

## ФИЗИКА КОНДЕНСИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ

УДК 538.951

DOI: 10.17223/00213411/66/9/2

**Физико-математическая модель отолитовых структур  
и численное моделирование динамики слоев отолитовых мембран  
животного при действии механического стимула\***В.П. Демкин<sup>1</sup>, С.В. Мельничук<sup>1</sup>, М.В. Светлик<sup>1</sup>, Л.В. Смаглий<sup>1,2</sup>,  
Т.В. Руденко<sup>1,2</sup>, В.А. Зайцев<sup>1</sup>, В.М. Алифирова<sup>2</sup>, О.В. Гребенюк<sup>1,2</sup><sup>1</sup> *Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск, Россия*<sup>2</sup> *Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия*

Предложена 3D-физико-математическая модель отолитовых органов вестибулярной системы на примере животного, крысы, с учетом их структурно-морфологических и анатомических особенностей. Проведен численный эксперимент по исследованию смещений слоев отолитовых мембран крысы под действием статического механического стимула, соответствующего вращениям вокруг главных осей головы ( $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ). Показано, что угловые ускорения приводят к активации афферентных вестибулярных нервов не только полукружных каналов, но и отолитовых структур. При вращении головы вокруг главных осей наряду с активацией волосковых клеток полукружного канала активируются и клетки отолитовых органов, обеспечивая возбуждение соответствующих афферентных волокон и взаимодействие сигналов полукружных каналов и отолитовых структур. На основании расчета смещений гелевого и сетчатого слоев отолитовых мембран рассчитаны относительное число активированных клеток и их смещение, обуславливающее ионные токи трансдукции и изменение мембранного потенциала клеток. Результаты расчетов хорошо согласуются с многочисленными экспериментами по взаимодействию сигналов полукружных каналов и отолитовых органов. Предложенную 3D-модель и результаты расчетов рекомендовано использовать для разработки вестибулярного имплантата.

**Ключевые слова:** физико-математическая модель, вестибулярный лабиринт, отолитовые структуры, отолитовая мембрана, волосковые клетки, морфологическая полярность, вестибулярная дисфункция, вестибулярный имплант.

**Введение**

Вестибулярная система человека является одной из самых сложных сенсорных биофизических систем, отвечающая за генерацию и передачу в мозг информации о положении тела в пространстве и об его движении [1]. Несмотря на многолетние исследования в данной области, физиологические и физические механизмы работы вестибулярного аппарата человека недостаточно изучены, поскольку его диагностика *in vivo* очень сложна. В таких случаях эффективным методом является физико-математическое моделирование и последующее сравнение результатов расчетов с экспериментальными результатами, полученными на лабораторных животных. Почти идентичное строение сенсорных эндоорганов, нейронных путей у разных позвоночных дает возможность делать общие выводы о физических свойствах вестибулярных анализаторов и вычислительных возможностях нейронных компонентов вестибулярных путей человека на основе экспериментов с животными, например, с крысами [1, 2].

Периферический отдел вестибулярной системы позвоночных представлен тремя взаимно перпендикулярными полукружными каналами 1 и двумя перепончатыми мешочками 2, 3 во внутреннем ухе (рис. 1), которые стимулируются линейным или угловым ускорением, обеспечивая восприятие положения или движения головы.

Два отолитовых сенсорных органа, утрикулярная и саккулярная макулы 5, опосредуют восприятие линейного ускорения, в то время как кристы 4 трех полукружных каналов обнаруживают угловое ускорение. Каждый вестибулярный сенсорный эпителий содержит механосенсорные волосковые клетки, которые действуют как первичные преобразователи для вестибулярной передачи сигналов в головной мозг [2].

\* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-00259, <https://rscf.ru/project/23-25-00259/>.

Дисфункция вестибулярной системы вызывает постуральную нестабильность, нарушение зрения во время движения головы и хроническое нарушение равновесия [3]. При двухсторонней вестибулярной дисфункции единственным методом лечения является имплантация – замена вестибулярного органа протезом – искусственным детектором движения и связанным с ним электрическим стимулятором, который генерирует электрические сигналы в вестибулярном нерве для передачи в головной мозг.

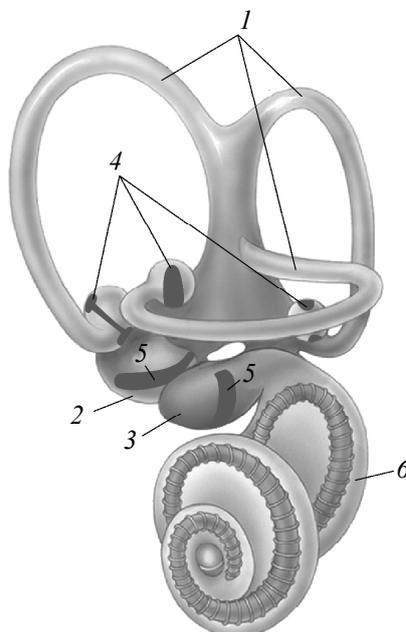


Рис. 1. Схема периферического отдела вестибулярного органа: 1 – полукружные каналы; 2 – утрикула; 3 – саккула; 4 – кристы полукружных каналов; 5 – макулы; 6 – кортиев орган

Как показано в исследованиях, результаты которых представлены в [4–7], прямая гальваническая стимуляция вестибулярного нерва открывает широкий спектр новых вариантов исследования центральной вестибулярной системы и дает возможность протезирования вестибулярного органа для восстановления вестибулярной функции. Однако практическим результатом этих исследований стало пока создание вестибулярного импланта, заменяющего функции полукружных каналов, отвечающих за детектирование вращения головы [8–10]. Необходимость учета всех сенсоров движения для поддержания стабильного зрения и позы вызвана тем, что полукружные каналы и отолитовые сенсорные области внутреннего уха функционируют как интегрированная система – в ответ на движение головы сигналы отолитов взаимодействуют с сигналами полукружных каналов, вызывая соответствующие ощущения, движения глаз и постуральные реакции. Таким образом, концепция вестибулярного импланта должна строиться на многоканальной стимуляции вестибулярных нервов, моделирующих стимулы от трех полукружных каналов и двух отолитовых органов, которые вместе обеспечивают ощущение движения и ориентацию в пространстве.

Моделирование функций всех пяти вестибулярных анализаторов и разработка комплексной модели электрической стимуляции вестибулярных нервов связаны с решением проблемы различия структурно-морфологических свойств отолитовой мембраны и ампул полукружных каналов. В отличие от структуры полукружных каналов, где все волосковые клетки в одном канале ориентированы одинаково, волосковые клетки отолитов имеют неоднородную морфологическую полярность, вследствие чего перемещение головы в одном направлении обычно вызывает сложную картину возбуждения одних волосковых клеток и ингибирования других внутри одного и того же конечного органа. Поэтому, в отличие от сравнительно хорошо изученного подхода к исследованию и совершенствованию протезной стимуляции полукружных каналов [11], протезная стимуляция отолитов представляет собой более сложный процесс исследования этой мало изученной области. Гравитационно-инерциальное ускорение, кодируемое утрикулой и саккулой, включает не только

три компонента, обусловленных ускорением поступательного движения головы, но и три перекрывающихся компонента, обусловленных ускорением при наклоне головы относительно вектора силы тяжести, делая, таким образом, стимулирующий импульс шестимерным, что приводит к неопределенности в интерпретации результатов тестирования вестибулярных функций и является причиной противоречивых результатов экспериментов по стимуляции окуло-отолитовых рефлексов и их теоретической интерпретации [12].

В связи с этим целью данной работы является разработка физико-математической модели отолитовых структур вестибулярной системы на примере животного (крысы) с учетом их структурно-морфологических и анатомических особенностей и проведение численного эксперимента по исследованию динамики отолитовых мембран при механическом воздействии, а именно, гравитационно-инерционной силы.

### Морфология отолитовых органов

Основными отолитовыми органами у млекопитающих являются саккула и утрикула, эпителиальные поверхности которых, называемые макулами, ориентированы приблизительно в вертикальной и горизонтальной плоскостях соответственно. Саккулярные и утрикулярные пятна макулы на одной стороне головы являются зеркальным отражением пятен на другой стороне [13].

Популяция волосковых клеток отолитовой мембраны неоднородна: более крупные и изолированные клетки распределены вдоль узкой центральной зоны, называемой стриолой. Пучки стереоцилий волосковых клеток образуют ориентированные векторы, указывающие на самый длинный волосок – киноцилию. Пучки волосковых клеток меняют свою полярность на линии, параллельной стриоле, называемой линией инверсии полярности (LPR) (рис. 2). Морфологическая полярность пучка волосков, которая определяется положением киноцилий волосковых клеток относительно пучка стереоцилий, различается между утрикулярной и саккулярной макулой. Ориентация утрикулярных киноцилий направлена от периферии к стриолам, а в саккуле ориентация киноцилий противоположна. Стриола имеет характерную особенность: на утрикуле она имеет С-образную форму, похожую на дугу окружности или параболу, в зависимости от вида, тогда как на саккуле она имеет S-образную форму [2, 13, 14] (рис. 2).

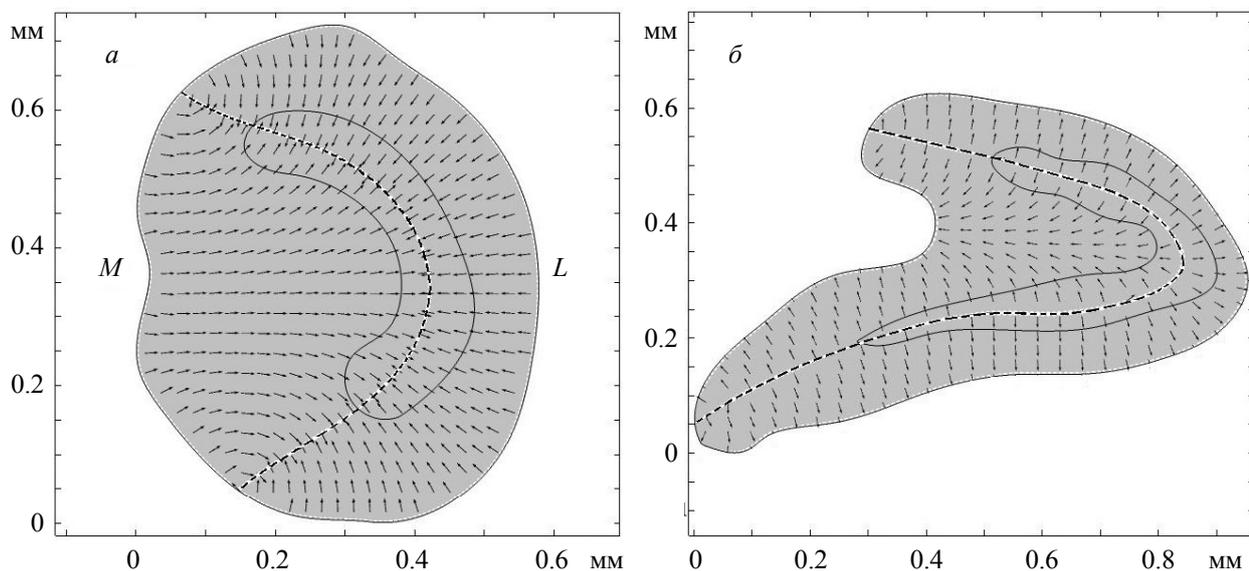


Рис. 2. Структуры утрикулы (а) и саккулы (б) крысы. Стрелками указаны направления морфологической полярности клеток. Линия инверсии полярности обозначена жирной пунктирной линией. Границы стриольных областей указаны сплошной линией. Обозначения: *M* – медиальное (срединное) и *L* – латеральное (боковое), указывают на ориентацию утрикулы относительно головы. Размеры отолитов даны в мм

У млекопитающих существует два типа вестибулярных волосковых клеток. Волосковые клетки типа I иннервируются чашевидными окончаниями чашечек, а волосковые клетки типа II – бутонными окончаниями вестибулярных первичных афферентов. Волосковые клетки типа I имеют значительно большее количество стереоцилий, чем волосковые клетки типа II, соответственно

эти различия предполагают, что волосковые клетки типа I и типа II различаются по количеству и длине стереоцилий в пучках волосков и по их расположению внутри мембраны.

Высота пучков волосковых клеток значительно различается в зависимости от их положения на утрикулярной макуле и от их типа. Выделяется четыре подгруппы, различающиеся по структуре пучков: зона 1 (латеральная экстрастриола), зона стриол 2, зона стриол 3 и зона 4 (медиальная экстрастриола) [15, 16]. Зона 1 соответствует латеральной экстрастриоле, она содержит только волосковые клетки II типа. Зона 2 представляет собой полосу волосковых клеток типа II. Зона 3 содержит волосковые клетки как I, так и II типа. Зона 4 содержит только волосковые клетки типа II, она соответствует медиальной экстрастриоле. Волосковые клетки типа I ограничены только стриолярной зоной 3. Они имеют более высокие стереоцилии, более длинные массивы и более крутые наклоны, чем соседние (зона 3) пучки клеток типа II. Распределение волосковых клеток в макулах саккулы сходно с таковым в макулах утрикулы [17].

Структура волосковых пучков: количество волосков в пучке, высота киноцилий и стереоцилий, расстояние от высокого до короткого конца пучка, а также отношение высоты киноцилии к высоте самой высокой стереоцилии являются основными факторами, определяющими механику пучков при действии внешних стимулов и, следовательно, способность волосковых клеток кодировать звуки и стимулы движения головы [14].

### Структура отолитовой мембраны

Отолитовая мембрана структурно организована в несколько слоев с толщиной 10–15 мкм и различными механическими свойствами (рис. 3). В самый верхний слой мембраны встроены отоконии, представляющие собой наноконпозиты на основе кальцита, содержащие небольшое количество белковых молекул [18]. Плотность этих кристаллов выше, чем у окружающих материалов, и ускорения головы приводят к силам, действующим на них. Нижележащие сетчатый и гелевый слои отличаются по разной структуре их филаментной матрицы. Слои накладываются на сенсорный эпителий, который состоит из волосковых клеток и соединительной ткани. Волосковые клетки «ощущают» перемещения отоконий через прикрепленные к ним пучки волосков. Клетки деполаризуются, когда их волосковые пучки перемещаются в направлении киноцилии. Изгиб пучков в противоположном направлении приводит к гиперполяризации волосковых клеток.

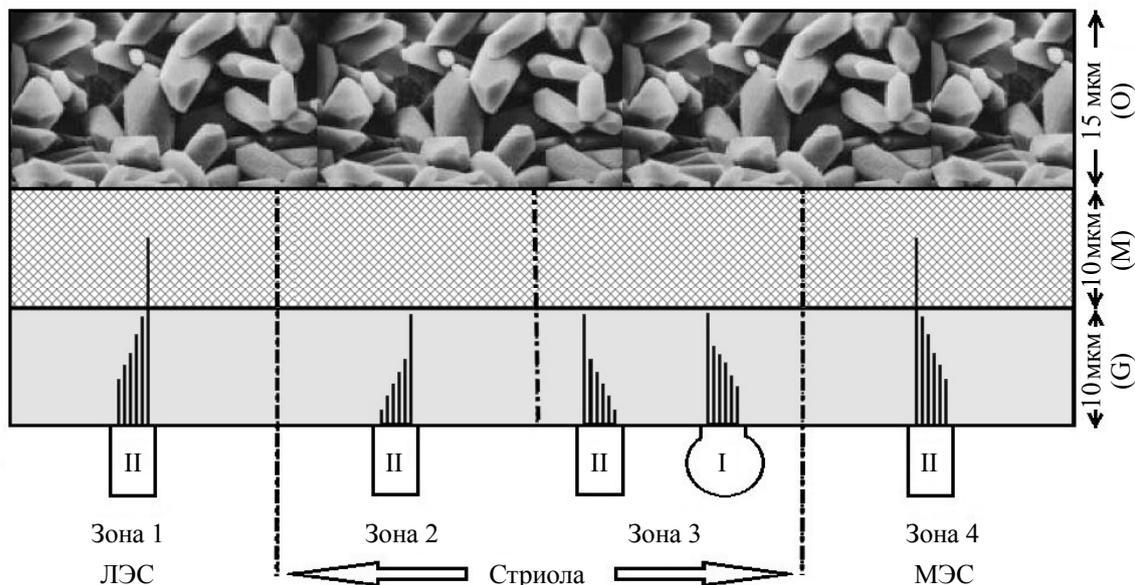


Рис. 3. Структура отолитовой мембраны: (G) – слой геля; (M) – сетчатый слой; (O) – слой отоконий; ЛЭС и МЭС – латеральная часть и медиальная часть экстрастриолы. Римскими цифрами I и II обозначены волосковые клетки первого и второго типов

В отличие от полукружных каналов, отолитовые сенсоры стимулируются гравитационно-инерционной силой (GIF), действующей на отоконии, что приводит к отклонению пучков волосков волосковых клеток. GIF представляет собой сумму силы гравитации и силы инерции из-за ли-

нейного ускорения [19]. Сенсорному аппарату и механизмам его стимулирования посвящено небольшое количество работ. В данном исследовании для понимания функционирования сенсорного аппарата использовано 3D-математическое моделирование с применением метода конечных элементов и пакета COMSOL Multiphysics® 4.2.

### Физико-математическая модель отолитовой мембраны

В настоящее время в клинической практике отсутствует вестибулярный имплант, заменяющий функции отолитовых органов. Возможности протезирования отолитовых структур ограничены неполными знаниями о механизме трансдукции механического стимула в электрический нейронный сигнал, передаваемый в центральную нервную систему. Имеется несколько публикаций [2, 3, 12], описывающих попытки генерировать электрически вызванные отолито-окулярные рефлексы (OOR), в которых получены противоречивые результаты. Причина кроется в том, что вместе со сложной морфологией отолитовых структур, по сравнению с полукружными каналами, существует проблема интерпретации реакции вестибулярной системы на гальваническую вестибулярную стимуляцию. Эта реакция может проявляться как сумма реакций отолитовых органов и полукружных каналов. Электрофизиологические исследования, показывающие подобную активацию первичных афферентов от отолитовых органов и каналов и их конвергенцию в вестибулярных ядрах, подтверждают это [19, 20]. При этом остается неясным, в какой мере гравитационно-инерционный стимул влияет на активацию полукружных каналов и отолитовых мембран, каким образом взаимодействие отолитов и полукружных каналов влияет на проявление отолито-окулярных рефлексов (OOR) и вестибуло-окулярных рефлексов (VOR).

Для выяснения этих вопросов нами предложена физико-математическая модель отолитовой мембраны и ее активации гравитационно-инерционными стимулами, которая включает в себя следующие элементы:

- детализированную анатомическую структуру отолитовых органов на основе МРТ- и КТ-снимков;
- трехслойную гетерогенную структуру и неоднородности физических свойств слоев отолитовых мембран;
- зональное распределение волосковых клеток типа I и II с учетом их морфологических свойств.

Основные положения модели заключаются в следующем:

- степень активации волосковых клеток под действием механического стимула определяется их физическими свойствами и морфологической полярностью;
- гравитационно-инерциальное ускорение при движении по криволинейной траектории описывается линейным и угловым ускорениями, обуславливающими интегральный ответ всех вестибулярных сенсоров как результат взаимодействия сигналов полукружных каналов и отолитовых органов;
- математическая модель динамики отолитовых мембран основана на уравнениях механики деформируемого твердого тела;
- 3D-моделирование смещений слоев мембраны под действием механического стимула в отолитовых мембранах проводится методом конечных элементов.

На рис. 4 изображено 3D-расположение отолитовых макул (утрикулы и саккулы) относительно координат относительно головы, находящейся в нормальном анатомическом вертикальном положении с осями  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ , направленными вперед, влево и вверх соответственно. Предполагается, что кривизна отолитовых структур не вносит существенных изменений в афферентные ответы на движения головы [21] и для оценки среднего вектора поляризации отолитов мы будем рассматривать только их планарную конфигурацию. Как видно из рис. 4, плоскость утрикулярной макулы отклонена назад от горизонтали на  $30^\circ$  и латерально на  $10^\circ$  и находится примерно в плоскости горизонтального полукружного канала, а саккулярная макула расположена параллельно средней сагиттальной плоскости [20, 22, 23]. Таким образом, утрикулярные афференты преимущественно будут сигнализировать о латеральных и сагиттальных компонентах ускорения головы, а саккулярные афференты – о вертикальном и переднезаднем компонентах ускорения головы. Так как стриола делит каждую макулу на две области с обратной полярностью волосковых клеток, следовательно, когда все афференты макулы возбуждаются или тормозятся, результирующий сигнал будет определяться относительным весом каждой ее области.

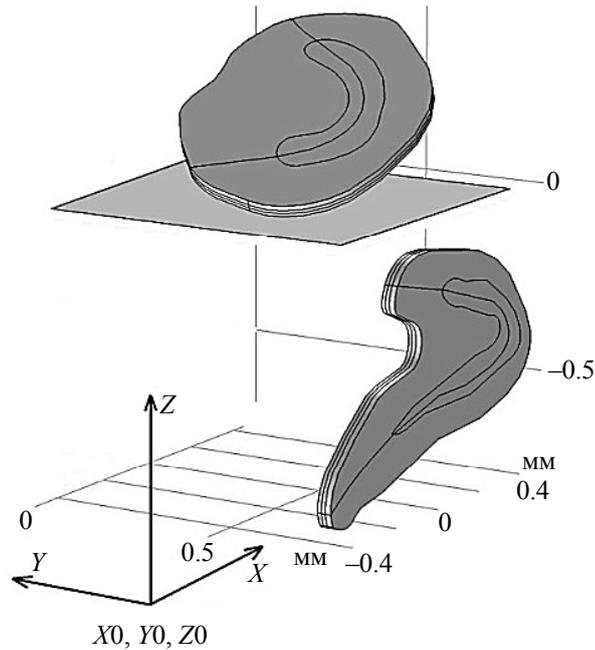


Рис. 4. Пространственная ориентация левых утрикулы и саккулы крысы. В координатах, связанных с головой, саккулярная макула находится в вертикальной плоскости, выровненной в направлении оси  $X$ . Утрикулярная макула находится в горизонтальной плоскости, но с наклоном назад от горизонтали на  $30^\circ$  и наклоном относительно плоскости  $XY$  на  $10^\circ$ . Начало системы координат обозначено  $X_0, Y_0, Z_0$  [15]

Под действием сил инерции или силы тяжести отолитовые мембраны, содержащие кристаллы, приводят в движение гель и отклоняют реснички волосковых клеток. Волосковые клетки деполяризуются, когда их волосковые пучки перемещаются в направлении киноцилии. Затем волосковые клетки изменяют свой потенциал в соответствии с линейными ускорениями, модулируя скорость возбуждения сенсорных афферентных нейронов, передающих информацию к вестибулярным ядрам и мозжечку.

Таким образом, на основании рассчитанных 3D-смещений мембран и измеренных направлений поляризации волосковых клеток можно рассчитать распределение возбуждения волосковых клеток по всей макуле отолита. Изменения в направлении механических стимулов будут приводить к разным отклонениям стереоцилий волосковых клеток в зависимости от их размещения в разных слоях отолитовой мембраны и соответствующим разным картинам афферентного возбуждения.

Верификация физико-математической модели проводилась на основе сравнения наших расчетов с результатами конечно-элементного моделирования смещений отолитовых мембран при статических линейных ускорениях [21]. В данной работе моделирование было основано на точных измерениях поверхностей утрикулярных и саккулярных макул, которые указывают на наличие кривизны этих поверхностей. Показано, что эта кривизна не оказывает влияния на механику отолитов в целом, и приближение плоской поверхности отолитовых мембран, которое мы использовали в наших расчетах, хорошо согласуется с результатами [21].

### Результаты и их обсуждение

В данной работе на основании предложенной физико-математической модели на примере животного (крысы) проведены вычисления 3D-смещений слоев отолитовой мембраны при действии статических механических стимулов, соответствующих вращениям вокруг главных осей головы ( $X, Y, Z$ ). Несоответствие этих осей направлениям, связанным с плоскостями утрикулы и саккулы (см. рис. 3), приводит к активации волосковых клеток отолитовых мембран при вращении головы вокруг осей  $X, Y, Z$ . Расчет степени активации волосковых клеток отолитовых мембран проводился с использованием программного обеспечения COMSOL Multiphysics® 4.2. на основе геометрической модели, изображенной на рис. 4. Типовые геометрические параметры отолитовых органов

крысы взяты из [15]. Для описания механических свойств слоев отолитовых мембран использованы данные из [24].

На рис. 5 представлены результаты расчета 3D-смещений слоев утрикулы и саккулы при вращении головы вокруг оси  $Z$  с угловой скоростью  $\omega = 2\pi$  рад/с. При этом механический стимул создается центробежной силой. Смещение начала системы координат ( $X_0 = 0$  мм,  $Y_0 = 5$  мм,  $Z_0 = 10$  мм) задано исходя из анатомических особенностей черепа крысы.

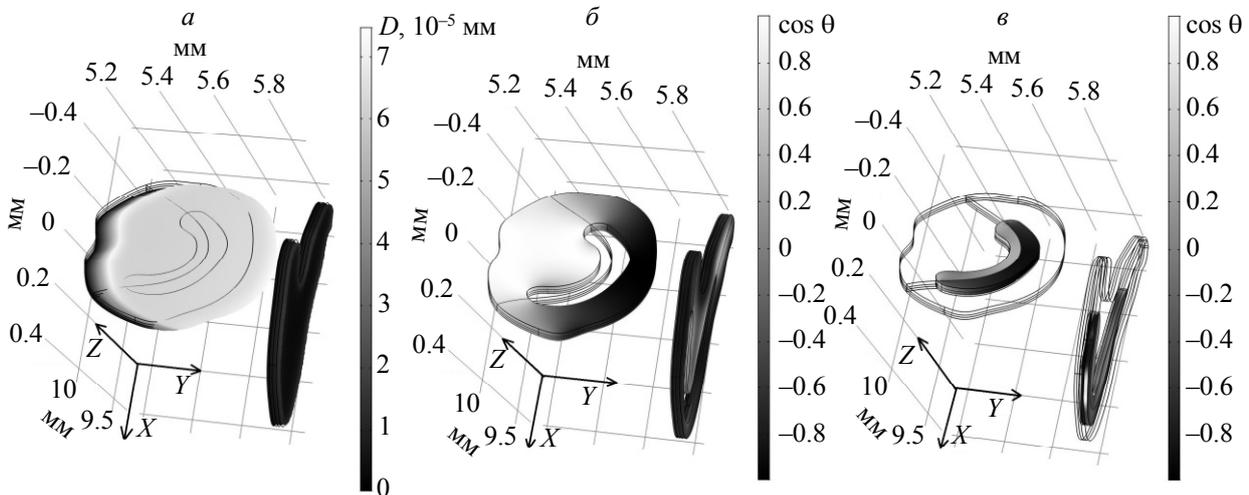


Рис. 5. Смещения слоев левых утрикулы и саккулы при вращении головы вокруг оси  $Z$  с угловой скоростью  $\omega = 2\pi$  рад/с. Светлые тона серого – активирование волосковых клеток, темные тона серого – их ингибирование.  $a$  – смещение слоев утрикулы и сакулы;  $b$  и  $v$  – смещение слоев утрикулы и сакулы с учетом  $\cos \theta$ , где  $\theta$  – угол между направлением механического стимула и морфологической полярности пучков волосковых клеток экстрастриолярных зон и стриолы соответственно

Как видно из рис. 5, при вращении вокруг оси  $Z$  происходит активирование волосковых клеток, находящихся в медиальной зоне утрикулы от линии смены их полярности. Напротив, волосковые клетки саккулы практически не активируются.

Таким образом, при вращении головы вокруг оси  $Z$ , наряду с активацией волосковых клеток горизонтального полукружного канала, активируются и клетки утрикулы, обеспечивая возбуждение соответствующих афферентных волокон.

На рис. 6 представлены аналогичные результаты расчета 3D-смещений слоев утрикулы и саккулы при вращении головы вокруг осей  $X$ ,  $Y$  с угловой скоростью  $\omega = 2\pi$  рад/с.

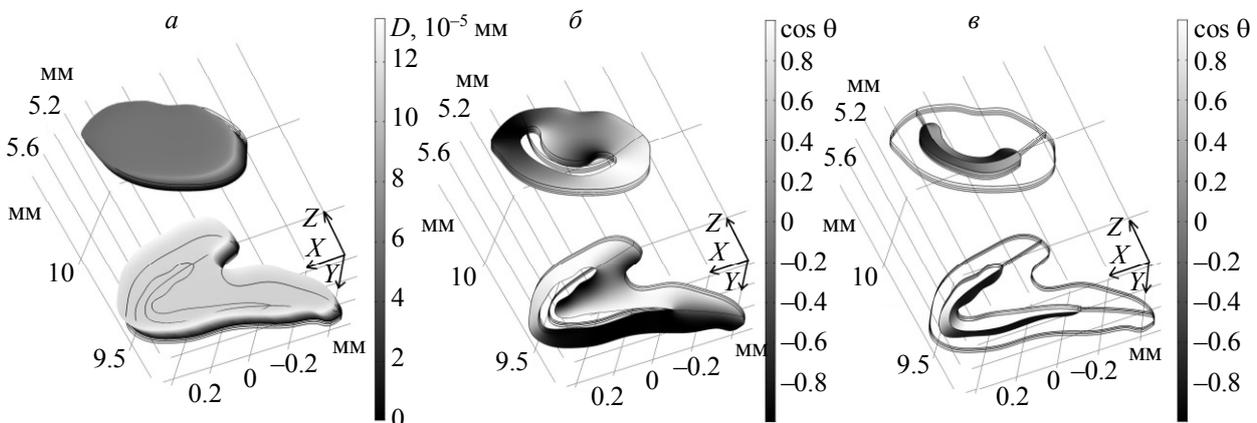


Рис. 6. Смещения слоев левых утрикулы и саккулы при вращении головы вокруг осей  $X$  и  $Y$  с угловой скоростью  $\omega = 2\pi$  рад/с. Светлые тона серого – активирование волосковых клеток, темные тона серого – их ингибирование.  $a$  – смещение слоев утрикулы и сакулы;  $b$  и  $v$  – смещение слоев утрикулы и сакулы с учетом  $\cos \theta$ , где  $\theta$  – угол между направлением механического стимула и морфологической полярности пучков волосковых клеток экстрастриолярных зон и стриолы соответственно

С учетом направления осей вращения и расположения утрикулы и саккулы можно заключить, что результат действия механического стимула на отолитовые мембраны будет одинаковым относительно вращения вокруг оси  $X$  и  $Y$ .

При вращении вокруг осей  $X$  и  $Y$  активируются в основном волосковые клетки саккулы, точнее в ее верхней области относительно линии смены полярности клеток. Волосковые клетки утрикулы активируются в основном в латерально-дорсальной области как для экстрастриольных, так и стриольных зон.

Результаты наших расчетов хорошо согласуются с экспериментами по взаимодействию сигналов полукружных каналов и отолитовых органов [25–27, 15]. Экспериментальные исследования показали, что гравитационные сигналы, исходящие от органов отолита, и сигналы вращения в вертикальной плоскости, исходящие из полукружных каналов, интенсивно взаимодействуют. Эксперименты по обнаружению сигналов для изучения перцептивных взаимодействий между сигналами отолита и горизонтального полукружного канала при одновременном вращении и перемещении по криволинейной траектории свидетельствуют о том, что сознательное восприятие линейных и угловых ускорений основывается на интегрированной информации, полученной из каналов и отолитов.

Деполаризация волосковых клеток в результате смещений отолитовой мембраны приводит к открытию ионных каналов и появлению тока трансдукции, который изменяет мембранный потенциал клетки. Изменение мембранного потенциала генерирует последовательность электрических импульсов, частота и амплитуда которых зависят 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, смещение слоев будет определять степень деполаризации клеток и величину тока трансдукции.

В табл. 1 приведены данные о количестве активированных волосковых клеток в различных слоях утрикулы крысы механическим стимулом, возникающим за счет центробежного ускорения при вращении головы вокруг оси  $Z$  с учетом зонального размещения волосковых клеток первого и второго типа и различных смещений гелевого и сетчатого слоя. Из-за малых размеров отолитовых мембран действие механического стимула одинаково для всей площади утрикулы. Но вследствие разной морфологической полярности клеток действие механического стимула на каждую клетку будет пропорционально  $\cos \alpha$ , где  $\alpha$  – угол между вектором центробежного ускорения и вектором поляризации клетки [28].

Таблица 1

**Относительное число возбужденных и невозбужденных волосковых клеток утрикулы крысы при вращении головы вокруг оси  $Z$  с угловой скоростью  $2\pi$  рад/с**

Параметры отолитовой мембраны	Стриола	Экстрастриола	Вся утрикула
Относительное количество клеток	0.14	0.86	1
Относительное число активированных клеток с учетом их морфологической полярности	0.045	0.505	0.55
Относительное число неактивированных клеток с учетом их морфологической полярности	0.076	0.23	0.306
Смещение всех киноцилий активированных клеток с учетом их морфологической полярности, мм	$0.31 \cdot 10^{-5}$	$1.02 \cdot 10^{-5}$	$1.33 \cdot 10^{-5}$

Учитывая, что в стриольной части размещаются волосковые клетки с короткими киноцилиями (см. рис. 3), их смещение определяется смещением только гелевого слоя ( $4.1 \cdot 10^{-5}$  мм) [17]. Смещение киноцилий клеток в экстрастриольной зоне определяется смещением сетчатого слоя ( $4.4 \cdot 10^{-5}$  мм), немного большего, чем смещение гелевого слоя. Таким образом, степень активации клеток экстрастриольного слоя будет больше. Ток трансдукции активированной волосковой клетки определяется смещением ее киноцилии, следовательно, суммарный ионный ток будет зависеть от общего смещения всех киноцилий активированных клеток. Как видно из табл. 1, вклад стриольной части утрикулы составляет 23% общего тока активированных клеток утрикулы.

В табл. 2 приведены аналогичные данные о количестве активированных волосковых клеток в различных слоях саккулы крысы механическим стимулом, возникающим за счет центробежного ускорения при вращении головы вокруг осей  $X$  и  $Y$  с учетом зонального размещения волосковых клеток первого и второго типов и различных смещений гелевого и сетчатого слоя.

Таблица 2

**Относительное число возбужденных и не возбужденных волосковых клеток саккулы крысы при вращении головы вокруг осей  $X$  и  $Y$  с угловой скоростью  $2\pi$  рад/с**

Параметры отолитовой мембраны	Стриола	Экстрастриола	Вся саккула
Относительное количество клеток	0.216	0.784	1
Относительное число активированных клеток с учетом их морфологической полярности	0.107	0.29	0.397
Относительное число неактивированных клеток с учетом их морфологической полярности	0.092	0.342	0.434
Смещение всех киноцилий активированных клеток с учетом их морфологической полярности, мм	$0.68 \cdot 10^{-5}$	$2.63 \cdot 10^{-5}$	$3.31 \cdot 10^{-5}$

Учитывая, что в стриольной части размещаются волосковые клетки с короткими киноцилиями (рис. 3), их смещение определяется смещением гелевого слоя ( $7.4 \cdot 10^{-5}$  мм). Смещение киноцилий клеток в экстрастриольной зоне определяется смещением сетчатого слоя ( $7.7 \cdot 10^{-5}$  мм), большего, чем смещение гелевого слоя. Следует заметить, что смещение саккулярных слоев почти в 2 раза больше смещения утрикулярных слоев при действии одинакового стимула. Причиной этого является разный радиус окружности вращений относительно оси  $Z$  и осей  $X$ ,  $Y$ . Как видно из табл. 2, вклад стриольной части саккулы составляет 21% общего тока активированных клеток саккулы.

### Заключение

Разработана физико-математическая модель отолитовых органов с учетом их структурно-морфологических и анатомических особенностей на основе МРТ- и КТ-снимков и с учетом физических свойств различных слоев отолитовых мембран. Математическая модель динамики отолитовых мембран под действием гравитационно-инерциальных сил основана на уравнениях механики деформируемого твердого тела.

Проведен численный эксперимент по исследованию поведения слоев отолитовых мембран крысы под действием статического механического стимула, соответствующих вращениям вокруг главных осей головы ( $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ). Показано, что угловые ускорения приводят к активации афферентных вестибулярных нервов не только полукружных каналов, но и отолитовых структур. При вращении головы вокруг оси  $Z$ , наряду с активацией волосковых клеток горизонтального полукружного канала, активируются и клетки утрикулы, обеспечивая возбуждение соответствующих афферентных волокон и взаимодействие сигналов полукружных каналов и отолитовых органов. При вращении вокруг осей  $X$  и  $Y$  активируются в основном волосковые клетки саккулы, точнее в ее верхней области относительно линии смены полярности клеток. Волосковые клетки утрикулы активируются в основном в латерально-дорсальной области как для экстрастриольных, так и стриольных зон.

На основании расчета смещений гелевого и сетчатого слоев отолитовых мембран рассчитаны относительное число активированных клеток и их смещение, обуславливающее ионные токи трансдукции и изменение мембранного потенциала клеток. Результаты наших расчетов хорошо согласуются с многочисленными экспериментами по взаимодействию сигналов полукружных каналов и отолитовых органов и расширяют наши знания о вестибулярной системе. Предложенную 3D-модель и результаты расчетов можно использовать для совершенствования вестибулярного импланта.

*Авторы выражают благодарность ст. преподавателю ФФ ТГУ В.С. Заседателю за помощь в оформлении настоящей работы.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Straka H., Zwergal A., Cullen K.E. // J. Neurology. – 2016. – V. 263. – P. 10–23. – DOI: 10.1007/s00415-015-7909-y.
2. Huang Y., Mao H., Chen Y. // Front. Mol. Neurosci. – 2022. – V. 15. – Art. 854635. – DOI: 10.3389/fnmol.2022.854635.
3. Hageman K.N., Chow M.R., Roberts D., et al. // J. Neurophysiol. – 2020. – V. 123(1). – P. 259–276. – DOI: 10.1152/jn.00883.2018.
4. Tarnutzer A.A., Bockisch C.J., Buffone E., et al. // Front. Neurol. – 2018. – V. 9. – P. 244. – DOI: 10.3389/fneur.2018.00244.

5. Kingma H., Felipe L., Gerards M.-C., et al. // *J. Neurol.* – 2019. – V. 266. – Suppl. 1. – P. 19–26. – DOI: 10.1007/s00415-018-9133-z.
6. Van de Berg R., Ramos A., van Rompaey V., et al. // *J. Vestibular Res.* – 2020. – V. 30(3). – P. 213–223. – DOI: 10.3233/VES-200701.
7. Boutros P.J., Schoo D.P., Rahman M., et al. // *JCI Insight.* – 2019. – V. 4(22). – Art. e128397. – DOI: 10.1172/jci.insight.128397.
8. Guyot J.-P., Fornos A.P. // *Curr Opin Neurol.* – 2019. – V. 32(1). – P. 145–153. – DOI: 10.1097/WCO.0000000000000639.
9. Демкин В.П., Мельничук С.В., Светлик М.В. и др. // *Изв. вузов. Физика.* – 2018. – Т. 61. – № 12. – С. 109–112.
10. Azevedo Y.J., Ledesma A.L., Pereira L.V., et al. // *Otorhinolaryngol.* – 2019. – V. 85(6). – P. 788–798. – DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.07.011.
11. Демкин В.П., Мельничук С.В., Акинина М.Д., Демкин О.В. // *Изв. вузов. Физика.* – 2020. – Т. 63. – № 11. – С. 154–161.
12. Curthoys I.S. // *Front. Neurol.* – 2020. – V. 11. – Art. 566895. – DOI: 10.3389/fneur.2020.566895.
13. Dimiccoli M., Girard B., Berthoz A., et al. // *J. Comput. Neurosci.* – 2013. – V. 3. – P. 125–154. – DOI: 10.1007/s10827-013-0444-x.
14. Moravec W.J., Peterson E.H. // *J. Neurophysiol.* – 2004. – V. 92(5). – P. 3153–3160. – DOI: 10.1152/jn.00428.2004.
15. Desai S.S., Zeh C., Lysakowski A. // *J. Neurophysiol.* – 2005. – V. 93. – P. 251–266. – DOI: 10.1152/jn.00746.2003.
16. Xue J., Peterson E.H. // *J. Neurophysiol.* – 2006. – V. 95(1). – P. 171–186. – DOI: 10.1152/jn.00800.2005.
17. McInturff S., Burns J.C., Kelley M.W. // *Biology Open.* – 2018. – V. 7(11). – Art. bio038083. – DOI: 10.1242/bio.038083.
18. Kniep R., Zahn D., Wulfes J., et al. // *PLoS ONE.* – 2017. – V. 12(4). – Art. e0175769. – DOI: 10.1371/journal.pone.0175769.
19. Curthoys I.S. // *Audiol Neurotol.* – 2020. – V. 25. – P. 25–34. – DOI: 10.1159/000502712.
20. Fitzpatrick R.C., Day B.L. // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – V. 96(6). – P. 2301–2316. – DOI: 10.1152/jappphysiol.00008.2004.
21. Jaeger R., Takagi A., Haslwanter T. // *Hearing Res.* – 2002. – V. 173. – Iss. 1–2. – P. 29–42. – DOI: 10.1016/S0378-5955(02)00485-9.
22. Naganuma H., Tokumasu K., Okamoto M., et al. // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2001. – V. 110(11). – P. 1017–1024. – DOI: 10.1177/000348940111001105.
23. Naganuma H., Tokumasu K., Okamoto M., et al. // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* – 2003. – V. 112(5). – P. 419–424. – DOI: 10.1177/000348940311200506.
24. Nam J.-H., Cotton J.R., Grant J.W. // *J. Vestibular Res.* – 2005. – V. 15(5–6). – P. 263–278.
25. Uchino Y., Sasaki M., Sato H., et al. // *Exp. Brain Res.* – 2005. – V. 164. – P. 271–285. – DOI: 10.1007/s00221-005-2341-7.
26. MacNeilage P.R., Turner A.H., Angelaki D.E. // *J. Neurophysiol.* – 2010. – V. 104(2). – P. 765–773. – DOI: 10.1152/jn.01067.2009.
27. Angelaki D.E., Dickman J.D. // *J. Neurosci.* – 2003. – V. 23(7). – P. 2971–2979. – DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-07-02971.2003.
28. Lindeman H.H. *Studies on the Morphology of the Sensory Regions of the Vestibular Apparatus.* – Berlin; Heidelberg: Springer Verlag GmbH, 1969. – 113 p.

Поступила в редакцию 24.04.2023,  
принята в печать 24.07.2023.

**Демкин** Владимир Петрович, д.ф.-м.н., профессор кафедры общей и экспериментальной физики НИ ТГУ, e-mail: demkin@ido.tsu.ru;

**Мельничук** Сергей Васильевич, к.ф.-м.н., доцент кафедры общей и экспериментальной физики НИ ТГУ, e-mail: demkin@ido.tsu.ru;

**Светлик** Михаил Васильевич, к.б.н., доцент кафедры физиологии человека и животных НИ ТГУ, e-mail: mihasv@rambler.ru;

**Смаглий** Людмила Вячеславовна, к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории моделирования физических процессов в биологии и медицине НИ ТГУ, доцент кафедры биофизики и функциональной диагностики СибГМУ, e-mail: lud.smagly@yandex.ru;

**Руденко** Татьяна Владимировна, к.п.н., доцент кафедры общей и экспериментальной физики НИ ТГУ, доцент кафедры медицинской и биологической кибернетики СибГМУ, e-mail: rudenko@ido.tsu.ru;

**Зайцев** Василий Андреевич, аспирант НИ ТГУ, e-mail: vasilysushi@gmail.com;

**Алифирова** Валентина Михайловна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии СибГМУ, e-mail: V\_Alifirova@mail.ru;

**Гребенюк** Олег Валерьевич, к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории моделирования физических процессов в биологии и медицине НИ ТГУ, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии СибГМУ, e-mail: oleg129129@mail.ru.

## CONDENSED-STATE PHYSICS

UDC 538.951

DOI: 10.17223/00213411/66/9/2

**Physical and mathematical model of otolith organs  
and numerical simulation of the dynamics of animal's otolith membrane layers  
under the action of a mechanical stimulus**V.P. Demkin<sup>1</sup>, S.V. Melnichuk<sup>1</sup>, M.V. Svetlik<sup>1</sup>, L.V. Smaglii<sup>1,2</sup>,  
T.V. Rudenko<sup>1,2</sup>, V.A. Zaitsev<sup>1</sup>, V.M. Alifirova<sup>2</sup>, O.V. Grebenuk<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Tomsk State University, Tomsk, Russia<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

**Abstract:** A 3D physical and mathematical model of otolith organs of vestibular system based on an example of an animal (rat) is proposed. The model takes into account their structural, morphological, and anatomical features. A numerical experiment was carried out in order to study the displacement of layers of rat's otolith membranes under the action of a static mechanical stimulus corresponding to the rotations around the main axes of head ( $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ). It was shown that angular accelerations lead to the activation of afferent vestibular nerves not only of the semicircular canals, but also of the otoliths. When the head rotates around its main axes, along with the activation of the hair cells of the semicircular canal, the cells of the otolith organs are also activated providing excitation of the corresponding afferent fibers and interaction of signals from the semicircular canals and otoliths. Based on the calculation of the displacements of the gel and reticular layers of the otolith membranes, the relative number of activated cells and their displacement, which determines the ion currents of transduction and the change in the membrane potential of cells, were calculated. The results of the calculations are in good agreement with numerous experiments on the interaction of signals from the semicircular canals and otolith organs. The proposed 3D model and calculation results can be used to develop a vestibular implant.

**Keywords:** physical and mathematical model, vestibular labyrinth, otolith organs, otolith membrane, hair cells, morphological polarity, vestibular dysfunction, vestibular implant.

**Acknowledgments:** The study was supported by the Russian Science Foundation grant No. 23-25-00259, <https://rscf.ru/project/23-25-00259/>.

**For citation:** Demkin V.P., Melnichuk S.V., Svetlik M.V., Smaglii L.V., Rudenko T.V., Zaitsev V.A., Alifirova V.M., Grebenuk O.V. (2023) Physical and mathematical model of otolith organs and numerical simulation of the dynamics of animal's otolith membrane layers under the action of a mechanical stimulus. *Izvestiya vuzov. Fizika*. 66(9). 17–28. DOI: 10.17223/00213411/66/9/2

## REFERENCES

1. Straka H., Zwergal A., Cullen K.E. (2016) *Journal of Neurology*. 263. pp. 10–23. DOI: 10.1007/s00415-015-7909-y
2. Huang Y., Mao H., Chen Y. (2022) *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 15. art. 854635. DOI: 10.3389/fnmol.2022.854635
3. Hageman K.N., Chow M.R., Roberts D., et al. (2020) *Journal of Neurophysiology*. 123(1). pp. 259–276. DOI: 10.1152/jn.00883.2018
4. Tarnutzer A.A., Bockisch C.J., Buffone E., et al. (2018) *Frontiers in Neurology*. 9. p. 244. DOI: 10.3389/fneur.2018.00244
5. Kingma H., Felipe L., Gerards M.-C., et al. (2019) *Journal of Neurology*. 266(1). pp. 19–26. DOI: 10.1007/s00415-018-9133-z
6. Van de Berg R., Ramos A., van Rompaey V., et al. (2020) *Journal of Vestibular Research*. 30(3). pp. 213–223. DOI: 10.3233/VES-200701
7. Boutros P.J., Schoo D.P., Rahman M., et al. (2019) *JCI Insight*. 4(22). art. e128397. DOI: 10.1172/jci.insight.128397
8. Guyot J.-P., Fornos A.P. (2019) *Current Opinion in Neurology*. 32(1). pp. 145–153. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000639
9. Demkin V.P., Melnichuk S.V., Svetlik M.V., et al. (2018) *Izvestiya vuzov. Fizika*. 61(12). pp. 109–112. (In Russian.)
10. Azevedo Y.J., Ledesma A.L., Pereira L.V., et al. (2019) *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 85(6). pp. 788–798. DOI: 10.1016/j.bjorl.2019.07.011
11. Demkin V.P., Melnichuk S.V., Akinina M.D., Demkin O.V. (2020) *Izvestiya vuzov. Fizika*. 63(11). pp. 154–161. (In Russian.)
12. Curthoys I.S. (2020) *Frontiers in Neurology*. 11. art. 566895. DOI: 10.3389/fneur.2020.566895
13. Dimiccoli M., Girard B., Berthoz A., et al. (2013) *Journal of Computational Neuroscience*. 3. pp. 125–154. DOI: 10.1007/s10827-013-0444-x
14. Moravec W.J., Peterson E.H. (2004) *Journal of Neurophysiology*. 92(5). pp. 3153–3160. DOI: 10.1152/jn.00428.2004
15. Desai S.S., Zeh C., Lysakowski A. (2005) *Journal of Neurophysiology*. 93. pp. 251–266. DOI: 10.1152/jn.00746.2003
16. Xue J., Peterson E.H. (2006) *Journal of Neurophysiology*. 95(1). pp. 171–186. DOI: 10.1152/jn.00800.2005
17. McInturff S., Burns J.C., Kelley M.W. (2018) *Open Biology Journal*. 7(11). art. bio038083. DOI: 10.1242/bio.038083
18. Kniep R., Zahn D., Wulfes J., et al. (2017) *PLoS ONE*. 12(4). art. e0175769. DOI: 10.1371/journal.pone.0175769
19. Curthoys I.S. (2020) *Audiology and Neurotology*. 25. pp. 25–34. DOI: 10.1159/000502712

20. Fitzpatrick R.C., Day B.L. (2004) *Journal of Applied Physiology*. 96(6). pp. 2301–2316. DOI: 10.1152/jappphysiol.00008.2004
21. Jaeger R., Takagi A., Haslwanter T. (2002) *Hearing Research*. 173(1–2). pp. 29–42. DOI: 10.1016/S0378-5955(02)00485-9
22. Naganuma H., Tokumasu K., Okamoto M., et al. (2001) *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 110(11). pp. 1017–1024. DOI: 10.1177/000348940111001105
23. Naganuma H., Tokumasu K., Okamoto M., et al. (2003) *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 112(5). pp. 419–424. DOI: 10.1177/000348940311200506
24. Nam J.-H., Cotton J.R., Grant J.W. (2005) *Journal of Vestibular Research*. 15(5–6). pp. 263–278.
25. Uchino Y., Sasaki M., Sato H., et al. (2005) *Experimental Brain Research*. 164. pp. 271–285. DOI: 10.1007/s00221-005-2341-7
26. MacNeilage P.R., Turner A.H., Angelaki D.E. (2010) *Journal of Neurophysiology*. 104(2). pp. 765–773. DOI: 10.1152/jn.01067.2009
27. Angelaki D.E., Dickman J.D. (2003) *Journal of Neuroscience*. 23(7). pp. 2971–2979. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-07-02971.2003
28. Lindeman H.H. (1969) *Studies on the Morphology of the Sensory Regions of the Vestibular Apparatus*. Berlin; Heidelberg: Springer Verlag GmbH.

The article was submitted 24.04.2023,  
accepted for publication 24.07.2023.

**Demkin** Vladimir P., Dr.Sc., Professor of TSU, e-mail: demkin@ido.tsu.ru;

**Melnichuk** Sergey V., Ph.D., Associate Professor of TSU, e-mail: osbereg@yandex.ru;

**Svetlik** Mikhail V., Ph.D., Associate Professor of TSU, e-mail: mihasv@rambler.ru;

**Smaglii** Lyudmila V., Ph.D., Senior Researcher of TSU, Associate Professor of SSMU, e-mail: lud.smagly@yandex.ru;

**Rudenko** Tatiana V., Ph.D., Associate Professor of TSU, Associate Professor of SSMU, e-mail: rudenko@ido.tsu.ru;

**Zaitsev** Vasily A., Postgraduate Student of TSU, e-mail: vasilysushi@gmail.com;

**Alifirova** Valentina M., Dr.Sc., Professor of SSMU, e-mail: V\_Alifirova@mail.ru;

**Grebenuk** Oleg V., Ph.D., Senior Researcher of TSU, Associate Professor of SSMU, e-mail: oleg129129@mail.ru.