

# **О возможности математического моделирования вестибуло-сенсорного конфликта в условиях микрогравитации**

**В.А.Садовничий, В.В.Александров, Т.Б.Александрова, Т.Г.Астахова**

**Механико-математический факультет**

**Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова**

## **Аннотация**

Вестибуло-сенсорный конфликт на орбите как основная причина возникновения хронических глазодвигательных нарушений.

Функциональная схема и последовательное описание канало-отолитовой совместной реакции на механический стимул.

Краткое описание существующих математических моделей отдельных блоков функциональной схемы.

Логически возможные варианты афферентной импульсации в условиях невесомости.

1. Результаты многолетних исследований, проведенных в ГНЦ РФ – ИМБП группой сотрудников под руководством А.И.Григорьева, как в натурных условиях космических полетов так и модельных экспериментах показали, что невесомость существенно изменяет активность гравитационно зависимых систем и нарушает их привычное, эволюционно обусловленное взаимодействие. Адаптация к условиям невесомости, как правило, сопровождается сенсорными расстройствами, проявлениями которых являются возникновение пространственных иллюзий, затруднения фиксации и прослеживания зрительных объектов, нейрогуморальными нарушениями и вегетативной симптоматикой.

В связи со всем вышесказанным, была осуществлена Программа систематических и последовательных исследований особенностей функционирования систем межсенсорных взаимодействий, управления движениями и, в частности, движениями глаз, в условиях микрогравитации (эксперименты "Оптокинез", "Окулостим", "Лабиринт", "Оптоверт", "ВОГ", "Анкета", "Монимир", "Статокинетика", "Взор" и др.). При этом, впервые было показано [1], что пребывание в условиях микрогравитации сопровождается нарушением всех форм зрительного слежения. Даже при неподвижной голове были выявлены [1]:

— нарушения фиксации взора — дестабилизация глаз, связанная с увеличением медленного дрейфа, появлением большого числа саккадических движений, а также возникновением спонтанного нистагма;

— нарушения точности саккадического слежения (особенно в вертикальной плоскости) и развитие новой стратегии саккадического слежения с уменьшением амплитуды

первого основного скачка и дополнительными саккадами, постоянно приближающими взор к цели. Результатом этого является увеличение времени решения задачи слежения и, соответственно, снижение частоты стимулов, которые система способна отслеживать (коэффициент эффективности слежения по вертикали уменьшался с 1 до 0,4);

— глубокие нарушения реакций медленного слежения вплоть до полного их разрушения (особенно при вертикальных движениях стимулов) и переходом систем плавного зрительного слежения на стратегию саккадического аппроксимирования, при которой взор приближается к мишени, используя набор малых саккадических движений.

Во всех вышеперечисленных случаях, точность системы зрительного слежения резко снижалась и, соответственно, существенно возрастало время (в 3 и более раз), необходимое для рассматривания и распознавания цели и установки взора на мишенях.

Наиболее выраженные нарушения функции зрительного слежения в условиях микрогравитации отличались при координации движений глаз и головы. В проведенных впервые в прямых исследованиях коэффициента усиления вестибуло-окулярного рефлекса (кВОР) и прямых регистрациях активности нейронов вестибулярных ядер в условиях микрогравитации у обезьян в ходе космических полетов выявлено резкое возрастание динамической возбудимости вестибулярного аппарата в его канальной и особенно отолитовой системах, в связи с чем сопровождающие движения головы вестибулярные ответы становятся неадекватными. При этом, координация движений глаз и головы, обеспечивающая в норме быстроту и точность этой важнейшей реакции программного слежения за быстро перемещающимися мишенями, полностью разрушается. Реакция установки взора становится гиперметричной, установка взора на мишени достигается серией последовательных саккад. При этом время реакции возрастает в 2-3 и более раз.

Все указанные события развиваются немедленно при переходе к микрогравитации и выражены особенно резко в первый начальный период адаптации к новой гравитационной среде, длительность которого у разных индивидуумов составляет от 5 до 14 и более дней. Процессы адаптации к условиям микрогравитации в системах управления движением глаз обеспечиваются за счет резкого снижения скоростей движений головы при слежении за перемещающимися объектами, увеличения значимости зрительной афферентации, реорганизации сенсорного обеспечения глазодвигательных реакций, изменения стратегии слежения и торможения вестибулярных ответов, доминирующих в естественных условиях.

Первая компонента адаптации - произвольная, поведенческая, проявляется мгновенно. Вторая - центральная, развивается постепенно по механизму мозжечкового торможения активности нейронов вестибулярных ядер (рис 1).

Причиной такого торможения является вестибуло-сенсорный конфликт невесомости, а именно резкое отличие сигналов, поступающих по афферентным путям от механорецепторов вестибулярной системы в вестибулярные ядра (рис.1), на Земле и на орбите при одном и том же механическом стимуле.

2. Рассмотрим функциональную схему реакции вестибулярной системы на механи-

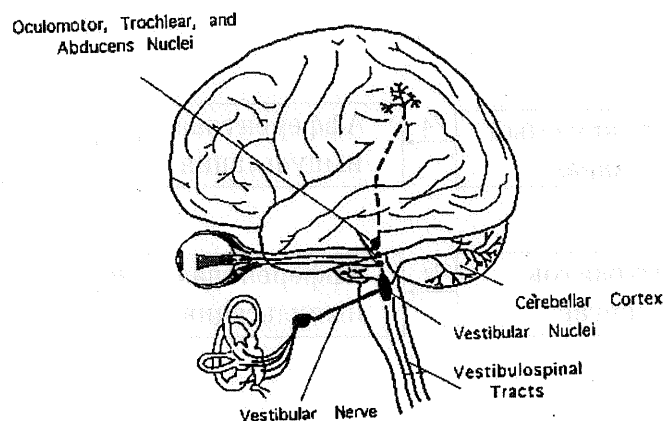


Рис. 1

ческий стимул. Ограничимся частным случаем — поворот ( $\varphi$ ) вокруг боковой оси корпуса испытуемого. При этом роль механического стимула играют: для отолитового органа — массовые силы  $m(\vec{w} - \vec{g})$ , где  $\vec{w}$  — абсолютное ускорение расчетной точки утрикулюса (или саккулюса),  $\vec{g}$  — ускорение свободного падения, действующие на отолитовую мембрану; для полукружного канала — давление эндолимфы на купулу (рис. 2).

В обоих случаях и при смещении отолитовой мембраны и при деформации купулы происходит деформация чувствительных волосков — стереоцилий, являющихся частью рецепторных клеток (рис. 3).

При этом в каналах стереоцилий происходит изменение потока ионов, поступающих из эндолимфы внутрь волосковой клетки (рис. 3). Это приводит к изменению проводимости мембраны клетки и как следствие к переходным процессам выходящих и входящих токов в базолатеральной части клетки. В результате происходит изменение мембранного потенциала и концентрации ионов кальция и соответственно выделение нейромедиатора в синаптическую щель (рис. 3). Изменение потока нейромедиатора приводит к изменению генераторного потенциала аксона афферентной нервной клетки, что в свою очередь приводит к изменению частоты автоколебаний (импульсов) на границе немиелинизированной и миелинизированной частей аксона.

Заканчивается этот процесс распространением афферентной импульсации нервному волокну к ганглиям нервных клеток вестибулярного ядра (рис. 1,4). В условиях невесомости на орбите резко изменяется характер поступающей в в вестибулярные ядра первичной информации, что приводит к вестибуло-сенсорному конфликту.

**3.** Первая попытка создания математической модели купуло-эндолимфатической системы (КЭС) полукружного канала была предпринята в 1933г. Штейнхаузенем. В дальнейшем вплоть до 1999 года появилось достаточное количество новых математических моделей, более детально описывающих динамику КЭС. При этом рассматривались различные физические модели купулы: мембрана, упругий поршень, пороэластичная мем-

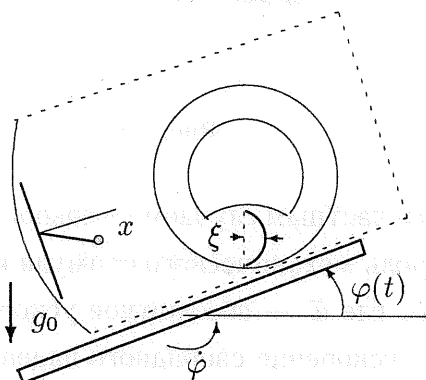


Рис. 2

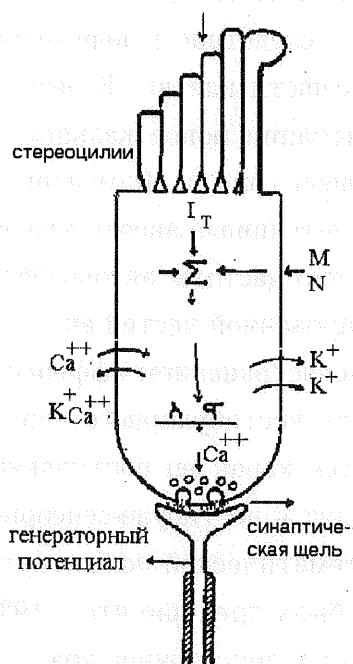


Рис. 3

брана и другие. В то же время осуществлялось и упрощение предлагаемых математических моделей. Необходимость таких упрощений двоякая: это во-первых, включение модели в полную модель, соответствующую функциональной схеме на рис. 4; во-вторых, решение задачи идентификации параметров модели по результатам физиологических экспериментов. В качестве примера, приведем процедуру упрощения модели полукружного канала (ПК) купуло-эндолимфатической системы (КЭС) вестибулярного аппарата, полученную в [2] и справедливую при ограничениях на частоту входного стимула ( $\nu \leq 1$  герц).

**3.1.** Оба конца ПК открыты в общий резервуар — утрикулус. Все ПК заполнены жидкостью — эндолимфой. В непосредственной близости к утрикулусу каждый канал резко расширяется, образуя ампулу, а затем, снова сужаясь к основному диаметру, открывается в утрикулус. В ампуле находится рецепторная структура — сенсорный гребешок (креста) с нейроэпителием, состоящим из чувствительных клеток, волосковые отростки которых пронизывают каналцы студневидного колпачка — купулы, перекрывающего сечение ампулы (рис. 5). Купула — подвижная структура. Между ней и крестой существует жидкая прослойка (2–5 мкм), что дает возможность купуле двигаться по кресте, деформируя при этом волоски чувствительных клеток кресты, к основанию которых подходит окончание вестибулярного нерва. Повороты с ускорением в плоскости одного из ПК вызывают сдвиг эндолимфы и вместе с ней купулы в соответствующем канале. Информация об этом смещении преобразуется рецепторными клетками купулы и передается в вестибулярный центр мозга.

Движение жидкости в канале, вращающемся с угловой скоростью  $\omega(t)$  подчиняется уравнению Навье–Стокса

$$\frac{d\bar{V}}{dt} = \bar{F} - \frac{1}{\rho_{ж}} \text{grad } P - \nu \Delta \bar{V} \quad (1)$$

и уравнению неразрывности

$$\text{div } \bar{V} = 0, \quad (2)$$

где  $\bar{V}$  — абсолютная скорость жидкости,  $\bar{F}$  — вектор массовых сил,  $P$  — давление в жидкости,  $\mu, \rho_{ж}$  — вязкость и плотность эндолимфы,  $\nu = \mu/\rho_{ж}$  — кинематическая вязкость эндолимфы.

Вводя тороидальную систему координат  $(r, \lambda, \theta)$  для тора внешнего радиуса  $R$  и внутреннего  $a$ , получим из (1) и (2) для относительной скорости жидкости  $\bar{u}$  вдоль искривленной оси канала, при некоторых допущениях, следующие соотношения. Из уравнения неразрывности (2)

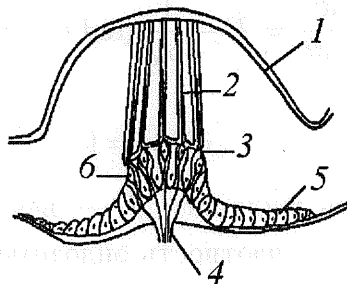
$$\frac{\partial u}{\partial \theta} = 0. \quad (3)$$

Из (1) и (3)

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} + \dot{\omega} R &= -\frac{1}{\rho R} f(t) + \nu \left( \frac{\partial^2 u}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial u}{\partial r} \right), \\ P(r, \lambda, \theta, t) &= \theta f(t) + P'(r, \lambda, t). \end{aligned} \quad (4)$$



Рис. 4



- 1 — свод ампулы;
- 2 — купула;
- 3 — субкупулярное пространство;
- 4 — вестибулярный нерв;
- 5 — поддерживающие клетки;
- 6 — чувствительные клетки

Рис. 5

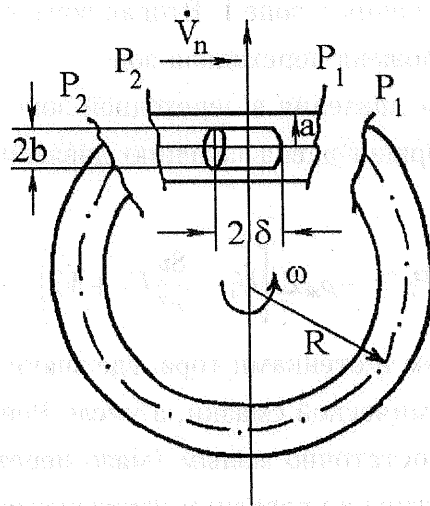


Рис. 6

В данном случае сечение ПК предполагалось малым ( $\frac{a}{R} \sim \epsilon$ ), стенки ПК достаточно гладкими, возникновение вторичных течений маловероятным. Таким образом, анализ движения эндолимфы в тороидальном вращающемся ПК приводит в первом приближении (с точностью до  $\epsilon^2$ ) к решению уравнения (4) с соответствующими начальными и граничными условиями. Градиент давления  $f(t)$ , входящий в уравнение (4), находится из граничного условия на купуле. Положим, что купула представляет собой упругий подвижный поршень плотности  $\rho_n$ , ширины  $2\delta$  и высоты  $2b$ . Между стенками тора и поршнем существует небольшой зазор, через который возможны протечки жидкости. Способ крепления поршня не рассматривается. Считается, что при его движении возникают упругие силы, пропорциональные смещению поршня (рис. 6).

Движение поршня в канале определяется балансом сил давления жидкости на торцы поршня, сил упругости поршня, сил инерции и сил трения на боковой поверхности поршня:

$$m(\ddot{\xi} + \dot{V}_n) = \int_0^{2\pi} \int_0^b (P_1 - P_2) r dr d\varphi - F_T - \gamma \xi. \quad (5)$$

Здесь  $m$  — масса поршня,  $\xi$  — смещение поршня от положения равновесия,  $V_n$  — переносная скорость поршня,  $\gamma$  — коэффициент упругой силы, возникающей при движении поршня,  $P_1 - P_2$  — разность давлений по обе стороны купулы,  $F_T$  — сила трения на боковой поверхности поршня.

Тогда динамика купулы ПК описывается системой уравнений (4)–(5), где

$$\begin{aligned} u(a, t) &= 0 && \text{на стенке ПК,} \\ u(b, t) &= \dot{\xi}(t) && \text{на поршне.} \end{aligned} \quad (6)$$

Условно можно разделить течение на три зоны. В зоне I (на достаточном удалении от поршня  $S > R$ ) можно считать, что закон распределения скорости параболический:

$$u(r, t) = 2U_I(t) - \left(1 - \frac{r^2}{a^2}\right). \quad (7)$$

Здесь  $U_I$  — средняя скорость течения в зоне I. Вторая зона непосредственно прилегает к поршню, а между ними расположена переходная зона.

Будем считать, что падением давления в переходной зоне можно пренебречь. Тогда разность давлений на торцы поршня равна падению давления в первой зоне, которое находится из (4) и (7):

$$P_1 - P_2 \cong -\rho_{\text{ж}} \mathcal{L} \left[ \dot{U}_I + \frac{8\nu}{a^2} U_I + \dot{V}_n \right]. \quad (8)$$

В смазочном слое между поршнем и стенками тора, где значительно меняется давление вследствие эффектов гидродинамической смазки, а число Рейнольдса, рассчитанное по толщине слоя, предполагается достаточно малым (мало перетекание жидкости) и как следствие малы инерциальные члены в уравнении движения эндолимфы, воспользуемся уравнением для слоя в виде

$$U_{II} + \dot{V}_n = -1/\rho_{\text{ж}} \frac{\partial P}{\partial s} + \nu_{\text{э}} \frac{\partial^2 u}{\partial y^2}, \quad (9)$$

здесь  $y = r - b$ ,  $U_{II}$  — средняя скорость в слое,  $\nu_{\text{э}}$  — эффективная вязкость в слое с учетом наличия сенсорных волосков,  $ds = R d\theta$ .

В правой части уравнения (9)  $\nu_{\text{э}} \frac{\partial^2 u}{\partial y^2}$  — обычное приближение вязких сил, в котором членом  $\nu_{\text{э}}/r \frac{\partial u}{\partial r}$  пренебрегается, поскольку в области значительных изменений давления характерные значения толщины слоя малы по сравнению с характерными значениями  $r$ . Решение (9) ищем в виде

$$u(y, t) = c_1(t)y^2 + c_2(t)y + c_3(t). \quad (10)$$

Из начальных и граничных условий для  $u(y, t)$  следует

$$c_3(t) = \dot{\xi}, \quad c_2(t) = b - a - \dot{\xi}/(a - b). \quad (11)$$

Тогда сила трения на боковой поверхности поршня равна

$$F = -4\pi b \delta \mu c_2(t), \quad (12)$$

где  $\mu = \nu \rho$ , а средняя скорость в смазочном слое будет

$$U_{II} \cong \dot{\xi}/2 - \frac{(a - b)^2}{b} c_1. \quad (13)$$

Склеивая течения в зонах I и II по падению давления  $P_1 - P_2$  и условию постоянства расхода в любом сечении ПК, получим два уравнения для определения двух неизвестных функций  $U_I(t)$  и  $c_1(t)$ , откуда

$$U_I = \dot{\xi} - \frac{1}{3a}(a - b)^3 c_1, \quad (14)$$

$$\ddot{\xi} + \frac{8\nu}{a^2} \dot{\xi} + \dot{\omega} R = \frac{1}{3}(a - b)^2 \left( \frac{a - b}{a} + \frac{\delta}{\mathcal{L}} \right) \dot{c}_1 + 4\nu \left[ \frac{2}{3} \left( \frac{a - b}{a} \right)^3 + \frac{\nu_{\text{э}}}{\nu} \frac{\delta}{\mathcal{L}} \right] c_1. \quad (15)$$



Подставляя в уравнение (6) разность давлений  $P_1 - P_2$  из (8) и (14), силу  $F$  из (12) при  $m = 2\pi\delta b^2\rho_{ж}$  ( $\rho_n/\rho_{ж} = 1$ ),  $v_n = \omega R$ , получим второе уравнение для  $\xi$  и  $c_1$

$$\ddot{\xi} + \frac{8\nu}{a^2} \left[ 1 + \frac{\delta}{2\mathcal{L}} \frac{a}{a-b} \right] \dot{\xi} + \frac{\gamma}{\pi b^2 \rho_{ж} \mathcal{L}} \xi + \dot{\omega} R = \frac{(a-b)^3}{3a} \dot{c}_1 - 4\nu \left[ -\frac{2}{3} \left( \frac{a-b}{a} \right)^3 + \frac{\delta(a-b)}{\mathcal{L}b} \right] c_1. \quad (16)$$

После приведения системы (15), (16) к безразмерному виду с введением малых параметров  $\varepsilon_1 = \frac{a-b}{a}$  и  $\varepsilon_2 = \frac{\delta}{\mathcal{L}}$  и применения теоремы Тихонова для систем с сингулярными возмущениями получим окончательно модель купуло-эндолимфатической системы полукружного канала на минутном временном интервале

$$\ddot{\theta} + \frac{8\nu}{a^2} \left( 1 + \frac{\delta}{2\mathcal{L}} \frac{a}{a-b} \right) \dot{\theta} + \frac{\gamma}{M} \theta = -\dot{\omega}, \quad (17)$$

где  $\dot{\theta} = \frac{\dot{\xi}}{R}$  и  $M = \rho_{ж} \pi b^2 \mathcal{L}$ .

**3.2.** Рассмотрим теперь математическое описание второго блока функциональной схемы. Наличие деформации купулы приводит к деформации стереоцилий, пронизывающих ее. Процесс преобразования механического воздействия в электрический ответ называют механоэлектрической трансдукцией. Она происходит в волосковом пучке, расположенном на апикальном конце волосковой клетки. Апикальный конец клетки погружен в эндолимфу, а ее базолатеральная часть находится в перилимфатической среде. Эндолимфа имеет высокое содержание ионов  $K^+$  и очень низкую концентрацию ионов  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$ . Таким образом, ток трансдукции является калиевым током. Современная модель механоэлектрической трансдукции базируется на открытии, сделанном в 1984 году Pickles, Comis и Osborne, обнаружившими вершущечные связи между волосками. Это тонкие волокна, соединяющие кончик одного волоска с боковой поверхностью более высокого волоска. Отклонение волоскового пучка к его высокому краю приводит к возрастанию натяжения вершущечной связи, воротной пружины, которая шарнирно связана с молекулярными воротами канала трансдукции. Увеличившееся натяжение воротной пружины переводит канал в открытое состояние и как следствие к прохождению ионов в клетку. При отклонении волоскового пучка в противоположном направлении количество каналов, находящихся в открытом состоянии уменьшается.

Простейшая модель, описывающая механизм трансдукции с учетом воротных пружин имеет следующий вид [3]:

$$C \frac{dV_m}{dt} + I_{tr} + I_L = 0 \quad (18)$$

$$I_{tr} = G_{tr} \cdot (V_m - E_{tr}), \quad G_{tr} = \bar{g}_{tr} \cdot N_0, \quad N_0 = p_0 \cdot N$$

$$p_0 = \frac{1}{1 + e^{-\frac{z(X-X_0)}{kT}}}$$

Здесь

$C$  — емкость мембраны волосковой клетки;

$V_m$  — мембранный потенциал апикальной части волосковой клетки;

$I_{tr}$  — ток трансдукции;

$I_L$  — токи, нечувствительные к положению волоскового пучка;

$E_{tr}$  — равновесный потенциал трансдукции;

$g_{tr}$   $\bar{g}_{tr}$  — максимальная проводимость одиночного открытого канала трансдукции;

$N_0$  — количество каналов, находящихся в открытом состоянии;

$N$  — количество каналов трансдукции;

$p_0$  — вероятность нахождения канала в открытом состоянии;

$X$  — отклонение пучка от состояния покоя;

$X_0$  — положение пучка, при котором половина каналов открыты;

$Z$  — воротная чувствительность;

$k$  — постоянная Больцмана;

$T$  — температура.

**3.3. Математическое описание динамики ионных токов в волосковой клетке и изменение мембранного потенциала в ее базалатеральной части в настоящее время отсутствует по нескольким причинам. Первая причина — в многочисленности различных ионных токов — например, для волосковой клетки II типа имеют место следующие основные токи:**

- $I_{Kdr}$  — выходящий калиевый ток задержанного выпрямления. Каналы, проводящие этот ток имеют необычно высокую проводимость и медленную сигмоидальную инактивацию;
- $I_A$  — выходящий быстро активирующийся и быстро инактивирующийся калиевый ток;
- $I_{K(Ca)}$  — выходящий неинактивирующийся калиевый ток, чувствительный к концентрации внутриклеточного кальция;
- $I_{Kir}$ ,  $I_h$  — входящие калиевые токи, активирующиеся при гиперполяризации мембраны;
- $I_{Ca}$  — входящий кальциевый ток.

Существует математическое описание отдельных токов. Отсутствие математической модели совместной динамики этих токов объясняется сложностью идентификации параметров, их описывающих.

Вторая причина, которая будет затруднять в будущем применение этой модели как составной части полной модели механорецептора, является достаточно высокий порядок системы дифференциальных уравнений, описывающих динамику перечисленных ионных токов.

В силу вышеперечисленных причин коллектив авторов [4] остановился на создании математической модели общего ионного тока волосковой клетки в форме Ходжкина–

Хаксли:

$$C_m \frac{dV_1}{dt} + I_T + I_L = I_{Tr} \quad (19)$$

$$I_L = g_L V_1$$

$$I_T = g_T m (h_1 + h_2) (V_1 - E_K)$$

$$\tau_m(V_1) \frac{dm}{dt} + m = m_\infty(V_1)$$

$$\tau_1 \frac{dh_1}{dt} + h_1 = q_1 h_\infty(V_1)$$

$$\tau_2 \frac{dh_2}{dt} + h_2 = q_2 h_\infty(V_1)$$

Здесь:

$V_1$  — рецепторный потенциал (или потенциал мембраны);

$I_T$  — общий ионный ток, протекающий через мембрану волсковой клетки;

$I_{Tr}$  — ток трансдукции;

$I_L$  — ток утечки, объединяющий мембранные токи проводимости которых не зависят от потенциала;

$m$  — переменная, описывающая процесс активации или открытия ионных каналов;

$h_1, h_2$  — переменные, описывающие процесс инактивации или закрытия ионных каналов.

В данной модели предполагается, что общий ионный ток состоит из двух групп: токи с медленной инактивацией  $h_1$  и быстрой инактивацией  $h_2$ . Даная модель содержит три функциональных параметра

$$\tau_m(V_1) = \tau_{\min} + \frac{K_\tau}{1 + \exp\left(\frac{V - V_\tau}{S_\tau}\right)}$$

$$m_\infty(V_1) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V - V_m}{S_m}\right)}$$

$$h_\infty(V_1) = h_{\min} + \frac{K_h}{1 + \exp\left(\frac{V + V_h}{S_h}\right)}$$

и 18 численных параметров:  $E_K, g_T, g_L, \tau_1, \tau_2, c_m, k_\tau, k_h, \tau_{\min}, h_{\min}, V_\tau, V_m, V_h, S_\tau, S_m, S_h, q_1, q_2$ .

**3.4.** Используем также математическую модель, описывающую выделение нейромедиатора и изменение генераторного потенциала синапса, представленную в работе [5]:

$$T_A \dot{b} + b = m V_1$$

$$c = V - 1 - b \quad (20)$$

$$0.1 T_{HF} \dot{V}_2 + V_2 = F_{HF} \dot{c} + c.$$

Входным сигналом этой модели является рецепторный потенциал  $V_1$  и выходным сигналом является генераторный потенциал синапса [5].

**3.5.** Для заключительного блока можно использовать модифицированную модель Ходжкина–Хаксли [6]

$$\begin{aligned}
C_2 \frac{\partial V_3}{\partial t} - \frac{a}{2R} \frac{\partial^2 V_3}{\partial x^2} + I_{Na} + I_K + I_{L2} &= I_{sin} \\
I_{sin} &= g_S(V_2 - E_2) \\
I_{L2} &= g_L V_3 \\
I_{Na} &= g_{Na} \tilde{m}^3 \tilde{h} (V_3 - E_{Na}) \\
I_K &= g_K n^4 (V_3 - E_K) \\
\frac{d\tilde{m}}{dt} &= \alpha_m(V_3)(1 - \tilde{m}) - \beta_m(V_3)\tilde{m}, \\
\frac{d\tilde{h}}{dt} &= \alpha_h(V_3)(1 - \tilde{h}) - \beta_h(V_3)\tilde{h}, \\
\frac{dn}{dt} &= \alpha_n(V_3)(1 - n) - \beta_n(V_3)n.
\end{aligned} \tag{21}$$

Здесь:  $C_2$  — емкость мембраны на единицу ее площади;  $R$  — удельное внутреннее продольное сопротивление нервного волокна;  $a$  — радиус нервного волокна;  $g_S, g_{Na}, g_K, g_L$  — максимальная синаптическая, натриевая, калиевая проводимости мембраны нервного волокна и проводимость мембранной утечки, отнесенные к единице площади мембраны;  $E_{Na}, E_K$  — натриевый и калиевый равновесные потенциалы;  $\tilde{m}, \tilde{h}$  — кинетические переменные активации натриевого и калиевого токов;  $\tilde{h}$  — кинетическая переменная инактивации натриевого тока; функциональные параметры  $\alpha(V_3), \beta(V_3)$  определяют константы скоростей [6].

**3.6.** Соединяя рассмотренные (17), (18), (19), (20), (21) математические модели блоков, получим полную модель, описывающую реакцию полукружного канала вестибулярной системы — механорецептора углового ускорения. На входе полной модели имеем механический стимул — ускорение поворота и на выходе — распространение потенциала действия  $V_3$ , возникающего на границе миелизированного участка афферентного волокна, к вестибулярным ядрам. Аналогично выписывается цепочка математических моделей реакции отолитового органа — механорецептора линейного ускорения, или более точно — кажущегося ускорения — на тот же механический стимул — поворот в поле силы тяжести. Отличие только в одном первом блоке, описывающем динамику отолитовой мембраны. Здесь имеются большие возможности математического описания вплоть до динамики вязко-упругой двухслойной пластинки [7]. Ограничимся однако самой простой моделью — точечной чувствительной массой на упругом подвесе (рис. 2):

$$\ddot{x} + \frac{\nu}{m} \dot{x} + \frac{\gamma + \dot{\varphi}^2(t)}{m} x = (w - g)_\perp \cos \varphi(t)$$

Здесь:  $x$  — смещение чувствительной массы отолитовой мембраны;  $(w - g)_\perp$  — проекция массовых сил на ось чувствительности отолитовой мембраны;  $\nu, \gamma$  — кинематическая вязкость эндолимфы и коэффициент упругости стереоцилий.

Таким образом возможно математическое моделирование совместной канало-отолитовой реакции на механический стимул. Для создания математической модели этой реакции и идентификации параметров модели необходимо проведение серии экспериментов на вестибулярной системе одного и того же вида животных: морфологических, по динамике ионных токов, динамических с использованием поворотного стола и т.д. В качестве животного был выбран аксолотль (*Ambystoma tigrinum*). В результате научного сотрудничества с 1997 г. с лабораторией доктора Э.Сото из института физиологии Автономного университета штата Пуэбла (Мексика) проведены морфологические эксперименты и эксперименты по динамике общего ионного тока волосковых клеток. После проведения оставшихся экспериментов и идентификации функциональных и числовых параметров модели будет возможно сравнение этой реакции на один и тот же механический стимул как на Земле, так и на орбите.

4. Рассмотрим теперь логические возможности изменения реакции вестибулярной системы на механический стимул в условиях микрогравитации. На орбите в силу равенства  $(w - g) \simeq 0$  имеем изменение — бифуркацию параметров первого блока, что может привести к качественному изменению выходного сигнала механорецептора ускорений.

Описание логически возможных реакций начнем с нормальных ситуаций, соответствующих земным условиям, и наблюдавшимся как в эксперименте [6], так и при численном моделировании последнего пятого блока [6]. Первый нормальный режим отклика, представленный потенциалом действия афферентного нервного волокна, является устойчивым режимом пространственно-однородных автоколебаний электрического потенциала. При этом частота (импульсация) этих автоколебаний меняется достаточно в широких пределах в соответствии с изменением амплитуды механического стимула. Этот режим называется также режимом полного ответа. Он наблюдается, например, при периодическом механическом стимуле с низкими частотами. Второй нормальный режим можно назвать режимом ограниченного ответа. Он наблюдается при более высоких частотах механического стимула и отличается от полного ответа тем, что нижняя частотная граница достигает нуля и следовательно наблюдаются только пачки импульсов.

В качестве аномальных откликов приведем также два режима, естественно наблюдавшихся только при численном моделировании последнего пятого блока. Первый аномальный режим назовем "солитонным" режимом. Он характерен наличием одиночных импульсов [6], которые могут отражаться от границы афферентного волокна и сталкиваться друг с другом. Механизм отражения импульсов состоит в следующем. Распространяющийся импульс представляет собой "дублет", который состоит из высокоамплитудного импульса-лидера и сопровождающей этот импульс низкоамплитудной волны (рис. 7). При взаимных столкновениях "дублетов" лидеры аннигилируют, а следующее с небольшой задержкой столкновение низкоамплитудных волн приводит к их суммированию. В результате потенциал  $V_3$  в месте столкновения достигает надпорогового значения, что вызывает регенерацию "дублетов", которые затем разбегаются в

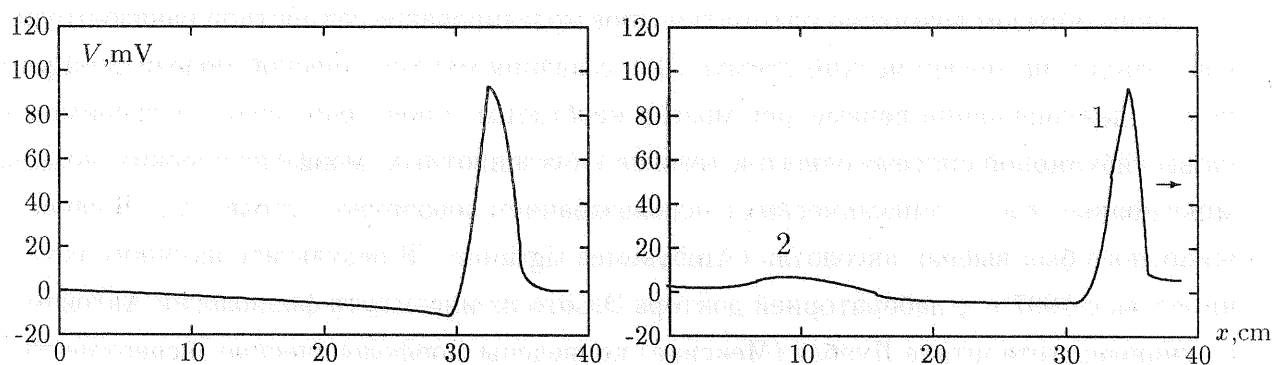


Рис. 7. Профили бегущих импульсов возбуждения, полученные интегрированием уравнений Ходжкина–Хаксли. Слева — импульсы в условиях аннигиляционного режима, справа — в условиях солитоноподобного режима (стрелка указывает направление распространения импульсов). Видно, что в солитоноподобном режиме высокоамплитудный импульс-лидер 1 сопровождается низкоамплитудной волной 2 [6].

противоположные стороны.

Вторым аномальным режимом может быть хаотическое поведение потенциала, наблюдавшееся при численном моделировании динамики потенциала действия пейсмейкерной клетки.

Какой будет комбинация откликов канало-отолитовой реакции на орбите, приводящая к вестибуло-сенсорному конфликту, должно показать численное моделирование, проведенное после идентификации физиологических параметров.

## Список литературы

- [1] Корнилова Л.Н. Вестибулярная функция и межсенсорное взаимодействие в условиях измененной гравитации. Дисс. на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва 1998 г.
- [2] Садовничий В. А., Александров В. В., Александрова Т. Б., Астахова Т.Г., Мамасуева Ю. О., Воронин Л. Н., Мамасуев А. Н. Математическое моделирование физиологических систем и динамическая имитация сенсорного конфликта невесомости // Фундаментальная и прикладная математика, М.: 1997г, Т. 3, вып. 1, с. 129–149.
- [3] Markin V.S. and Hudspeth A.J. Yating-spring models of mechanoelectrical transduction by hair cells of internal Ear // Ann. Rev. Biophys. Biom. Struct. 1995, 24, p. 59–83.
- [4] Almanza A., Vega R., Limon A., Soto E., Alexandrova T.B., Kulikovska N.V. Mathematical model of the total current dynamics in hair cells. xolotl semicircular canals // Proc. "Mathematical modeling of complex systems", Sadovnichij V.A. and Doger E. (editors) Moscow State University Press, 2001, p.
- [5] Segal B.N., Outerbridge J.S. A Nonlinear Model of Semicircular Canal Primary Afferents in Bullfrog // J. of Neurophysiology, Vol. 47, N 4, 1982, p. 563–570.
- [6] Асламиди О.В., Морнев О.А. Могут ли сталкивающиеся первые импульсы отражаться? // Ж.Э.Т.Ф., Т. 65, вып. 7., 1997, с. 553–558.
- [7] Kondrachuk A.V., Dynamics of the 3-D model of otolithic membrane. // 13-th Annual Meeting of the American Society of the Gravitational and Space Biology, 1997, Washington, DC, USA.