

УДК 537.31

*В.П. ДЕМКИН, П.П. ЩЕТИНИН, С.В. МЕЛЬНИЧУК, Г. КИНГМА, Р. ВАН ДЕ БЕРГ, М.О. ПЛЕШКОВ, Д.Н. СТАРКОВ***РАСПРОСТРАНЕНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ТОКА В ТКАНЯХ ВЕСТИБУЛЯРНОГО ЛАБИРИНТА ЧЕЛОВЕКА: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ВЕСТИБУЛЯРНОГО ИМПЛАНТА ***

Предложена электрическая модель распространения тока через ткани вестибулярного лабиринта человека. При хирургической операции для прямой стимуляции вестибулярного нерва концы электродов вводятся через костную ткань лабиринта в перилимфу вблизи вестибулярного нерва. Гетерогенная по составу биологическая ткань вестибулярного лабиринта, окружающая электроды, обладает электропроводными и диэлектрическими свойствами. Таким образом, при подаче импульса тока от вестибулярного импланта на один из электродов между электродами и вестибулярными нервами могут возникать импульсные токи наводки, которые могут значительно ухудшать качество прямого сигнала. Для изучения таких сигналов и компенсации токов наводки в работе предложена эквивалентная электрическая схема замещения, отражающая реальные электроимпедансные свойства тканей вестибулярного органа, и проведены расчеты временных параметров распространения тока наводки. Показано, что значения этих параметров могут достигать значительных величин. Предложенная электрическая модель и результаты расчетов можно использовать для совершенствования вестибулярного импланта.

Ключевые слова: электрический ток, импеданс биологических тканей, электрическая модель, вестибулярный лабиринт, вестибулярный имплант.

Введение

Вестибулярный орган человека является сложной функциональной сенсорной системой, отвечающей за передачу информации головному мозгу о положении тела в пространстве и его движении. Отсутствие этой информации вызывается рядом заболеваний, частой причиной которых являются патологические процессы в органах внутреннего уха. Они вызваны, как правило, воспалительными, а также связанными с различными инфекциями процессами, интоксикацией лекарствами, гемоциркуляторными нарушениями, травмами и др. [1–3].

Восстановление вестибулярной функции зачастую возможно только посредством имплантации искусственного вестибулярного органа. Идея о реализации вестибулярного импланта (ВИ) состоит в замене лабиринта искусственным детектором движения и связанным с ним электрическим стимулятором, который способен посылать сигналы в мозг, для восстановления вестибулярной функции.

Существующие прототипы вестибулярных имплантов [4–6] пока не нашли широкого применения. Для разработки нового ВИ с высокой передаточной функцией требуется детальное исследование электрической проводимости биологических тканей, электрофизиологии периферического вестибулярного лабиринта и вестибулярных нервов. Данные исследования целесообразно проводить на основе электрической модели и приближений, описывающих физические процессы протекания электрического тока в биологических системах.

Электрическая модель и приближения

Вестибулярная система человека анатомически является частью внутреннего уха и состоит из трех детектирующих вращательное движение головы взаимно перпендикулярных полукружных каналов и двух органов, отвечающих за детектирование линейных ускорений головы и ощущение гравитации (утрикулус и саккулус) [7]. Утрикулус сообщается с образующими мембранный лабиринт полукружными каналами, а также с саккулусом. Последний, в свою очередь, через небольшой проток соединен с третьей структурой внутреннего уха, отвечающей за звуковосприятие, – перепончатым каналом улитки. Совокупно эти части органа образуют перепончатый (мембранный) лабиринт внутреннего уха.

Внутреннее пространство всего мембранного лабиринта заполнено эндолимфой – вязкой жидкостью с содержанием ионов $\text{Na}^+ \approx 1$ ммоль/л, $\text{K}^+ \approx 161$ ммоль/л и $\text{Cl}^- \approx 131$ ммоль/л. Полость между костным лабиринтом и мембранным лабиринтом также заполнена жидкостью (перилим-

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-15-01249).

фой), но с иным ионным составом: $\text{Na}^+ \approx 154$ ммоль/л, $\text{K}^+ \approx 3$ ммоль/л и $\text{Cl}^- \approx 128$ ммоль/л. Высокое содержание ионов и белковых веществ придает этим жидкостям свойства электролитов. Различия в ионном составе создают разницу потенциалов примерно в 80 мВ (так называемый эндолимфатический потенциал).

Все эти органы имеют сенсорные устройства – волосковые клетки, генерирующие последовательность электрических импульсов, частота и амплитуда которых зависит от величины линейных и угловых ускорений. Эти импульсы через синаптическую связь по нервам поступают в вестибулярные ядра продолговатого мозга и обрабатываются для формирования сигналов, обеспечивающих стабилизацию глаз и тела. Таким образом, рецепторы волосковых клеток конвертируют энергию механических стимулов в серию потенциалов действия, поступающих в центральную нервную систему.

Механизм генерации последовательности электрических импульсов в волосковых клетках описывается моделью Ходжкина – Хаксли [8, 9], в которой изменение мембранного потенциала волосковой клетки происходит в результате переноса зарядов (ионов) через мембрану клетки. Перенос вызывается механическими отклонениями ресничек волосковых клеток, расположенных в кристах полукружных каналов и отолитовых органах, образуя общие ионные токи. Этот процесс механоэлектрической трансдукции приводит к генерации пакетов импульсов потенциала, отражающих наличие линейных и угловых ускорений головы. Уравнение, описывающее динамику мембранного потенциала $V(t)$, имеет вид [8]

$$C_m \frac{dV}{dt} = -I_T - I_{Tr} - I_L, \quad (1)$$

где I_{Tr} – ток трансдукции; I_L – ток утечки; I_T – общий, протекающий через потенциалозависимые ионные каналы мембраны, ионный ток; C_m – емкость мембраны волосковой клетки.

Данная модель описывает механизм генерации последовательности импульсов потенциала действия и его распространение для стимуляции афферентного нерва, в основе которого лежит повышение проводимости мембраны для ионов натрия, вызываемое ее деполяризацией до порогового уровня.

В случае потери сенсорной функции вестибулярного органа необходима его замена искусственным аналогом – вестибулярным имплантом. В нем генерация электрических импульсов тока происходит искусственно с помощью гироскопических датчиков ускорений и поступает к соответствующему нерву через электроды. Вестибулярный имплант содержит три функциональные части: сенсорный блок, генератор импульсов и стимулятор [10–12]. Сенсорный блок содержит 3-осевые акселерометры и 3-осевые гироскопы для детектирования линейных и угловых ускорений головы. Генератор импульсов генерирует импульсы напряжения, пропорциональные ускорениям, которые затем в стимуляторе преобразуются в последовательности импульсов тока, частота которых определяется из направления и величины ускорения. Для стимуляции вестибулярного нерва импульсами тока используются платиновые электроды, окончания которых располагаются вблизи вестибулярного нерва в полости (ампуле), заполненной перилимфой.

Амплитудно-частотные параметры вестибулярного импланта должны соответствовать требованиям, исходящим из определения пороговых значений чувствительности вестибулярного аппарата человека к линейным и угловым ускорениям. Как показано в работе [12], нижний предел вращения головы человека равен 0.11 град/с² для углового ускорения и 0.5 град/с для угловой скорости, тогда как для линейных ускорений он равен 6 см/с². Действительные значения параметров вестибулярного импланта подбираются индивидуально для имплантированного пациента.

Способность импланта передавать импульсы в головной мозг по афферентным нервным каналам для восстановления функциональности вестибулярной системы определяется его передаточной функцией, определяемой по измерениям пороговых значений чувствительности имплантированного пациента к угловым и линейным ускорениям, а также по измерениям вестибулокулярных эффектов, отражающих корреляцию движения головы и глаз пациента [6,10]. Задача нахождения оптимального режима электрической стимуляции вестибулярного нерва и соответственно улучшения передаточной функции, является на сегодня наиболее актуальной, так как ее решение дает возможность совершенствования вестибулярного импланта и управления его передаточной функцией.

Одной из важных причин, влияющих на качество импланта, является расположение электродов, передающих импульсы тока в афферентный нерв. При проведении протезирования вестибу-

лярного аппарата используют три биполярных электрода, которые вводят внутрь ампулы в непосредственной близости от крист полукружных каналов и соответственно вблизи окончаний вестибулярных нервов [13]. Ткани вестибулярного лабиринта представляют собой сложную по химическому составу многокомпонентную гетерогенную среду, значительно различающуюся по физическим характеристикам, в том числе по электропроводным и диэлектрическим свойствам и соответственно обладающую электроимпедансными характеристиками по отношению к импульсам тока, исходящим от электродов. Поэтому для изучения механизмов распространения токовых импульсов вестибулярного импланта в тканях вестибулярного лабиринта можно использовать эквивалентные электрические схемы замещения биологических тканей [14, 15]. Эквивалентная электрическая схема биологической ткани – это условная модель, приближенно характеризующая живую ткань как проводник переменного тока.

В нашем случае электрическая модель распространения тока в вестибулярном лабиринте, с учетом его анатомической структуры, химического состава биологических жидкостей и тканей, электрических характеристик вестибулярного импланта выглядит следующим образом. Импульсы тока от погруженных в перилимфатическое пространство электродов могут распространяться разнонаправленно в тканях вестибулярного лабиринта.

Во-первых, электрический сигнал способен перемещаться по перилимфе, являющейся хорошим электролитом, благодаря значительному содержанию органических и неорганических ионов. В этом случае ток способен перетекать непосредственно к базальной части вестибулярного нейроэпителия, к которой подходят чувствительные аксональные окончания вестибулярных нейронов, приводя к возбуждению последних, распространяясь через локальные клеточные (сенсорные и вспомогательные) элементы, которые за счет своего специфического строения обладают диэлектрическими свойствами. Электрический импульс провоцирует на окончаниях открытие натриевых каналов нейрона, порождая генерацию потенциалов действия, подменяющих нейропульсацию от частично или полностью погибших волосковых клеток. Во-вторых, электрический сигнал способен частично преодолевать мембрану лабиринта, образованную эпителиальными и мезенхимальными клетками, далее распространяясь по эндолимфе к купуле, проникая через последнюю и возбуждая нервные окончания через апикальную часть нейроэпителия. Проникновение сигнала от апикальной до базальной части нейроэпителия происходит так же, как и в первом случае, через локальные клеточные (сенсорные и вспомогательные) элементы, обладающие емкостными свойствами. В местах контакта с афферентными окончаниями вестибулярных нейронов также происходит открытие ионных каналов, в результате чего формируется волна возбуждения, вызванная изменениями их мембранного потенциала.

Таким образом, наряду с прямым возбуждением вестибулярного нерва импульсом тока, приходящим от электрода, расположенного вблизи его окончаний, этот импульс также фактически беспрепятственно будет распространяться на два других соседних электрода и вестибулярных нерва, порождая крайне нежелательные токи наводки, вносящие помехи в работу вестибулярного импланта, и, следовательно, порождать искаженное восприятие мозгом информации о положении пациента в пространстве и его движении.

Время задержки распространения импульса токов наводки (фазовый сдвиг между напряжением и током) до соседних электродов и вестибулярных нервов можно рассчитать, используя эквивалентную электрическую схему замещения, соответствующую предложенной электрической модели, на основе данных о физико-химических характеристиках тканей вестибулярного лабиринта.

Как известно для биологических объектов электрический импеданс имеет комплексный характер и выражается формулой

$$Z = R + i \frac{1}{\omega C}, \quad (2)$$

где R – омическое сопротивление; ω – частота колебаний тока; C – емкость. Активная составляющая импеданса R связана, в первую очередь, с проводимостью внутренних жидких сред, являющихся электролитами. Реактивная компонента $X = 1/\omega C$ определяется емкостными свойствами биологической ткани, в частности емкостью биологических мембран.

Электрическую схему распространения тока в вестибулярном лабиринте можно представить в следующем виде (см. рис. 1): импульс тока (I), генерируемый на выходе импланта, через электрод подается на окончания вестибулярного нерва 1 , и одновременно, как импульс тока наводки, он распространяется на соседние электроды и окончания других вестибулярных нервов 2 через

(C, R) – элементы эквивалентной схемы замещения вестибулярного лабиринта. Здесь $R1$ – омическое сопротивление перилимфы; ($C1, R2$) и ($C2, R3$) – электрические характеристики среды для первого и второго варианта прохождения тока через ткани вестибулярного лабиринта, описанные в нашей модели. Величины омических сопротивлений и значений емкостей рассчитывались по известным в литературе данным [16–24]. Средние геометрические размеры вестибулярного лабиринта определялись исходя из специально полученной серии МРТ- и КТ-снимков высокого разрешения.

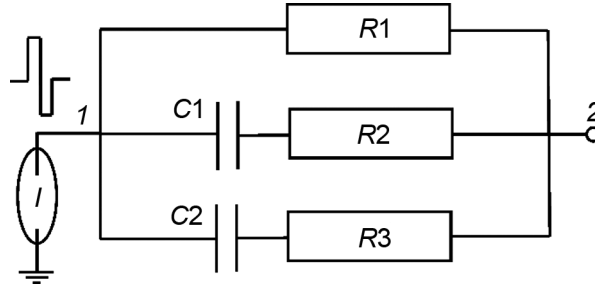


Рис. 1. Эквивалентная электрическая схема замещения вестибулярного лабиринта

В табл. 1 приведены типичные электрические параметры удельных сопротивлений жидкостей и емкостные характеристики клеток, а также геометрические параметры структурных элементов вестибулярного органа, используемые для расчетов. Расчеты проводились с использованием математического пакета COMSOL Multiphysics.

Таблица 1

Характеристики биологических тканей вестибулярного органа	Значение	Литература
Электрические характеристики		
Удельная проводимость, мСм/см:		[16, 17]
эндолимфа	14.252	
перилимфа	14.373	
Емкость мембраны волосковой клетки, пФ	11.26	[18]
Емкость мембраны клетки, образующей мембранный лабиринт, пФ	23.8	[19]
Емкость мембраны клетки базальной части нейроэпителлия, пФ	24.9	[20]
Геометрические размеры структурных элементов вестибулярного органа		
Средний размер клетки, образующей мембранный лабиринт, см	$5 \cdot 10^{-4}$	[21]
Диаметр клетки базальной части нейроэпителлия, см	$9 \cdot 10^{-4}$	[24]
Длина полукружного канала, см	2.1	[22]
Внутренний радиус полукружного канала, см	0.015	[23]
Радиус кривизны полукружного канала, см	0.35	

Результаты расчетов

Расчет фазовых сдвигов между напряжением и током для схемы (рис. 1), представляющей пятиэлементную модель Максвелла, проводился с использованием формулы, полученной в работе [14] для импеданса:

$$Z = \frac{R1 - R1 R2 R3 C1 C2 \omega^2 + i\omega R1 (R2 C1 + R3 C2)}{1 - (R1 + R2) R3 C1 C2 \omega^2 - R1 R2 C1 C2 \omega^2 + i[(R1 + R2) C1 + (R1 + R3) C2]}, \quad (3)$$

или

$$Z = \frac{R1[(1 - A\omega^2) + iB\omega]}{(1 - D\omega^2) + iF}, \quad (4)$$

где

$$A = R2 R3 C1 C2, \quad B = (R2 C1 + R3 C2), \quad (5)$$

$$D = (R1 R3 + R2 R3 - R1 R2) C1 C2, \quad F = (R1 + R2) C1 + (R1 + R3) C2.$$

Тогда угол сдвига фаз можно определить из формулы

$$\operatorname{tg} \Delta\varphi = -\frac{[F(1 - A\omega^2) - B\omega(1 - D\omega^2)]}{BF\omega - (1 - A\omega^2)(1 - D\omega^2)}. \quad (6)$$

С учетом геометрических размеров и удельных электрических параметров вычисленные значения емкостей и омических сопротивлений составляют: $C1 = 56$ нФ; $C2 = 72$ нФ; $R1, R2 = 1-2$ кОм; $R3 = 15-20$ кОм. Расчеты амплитудных значений токов и фазовые сдвиги проводились для характерных значений частот вестибулярного импланта ω : 200, 400 и 600 с^{-1} . Значения фазовых сдвигов $\Delta\varphi$ между током и напряжением и временной задержки токов наводки на соседние электроды импланта $\tau = \Delta\varphi/\omega$ приведены в табл. 2, из которой видно, что в данной области частот угол сдвига фаз растет с ростом частоты.

Таблица 2

Параметры импульса наводки	Частота стимулирующего импульса тока, с^{-1}		
	200	400	600
$\Delta\varphi$, рад/град	-0.11/6.3	-0.15/8.6	-0.19/10.8
$\tau = \Delta\varphi/\omega$, мс	0.09	0.06	0.05

Заключение

Разработана модель распространения электрического тока через ткани вестибулярного органа и эквивалентная ей электрическая схема замещения, отражающая реальные электроимпедансные свойства биологических тканей. Проведены расчеты импеданса вестибулярного органа, временных и фазовых параметров распространения тока наводки на основе экспериментальных данных о физико-химических характеристиках тканей вестибулярного лабиринта. Показано, что при подаче импульса тока от вестибулярного импланта между электродами и вестибулярными нервами возникают импульсные токи наводки, которые могут значительно ухудшать качество прямого сигнала. Особенностью дисперсии импеданса является возрастание фазового сдвига с ростом частоты. Предложенная электрическая модель и результаты расчетов могут служить основой для проектирования нового типа вестибулярных имплантов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van de Berg R., Van Tilburg M., and Kingma H. // *ORL*. – 2015. – V. 77. – P. 197–218.
2. Lloret-Villas A., Varusai T.M., Juty N., et al. // *Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* – 2017. – V. 6. – P. 73–86.
3. Waigh T.A. *Applied Biophysics: a Molecular Approach for Physical Scientists*. – John Wiley & Sons, Ltd., 2007. – 421 p.
4. Gong W. and Merfeld D.M. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2000. – V. 28. – P. 572–581.
5. Nguyen T.A.K., Digiovanna J., Cavuscens S., et al. // *J. Neural Eng.* – 2016. – V. 13. – No. 4. – P. AN046023.
6. Van de Berg, Guinand N., and Nguyen T.A.K. // *Frontiers in System Neurosciense*. – 2012. – V. 8. – P. 1–12. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00255.
7. URL: <http://humananatomy-lib.com/internal-parts-of-the-ear/>
8. Alexandrov V.V., Alexandrova T.B., Vega R., et al. // *Proceedings of the 4th WSEAS Int. Conf. on Mathematical Biology and Ecology (MABE'08)*. – Acapulco, Mexico, 2008.
9. Alexandrov V.V., Almanza A., Kulikovskaya N.V., et al. *Mathematical Modeling of Complex Information Processing Systems*. – Moscow University Press, 2001. – P. 26–41.
10. Guyot J.-P., Sigrist A., Pelizzone M., and Kos M.I. // *Ann. Biomed. Eng.* – 2000. – V. 28. – P. 572–581.
11. Jiang D., Demosthenous A., Perkins T.A., et al. // *IEEE Trans. Biomedical Circuits and Systems*. – 2011. – V. 5. – No. 2. – P. 147–159.
12. Shkel A.M., Liu Jiayin, Ikei C., et al. // *First IEEE Int. Conf. on Sensors (Sensors 2002)*. Orlando, FL, USA, 12–14 June. – 2002. – V. 2. – P. 1526–1531.
13. Ramos-Miguel A., Ramos-Macias A., Viera Artiles J., et al. // *J. Int. Adv. Otolology*. – 2015. – V. 11(3). – P. 222–228.
14. Зуев А.Л., Мишланов В.Ю., Судаков А.И. и др. // *Российский журнал биомеханики*. – 2012. – Т. 18. – № 4. – С. 491–497.
15. Зуев А.Л., Мишланов В.Ю., Судаков А.И. и др. // *Российский журнал биомеханики*. – 2010. – Т. 14. – № 3 (49). – С. 68–78.
16. Wangemann P. // *J. Physiol.* – 2006. – V. 576 (Pt1). – P. 11–21.
17. *Handbook of Sensory Physiology* / ed. W.D. Keidel and W.D. Neff. – 1975. – V. V(1). – P. 657.

18. Sadovnichii V.A., Aleksandrova V.V., Aleksandrova T.B., et al. // Moscow University Mechanics Bulletin. – 2008. – V. 63. – No. 6. – P. 139–145.
19. Carter T.D., Zupancic G., Smith S.M., et al. // J. Physiol. – 1998. – V. 513.3. – P. 845–855.
20. Santos-Sacchi J. // Hear Res. – 1991. – V. 52(1). – P. 89–98.
21. Garipcan B., Maenz S., and Pham T. // Adv. Eng. Mater. – 2011. – V. 13. – No. 1–2.
22. Curthoys I.S. and Oman C.M. // Acta Otolaryngol (Stockh). – 1987. – V. 103. – P. 254–261.
23. Curthoys I.S., Markham C.H., and Curthoys E.J. // J. Morphol. – 1977. – V. 151. – P. 17–34.
24. Puliafito A., Primo L., and Celani A. // J. R. Soc., Interface. – 2017. – V. 14 (134). – P. 32.

Национальный исследовательский Томский государственный университет,
г. Томск, Россия

Поступила в редакцию 14.07.17.

Демкин Владимир Петрович, д.ф.-м.н., профессор каф. общей и экспериментальной физики, e-mail: demkin@ido.tsu.ru;
Щегинин Петр Павлович, науч. сотр. лаб. «Моделирование физических процессов в биологии и медицине», e-mail: wospp@yandex.ru;
Мельничук Сергей Васильевич, к.ф.-м.н., доцент каф. общей и экспериментальной физики, e-mail: osbereg@yandex.ru;
Кингма Герман, Ph.D., профессор каф. общей и экспериментальной физики, e-mail: hermanuskingma@gmail.com;
Ван де Берг Рэймонд, доцент каф. общей и экспериментальной физики, e-mail: raumond.vande.berg@mumc.nl;
Плешков Максим Олегович, мл. науч. сотр. лаб. «Моделирование физических процессов в биологии и медицине», e-mail: pankerams@gmail.com;
Старков Дмитрий Николаевич, мл. науч. сотр. лаб. «Моделирование физических процессов в биологии и медицине», e-mail: dstark2048@gmail.com.