{PI} может отражать масштаб пространственного взаимодействия гломерул, а коэффициент взаимодействия γ — силу комодуляции их ответов. Например, радиусы r_{PI} составили 150 мкм для паттерна камфоры и 120 мкм для паттерна метилбензоата, а коэффициенты γ — 0,95 и 0,89 соответственно. При этом рассчитанная на первом этапе анализа суммарная площадь доменов для паттерна камфоры составила 0,60 мм², для метилбензоата — 0,73 мм², а плотность реакций — 38 и 43 точки/мм² соответственно, что полностью согласуется с параметрическими сигнатурами (r_{PI} , γ) модели Штрауса. Для метилбензоата характерен пространственно рассредоточенный паттерн активации: меньший радиус взаимодействия (120 мкм) и более низкое значение γ (0,89) сочетаются с большей площадью доменов (0,73 мм²) и повышенной плотностью реакций (43 точки/мм²). Для камфоры, напротив, паттерн более компактный и плотный: больший радиус взаимодействия (150 мкм) и более высокий γ (0,95) при меньшей площади (0,60 мм²) и более низкой плотности (38 точек/мм²). Таким образом, параметрическая сигнатура (r_{PI} , γ), площадь доменов и плотность реакций отражают разные, но согласованные аспекты пространственной организации ответа обонятельной луковицы. В альтернативных моделях точечных процессов параметры не имеют столь наглядной биологической интерпретации.

Таким образом, новизна методологии заключается в переходе от качественных описаний ольфакторной активности мозга крыс, суммарно зарегистрированной на популяции животных (см. карты суммарной активности на рис. 1, *а* и 1, *б*), к ее строгому математическому описанию в терминах случайных точечных процессов (паттерны на рис. 3, *а* и 3, *в*) и последующему параметрическому моделированию. Подобная трансформация логики исследования — переход от топографического описания карт суммарной ольфакторной активности к динамической оценке локальных правил, порождающих наблюдаемый точечный паттерн, — обуславливает ключевое нейробиологическое значение предложенного подхода. Согласно современным представлениям о динамической обработке информации в обонятельной системе [Barwich et al., 2025], в этом случае воспроизводится биолого-центрированная парадигма, которая, в отличие от поиска прямых корреляций «структура — запах» [Barwich, Lloyd, 2022], фокусируется на количественном описании ответа биологической системы. В рамках этой новой парадигмы может быть сформулирована гипотеза параметрической сигнатуры хемотопического кода, суть которой состоит в следующем. Паттерны ответов для двух химически различных одорантов адекватно описываются моделью одного типа, но с разными параметрами (r_{PI} = 150 и 120 мкм; γ = 0,95 и 0,89). Иными словами, каждый класс химически сходных одорантов характеризуется собственной параметрической сигнатурой (r_{PI} , γ), что подтверждает представление о едином универсальном принципе организации ответов обонятельной луковицы. Это предположение также согласуется с данными о «разреженной, но структурированной» организации гломерул [Burton et al., 2022] и открывает путь к количественному картированию путем сравнения векторов параметров (дополнительно к анализу топографических карт). Параметры модели Штрауса могут служить компактным «пространственным дескриптором» ответа обонятельной луковицы. Такой подход создает основу для нового класса предсказательных моделей. Можно предположить, что точность идентификации одорантов на основе дополнительного учета таких признаков будет выше, чем классификация по традиционным хемоинформатическим признакам. Например, два химически

различных, но перцептивно сходных запаха могут иметь более близкие параметры модели, чем химически сходные, но перцептивно различные.

Все выводы настоящей работы получены на наркотизированных животных. Выявленные закономерности имеют ясную биологическую интерпретацию, однако их экстраполяция на активные обонятельные стратегии, свойственные бодрствующим животным, требует дополнительных экспериментальных проверок.

Список литературы (References)

- Грабарник П. Я. Моделирование пространственной структуры старовозрастных лесов с помощью случайных точечных полей // Грабарник П. Я., Чертов О. Г., Чумаченко И. В. Моделирование динамики органического вещества в лесных экосистемах. — М.: Наука, 2007. — С. 132–150.
- Grabarnik P. Ya. Modelirovanie prostranstvennoi struktury starovozrastnykh lesov s pomoshch'yu sluchainykh tochechnykh polei [Modeling the spatial structure of old-growth forests using random point fields] // Grabarnik P. Ya., Chertov O. G., Chumachenko I. V. Modelirovanie dinamiki organicheskogo veshchestva v lesnykh ekosistemakh [Modeling organic matter dynamics in forest ecosystems]. — Moscow: Nauka, 2007. — P. 132–150 (in Russian).
- Щербань И. В., Федотова В. С., Кириленко Н. Е., Матухно А. Е., Щербань О. Г., Лысенко Л. В. Метод локализации пространственно-временных паттернов на последовательности биомедицинских изображений // Информационные технологии. — 2024. — Т. 30, № 1. — С. 42–49.
- Shcherban I. V., Fedotova V. S., Kirilenko N. E., Matukhno A. E., Shcherban O. G., Lysenko L. V. Metod lokalizatsii prostranstvenno-vremennykh patternov na posledovatel'nosti biomeditsinskikh izobrazhenii [Method for localization of spatio-temporal patterns in a sequence of biomedical images] // Information Technologies. — 2024. — Vol. 30, No. 1. — P. 42–49 (in Russian).
- Arefev R. A., Kiroy V. N., Bulat N. V., Petrushan M. V., Burbelov M. O., Sazhin S. L., Vladimirskiy B. M., Matukhno A. E., Chechevatova V. V., Semynina V. G., Lysenko L. V. Methods for calculating the stereotaxic coordinates of rat brain structures by pixel coordinates of the image obtained by confocal and two-photon laser scanning microscopy // Journal of Neuroscience Methods. — 2021. — Vol. 361. — P. 109273.
- Baddeley A., Rubak E., Turner R. Spatial point patterns: methodology and applications with R. — Boca Raton: CRC press, 2016. — Vol. 1.
- Baddeley A., Turner R., Rubak E. spatstat: Spatial point pattern analysis, model-fitting, simulation, tests. R package version 3.5-0. — [Electronic resource]. — 2025. — <https://CRAN.R-project.org/package=spatstat> (accessed: 01.01.2026).
- Barwich A. S., Firestein S. J., Dietrich M. R. Wider than the sky: an alternative to “mapping” the world onto the brain // European Journal of Neuroscience. — 2025. — Vol. 62, No. 4. — P. e70224.
- Barwich A. S., Lloyd E. A. More than meets the AI: The possibilities and limits of machine learning in olfaction // Frontiers in neuroscience. — 2022. — Vol. 16. — P. 981294.
- Bathellier B., Van De Ville D., Blu T., Unser M., Carleton A. Wavelet-based multi-resolution statistics for optical imaging signals: application to automated detection of odor activated glomeruli in the mouse olfactory bulb // Neuroimage. — 2007. — Vol. 34, No. 3. — P. 1020–1035.
- Burton S. D., Brown A., Eiting T. P., Youngstrom I. A., Rust T. C., Schmuker M., Wachowiak M. Mapping odorant sensitivities reveals a sparse but structured representation of olfactory chemical space by sensory input to the mouse olfactory bulb // Elife. — 2022. — Vol. 11. — P. e80470.
- Casillas J. A. C. A stochastic model for the early stages of highly contagious epidemics by using a state-dependent point process // Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation. — 2024. — Vol. 136. — P. 108100.
- Chiu S. N., Stoyan D., Kendall W. S., Mecke J. Stochastic geometry and its applications. — 3rd ed. — Chichester: John Wiley & Sons, 2013. — 544 p.
- Cressie N. A. C. Statistics for spatial data. — Revised edition. — Hoboken: John Wiley & Sons, 2015. — 900 p.

- Dheur V., Bosser T., Izbicki R., Ben Taieb S.* Distribution-free conformal joint prediction regions for neural marked temporal point processes // *Machine Learning*. — 2024. — Vol. 113, No. 9. — P. 7055–7102.
- Diggle P.J.* Spatial point pattern // *Encyclopedia of mathematical statistics*. — 2025. — P. 2387–2391. — DOI: 10.1007/978-3-662-69359-9_585
- Diggle P.J.* Statistical analysis of spatial and spatio-temporal point patterns. — 3rd ed. — Boca Raton: CRC Press, 2023.
- Eckardt M., Moradi M.* Marked spatial point processes: current state and extensions to point processes on linear networks // *Journal of Agricultural, Biological and Environmental Statistics*. — 2024. — Vol. 29, No. 2. — P. 346–378.
- Forbes J.D., Chen C.-Y., Knox N.C., Marrie R.-A., El-Gabalawy H., de Kievit T., Alfa M., Bernstein C.N., Van Domselaar G.* A comparative study of the gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases — does a common dysbiosis exist? // *Microbiome*. — 2018. — Vol. 6, No. 1. — P. 221.
- Giovannucci A., Friedrich J., Gunn P., Kalfon J., Brown B.L., Koay S.A., Taxidis J., Najafi F., Gauthier J.L., Zhou P., Khakh B.S., Tank D.W., Chklovskii D.B., Pnevmatikakis E.A.* CalmAn an open-source tool for scalable calcium imaging data analysis // *Elife*. — 2019. — Vol. 8. — P. e38173.
- González J.A., Wrobel J., Vandekar S., Moraga P.* Analyzing spatial point patterns in digital pathology: immune cells in high-grade serous ovarian carcinomas // *The American Statistician*. — 2025. — Vol. 79, No. 3. — P. 355–370.
- Matukhno A.E., Petrushan M.V., Kirov V.N., Arsenyev F.V., Lysenko L.V.* The method for assessment of local permutations in the glomerular patterns of the rat olfactory bulb by aligning interindividual odor maps // *Journal of Computational Neuroscience*. — 2023. — Vol. 51, No. 4. — P. 433–444.
- Mombaerts P.* Axonal wiring in the mouse olfactory system // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* — 2006. — Vol. 22. — P. 713–737.
- Mori K., Sakano H.* Circuit formation and sensory perception in the mouse olfactory system // *Frontiers in Neural Circuits*. — 2024. — Vol. 18. — P. 1342576.
- Oka Y., Katada S., Omura M., Suwa M., Yoshihara Y., Touhara K.* Odorant receptor map in the mouse olfactory bulb: in vivo sensitivity and specificity of receptor-defined glomeruli // *Neuron*. — 2006. — Vol. 52, No. 5. — P. 857–869.
- Paez A.* Point pattern analysis III // *An introduction to spatial data analysis and statistics: a course in R*. — 2025. — [Electronic resource]. — <https://paezha.github.io/spatial-analysis-r/activity-6-point-pattern-analysis-iii.html> (accessed: 01.03.2026).
- Park Y., Wu F., Feng X., Yang S., Wang E.H., Yao B., Moon C., Xiao G., Li Q.* Spatial analysis for AI-segmented histopathology images: methods and implementation // *arXiv preprint*. — 2025. — arXiv:2512.06116
- Poggio D., Sangiovanni G.M., Mastrantonio G., Lasinio G.J., Casoli E., Moro S., Ventura D.* Modeling benthic animals in space and time using Bayesian point process with cross validation: the case of holoturians // *Environmetrics*. — 2026. — Vol. 37, No. 3. — P. e70096.
- Ripley B.D.* Spatial statistics. — New York: Wiley-Interscience, 2004. — 272 p.
- Rodriguez Avellaneda F., Mateu J., Moraga P.* Estimating velocities of infectious disease spread through spatio-temporal log-Gaussian Cox point processes // *arXiv preprint*. — 2024. — arXiv:2409.05036
- Ruan Y., Yin P., Li F., Li D., Lin Q., Li K.* The accuracy of determining cluster size by analyzing Ripley's K function in single molecule localization microscopy // *Applied Sciences*. — 2019. — Vol. 9. — P. 3271.

- Samarasekara C.L., Flint I., Wang Y.* Modelling the spatial dependence of multi-species point patterns // *Ecology and Evolution*. — 2025. — Vol. 15. — e71066.
- Shcherban I.V., Fedotova V.S., Matukhno A.E., Shepelev I.E., Shcherban O.G., Lysenko L.V.* A method for detecting spatiotemporal patterns of cancer biomarkers-evoked activity using radial basis function network extracted time-domain features from calcium imaging data // *Journal of Neuroscience Methods*. — 2024. — Vol. 405. — P. 110097.
- Tarantino M., D'Angelo N., Cronie O., Adelfio G.* Modeling marked Poisson point processes with real-valued marks // *Scientific Meeting of the Italian Statistical Society*. — Cham: Springer Nature Switzerland, 2025. — P. 404–410.
- Taty-Moukati F., Stoica R.S., Bonneau F., Wu X., Caumon G.* From fault likelihood to fault networks: stochastic seismic interpretation through a marked point process with interactions // *Mathematical Geosciences*. — 2025. — Vol. 57, No. 1. — P. 115–151.
- Uchugonova A., Cao W., Hoffman R.M., Koenig K.* Comparison of label-free and GFP multiphoton imaging of hair follicle-associated pluripotent (HAP) stem cells in mouse whiskers // *Cell Cycle*. — 2015. — Vol. 14, No. 21. — P. 3430–3433.
- Voigt F.F., Emaury F., Bethge P., Waldburger D., Link S.M., Carta S., van der Bourg A., Helmchen F., Keller U.* Multiphoton in vivo imaging with a femtosecond semiconductor disk laser // *Biomedical Optics Express*. — 2017. — Vol. 8, No. 7. — P. 3213–3231.
- Wang I-H., Murray E., Andrews G., Jiang H.-C., Park S.J., Donnard E., Durán-Laforet V., Bear D.M., Faust T.E., Garber M., Baer C.E., Schafer D.P., Weng Z., Chen F., Macosko E.Z., Greer P.L.* Spatial transcriptomic reconstruction of the mouse olfactory glomerular map suggests principles of odor processing // *Nature neuroscience*. — 2022. — Vol. 25, No. 4. — P. 484–492.
- Weng Y., Zapiec B., Paredes R., Mombaerts P.* Glomeruli of the mouse olfactory bulb: numbers, sizes, shapes // *European Journal of Neuroscience*. — 2025. — Vol. 62, No. 11. — P. e70327.
- Zapiec B., Mombaerts P.* Multiplex assessment of the positions of odorant receptor-specific glomeruli in the mouse olfactory bulb by serial two-photon tomography // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2015. — Vol. 112, No. 43. — P. E5873–E5882.
- Zhang Y., Ackels T., Pacureanu A., Zdora M.C., Bonnin A., Schaefer A.T., Bosch C.* Sample preparation and warping accuracy for correlative multimodal imaging in the mouse olfactory bulb using 2-photon, synchrotron X-ray and volume electron microscopy // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. — 2022. — Vol. 10. — P. 880696.
- Zhu K.W., Burton S.D., Nagai M.H., Silverman J.D., de March C.A., Wachowiak M., Matsunami H.* Decoding the olfactory map through targeted transcriptomics links murine olfactory receptors to glomeruli // *Nature communications*. — 2022. — Vol. 13. — P. 5137.