

УДК 517.98

## Математическая модель канала-отолитовой реакции на поворот вестибулярного аппарата в гравитационном поле<sup>1</sup>

Садовничий В.А., Александров В.В., Сото Э.,  
Александрова Т.Б., Астахова Т.Г., Вега Р.,  
Куликовская Н.В., Курилов В.И., Мигунов С.С.,  
Шуленина Н.Э.

Ключевые слова: полукружный канал, купула, криста, отолитовый орган, отолитовая мембрана, макула.

### Аннотация

В работе представлена математическая модель реакции системы, состоящей из двух сенсорных датчиков: полукружного канала и саккулюса на поворот головы в гравитационном поле. Система описывается тремя цепочками блоков, каждая из которых состоит из биомеханического блока, блока трансдукции и блока динамики ионных токов и мембранного потенциала волосковой клетки. Проведена идентификация параметров модели по результатам экспериментов, проведенных в Институте физиологии Автономного университета штата Пуэбла (Мексика) на аксолотле (*Ambystoma tigrinum*). Проведен сравнительный анализ поведения мембранных потенциалов канала и саккулюса.

### 1. Введение

Для описания и анализа вестибулярной функции в экстремальных условиях необходимо математическое моделирование. Дадим описание рассматриваемой системы.

---

<sup>1</sup> «Фундаментальная и прикладная математика», М., 2005, 11, № 7, С. 207–220

Вестибулярная система состоит из шести полукружных каналов – сенсорных датчиков угловых ускорений, и четырех отолитовых органов, реагирующих на кажущееся ускорение тела, являющееся геометрической разностью линейного и гравитационного ускорений. Полукружные каналы расположены приблизительно во взаимно перпендикулярных плоскостях, каждый из каналов: anteriорный (передний вертикальный), posteriорный (задний вертикальный) и латеральный (горизонтальный) реагирует на проекцию углового ускорения, направленную ортогонально к плоскости канала. Отолитовые органы: саккулюс и утрикулюс являются датчиками линейных ускорений, и эффективными стимулами для них являются проекции кажущегося ускорения на плоскости этих органов.

В каждом из составляющих вестибулярную систему сенсоров путь прохождения информации о стимуле подобен: в результате действия ускорения смещается чувствительная масса сенсора (купула полукружного канала и отолитовая мембрана саккулюса) относительно поверхности сенсорного эпителия, вследствие чего отклоняется волосковый пучок рецепторной клетки сенсора, которая находится в чувствительном эпителии вестибулярных рецепторов (в кристе канала и макуле саккулюса). Смещение волосков-стереоцилий ведет к изменению тока трансдукции. Изменение ионных токов, происходящее в клетке, изменяет мембранный потенциал волосковой клетки, что в дальнейшем модифицирует афферентную импульсацию.

Будем рассматривать систему, состоящую из двух вестибулярных сенсоров: полукружного канала и отолитового органа – саккулюса. Преобразование поворота головы под действием стимула в поток нервных импульсов для дальнейшей передачи по нервным волокнам представлено на блок-схеме (рис.1):

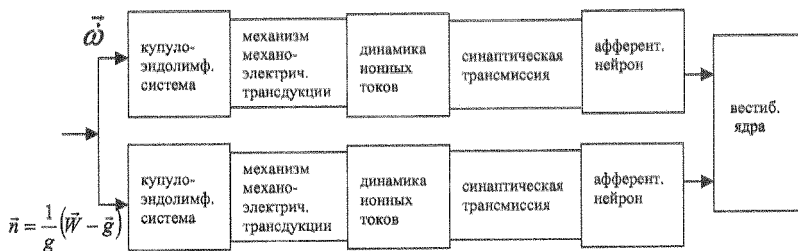


Рис.1. Блок-схема преобразования поворота головы в нервные импульсы

В данной работе представлена интегральная математическая мо-

дель первых трех блоков канала-отолитовой реакции, состоящей из двух биомеханических датчиков: полукружного канала и саккулюса. В качестве полукружного канала может быть выбран канал антериорный, постериорный или латеральный. Система из двух работающих параллельно сенсоров может быть представлена в виде 9 блоков: блок входного стимула, полукружному каналу соответствует одна цепочка и саккулюсу – две, что соответствует наличию одной оси чувствительности в первом случае и нескольких во втором. В качестве двух осей чувствительности в случае саккулюса выбраны взаимно перпендикулярные оси  $Sx_1$  и  $Sx_2$ .

Ниже приведена схема математической модели реакции полукружного канала и отолитова органа на поворот в гравитационном поле (рис.2):

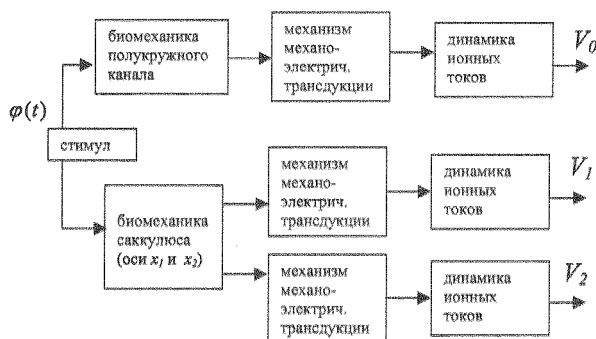


Рис.2 Интегральная модель канала-отолитовой реакции

Рассматривается реакция на поворот в гравитационном поле, включая и ситуацию орбитального полета в условиях микрогравитации. Механическим стимулом в этих случаях является проекция углового ускорения ( $\dot{\omega}$ ) поворота на ось чувствительности полукружного канала и проекция кажущегося ускорения (геометрической разности абсолютного ускорения ( $W$ ) расчетной точки отолитовой мембраны и гравитационного ускорения ( $g$ ) ) на рассматриваемое направление чувствительности макулы отолитова органа.

Под реакцией на общий механический стимул понимается изменение мембранного потенциала волосковой клетки, расположенной в кристе полукружного канала, и изменение мембранного потенциала волосковой клетки, расположенной на рассматриваемом направлении чувствительности макулы.

## 2. Методы

### 2.1. Экспериментальные методы

Требуемые для математической модели (1),(2) морфологические параметры вестибулярной системы были получены при использовании оптической и электронной микроскопии. Процедуры фиксации органов и морфологический анализ подробно описаны в [5]. Для математической модели (4) эксперименты проводились на изолированных волосковых клетках полукружного канала или саккулюса аксолотля (*Ambystoma tigrinum*) весом от 30 до 60г. Процедуры получения изолированных волосковых клеток и регистрационных токов подробно описаны в [5]. Ионные токи изолированных волосковых клеток регистрировались с помощью метода patch clamp (в конфигурации voltage clamp для целой клетки). Общий ионный ток клеток был активирован при использовании протокола, в котором потенциал мембраны устанавливался на  $-85$  мВ ( $V_{hold}$ ), затем подавалась серия тестирующих напряжений ( $V_{test}$ ) продолжительностью 800 мс в диапазоне  $-130 - +50$  мВ (с шагом 10 мВ).

Для описания вероятности нахождения каналов для тока трансдукции в открытом состоянии использовались данные [6] с дальнейшей аппроксимацией для случая двух состояний.

### 2.2. Математическая модель

Математическая модель (рис.2) состоит из трех цепочек, каждая из которых содержит три блока уравнений. Первые блоки уравнений описывают биомеханику вестибулярной функции: в уравнении (1) представлена динамика смещения ( $x_0$ ) купулы полукружного канала [2]; в уравнении (2) описано движение ( $x_i$ ) центра масс отолитовой мембраны саккулюса амфибии [3] в проекции на выбранную ось чувствительности макулы. Уравнения (3) вторых блоков описывают процесс механо-электрической трансдукции в предположении наличия двух состояний для каналов тока трансдукции ( $I_{Tr}$ ) и простейшей модели адаптации ( $x_{adi}$ ). Третьи блоки представлены уравнениями (4) типа Ходжкина – Хаксли для общего ионного тока ( $I_T$ ), тока утечки ( $I_L$ ) и мембранного потенциала ( $V_i$ ) в предположении, что параметры активации ( $m$ ) и инактивации ( $h$ ) описываются марковскими процессами с непрерывным временем и двумя дискретными состояниями.

Для математической модели использовались упрощенные уравнения динамики ПК и упрощенные уравнения динамики ОМ саккулюса. Каждая рецепторная клетка имеет одну ось чувствительности – ось

морфологической поляризации, которой характеризуется сенсорный эпителий благодаря положению киноцилии относительно стереоцилий, составляющих волосковый пучок. Оси чувствительности клеток кристы ПК сонаправлены. Направление осей чувствительности волосковых пучков рецепторных клеток саккулюса различно, выбраны две такие клетки макулы, оси чувствительности которых ортогональны. Таким образом, исследуются смещения ОМ саккулюса по двум взаимно перпендикулярным осям  $Sx_1$  и  $Sx_2$ , направления которых сонаправлены с осями чувствительности волосковых пучков. Центр системы координат находится в центре саккулюса, ось  $Sx_1$  направлена в начальном положении вертикально вниз (темя головы – подбородок), ось  $Sx_2$  - горизонтально от носа к затылку, ось  $Sx_3$  – от правого вестибулярного лабиринта к левому. Плоскость движения ОМ саккулюса параллельна плоскости  $Sx_1x_2$  (и соответственно макуле саккулюса).

В математическую модель входят функциональные параметры ( $g_s(t)$ ,  $W_s(t)$ ,  $\dot{\omega}(t)$ ,  $\tau_m(V)$ ,  $\tau_h(V)$ ,  $m_{st}(t)$ ,  $h_{st}(t)$ ,  $x_{adst}(t)$ ) и числовые параметры ( $\nu$ ,  $\gamma$ ,  $m$ ,  $a_0$ ,  $a_1$ ,  $k$ ,  $R$ ,  $L$ ,  $l$ ,  $C_m$ ,  $g_{Tr}$ ,  $g_L$ ,  $g_T$ ,  $E_K$ ,  $\tau_p$ ,  $\rho_0$ ,  $\rho_e$ ,  $k_e$ ,  $k_0$ ,  $k_s$ ), полученные по экспериментальным данным в опытах на аксолотле (*Ambystoma tigrinum*) в лаборатории доктора E.Soto (Institute of Physiology, Autonomous University of Puebla, Mexico).

$$\left\{ \begin{array}{l} \ddot{x}_0 + \frac{8\nu}{a_1^2} \dot{x}_0 + \frac{\gamma}{mk^4} x_0 = -\frac{R}{k^2} \left(1 + \frac{l}{L}\right) \dot{\omega}(\varphi) (1) \\ m_+ \ddot{x}_s + k_0 \dot{x}_s + k_s x_s = m_- (g_s(\varphi) - W_s(\varphi)), s = 1, 2, \dots (2) \\ m_+ = (\rho_0 + \rho_e k_e) V, \quad m_- = (\rho_0 - \rho_e) V \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{l} I_{Tri} = \hat{g} \cdot P_i(x_i) \cdot (V_i - E_{Tri}), i = 0, 1, \dots (3) \\ P_i(x_i) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{x_i - (x_{adi} + a_i)}{c_i}\right)} \\ \tau_{pi} \cdot \dot{x}_{adi} + x_{adi} = x_{adsti}, \end{array} \right.$$

$$\text{где } x_{adsti} = \begin{cases} \delta_i \cdot x_i, & x_i \geq \frac{b}{\delta_i} \\ b, & x_i < \frac{b}{\delta_i} \end{cases}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} C_{mi} \dot{V}_i + I_{Ti} + I_{Li} + I_{Tri} = 0 (4) \\ I_{Li} = g_{Li} \cdot V_i \\ I_{Ti} = \hat{g}_{Ti} \cdot m_i^{r_i} \cdot h_i \cdot (V_i - E_{Ki}) \\ \tau_{mi}(V_i) \cdot \dot{m}_i + m_i = m_{sti}(V_i) \\ \tau_{hi}(V_i) \cdot \dot{h}_i + h_i = h_{sti}(V_i) \end{array} \right.$$

$$m_{sti}(V_i) = m_{\min i} + \frac{1 - m_{\min i}}{1 + \exp\left(-\frac{V_i - V_{aci}}{s_{aci}}\right)},$$

$$\tau_{mi}(V_i) = \tau_{\min i} + \frac{\tau_{\max i} - \tau_{\min i}}{1 + \exp\left(\frac{V_i - V_{\tau i}}{s_{\tau i}}\right)}$$

$$h_{sti}(V_i) = h_{\min i} + \frac{1 - h_{\min i}}{1 + \exp\left(\frac{V_i - V_{hi}}{s_{hi}}\right)}, \quad \tau_{hi} = \sum_{s=0}^3 l_{si} \cdot V_i^s$$

где  $x_0$  – отклонение купулы,  $x_1$  и  $x_2$  – отклонения отолитовой мембраны по оси  $Ox_1$  и по оси  $Ox_2$ ,  $V_i$  – мембранный потенциал волосковой клетки, где  $i$  – номер клетки ( $i=0,1,2$ ),  $m_i$  – переменная активации,  $h_i$  – переменная инактивации, токи:  $I_{T i}$  – общий ионный ток,  $I_{Tr i}$  – ток трансдукции,  $I_{L i}$  – ток утечки;  $g(t) = (g_1(\varphi, t), g_2(\varphi, t), g_3(\varphi, t))$  – ускорение свободного падения,  $W(t) = (W_1, W_2, W_3)$  – линейное ускорение головы,  $\omega(t) = (\omega_1, \omega_2, \omega_3)$  – угловая скорость вращения головы,  $\dot{\omega}(t) = (\dot{\omega}_1, \dot{\omega}_2, \dot{\omega}_3)$  – угловое ускорение вращения головы.

В уравнения динамики вестибулярных органов входят морфологические параметры. Не все морфологические параметры могут быть определены достоверно. В таблице 1 представлены данные, полученные экспериментально для аксолотля (*Ambystoma tigrinum*) в Институте физиологии Автономного университета штата Пуэбла (Мексика).

Таблица 1

Параметр	Полукружной канал lateral	anterior	posterior
$a_1$	0.155 мм	0.15 мм	0.155 мм
$m$	0.35 мг	0.235 мг	0.213 мг
$R$	1.35 мм	0.93 мм	0.89 мм
$k$	2.3	1.9	2.2
$l$	2.92 мм	2.78 мм	1.8 мм
$L$	4.6 мм	3.3 мм	2.8 мм

Используя диапазоны изменения коэффициентов уравнения динамики канала и динамики отолитовой мембраны, для численного эксперимента выбраны следующие параметры (табл.2 - 3):

Таблица 2

Параметр	Полукружной канал
$\nu$	0.000852 мм <sup>2</sup> /мс
$a_1$	0.15 мм
$m$	0.235 мг
$R$	0.93 мм
$k$	1.9
$l$	2.78 мм
$L$	3.3 мм
$\gamma$	0.00016 мг/мс <sup>2</sup>

Таблица 3

Параметр	Саккуллюс
$m_+$	1.413 мг
$m_-$	0.628 мг
$k_0$	1.635 мг/мс нырок
$k_0$	4.908 мг/мс падение
$k_s$	1.3086 мг/мс <sup>2</sup>

### 3. Численные результаты

#### 3.1 Начало «нырка»

Под термином «начало нырка» понимается следующее движение: рассматривается начало (первые 500 мс) изменения глубины плавания (в аквариуме) амфибии (аксолотля) путем резкого поворота туловища: тело из горизонтального положения начинает равноускоренно поворачиваться с постоянным угловым ускорением до 45 градусов и далее равнозамедленно поворачивается до 90 градусов. Рассматриваются два случая: 1) – движение происходит на Земле; 2) – движение в условиях орбитального полета.

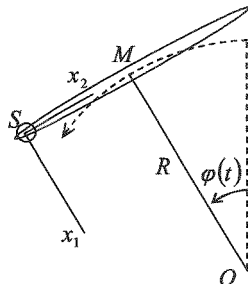


Рис.3.  $O$  – центр вращения системы: канал + саккулюс,  $M$  – центр масс аксолотля,  $S$  – нахождение рассматриваемой системы: канал + саккулюс,  
 $MS = r$

Проекция составляющих кажущегося ускорения на оси, жестко связанные с отолитовым аппаратом, имеют следующий вид:

$$\begin{cases} g_1 = g \cdot \frac{R}{\sqrt{R^2 + r^2}} \left( \cos \left( \varphi + \arctg \frac{r}{R} \right) + \frac{r}{R} \cdot \sin \left( \varphi + \arctg \frac{r}{R} \right) \right) \\ g_2 = g \cdot \frac{R}{\sqrt{R^2 + r^2}} \left( \frac{r}{R} \cdot \cos \left( \varphi + \arctg \frac{r}{R} \right) - \sin \left( \varphi + \arctg \frac{r}{R} \right) \right) \end{cases}$$

$$\begin{cases} W_1 = R \left( \dot{\varphi}^2 + \ddot{\varphi} \cdot \frac{r}{R} \right) \\ W_2 = R \left( \frac{r}{R} \cdot \dot{\varphi}^2 - \ddot{\varphi} \right) \end{cases}$$

Реакция переднего вертикального полукружного канала и саккулюса представлена на графиках: угол отклонения тела, проекции кажущегося ускорения на оси  $x_1$  и  $x_2$ , отклонения чувствительных масс канала  $x$  и саккулюса  $x_1$  и  $x_2$ , мембранный потенциал. Первые 200 мсек амфибия находится в положении покоя, стимул действует после 200-й мсекунды.

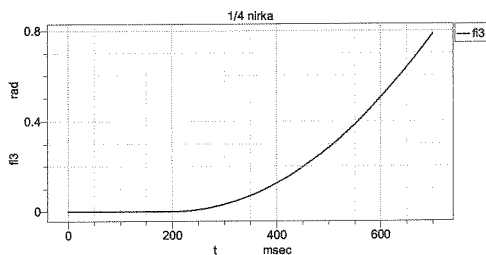


Рис.4 График изменения угла поворота  $\varphi(t)$



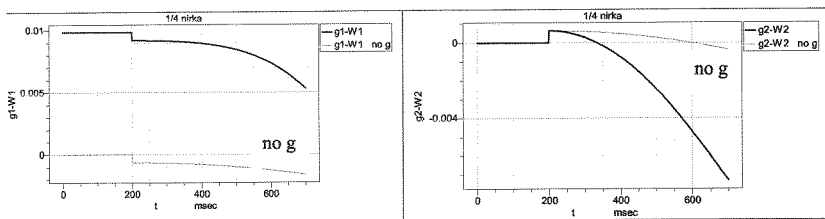


Рис.5 График изменения кажущегося ускорения: на Земле и на орбите (no g), [мм/ мс<sup>2</sup>]. Проекция кажущегося ускорения на ось позвоночника аксолотля (с положительным направлением от головы к хвосту) ( $g_1-W_1$ ) и перпендикулярном к нему ( $g_2-W_2$ ) представлено: в гравитационном поле Земли, в условиях невесомости на орбите (когда кажущееся ускорение мало) – no g.

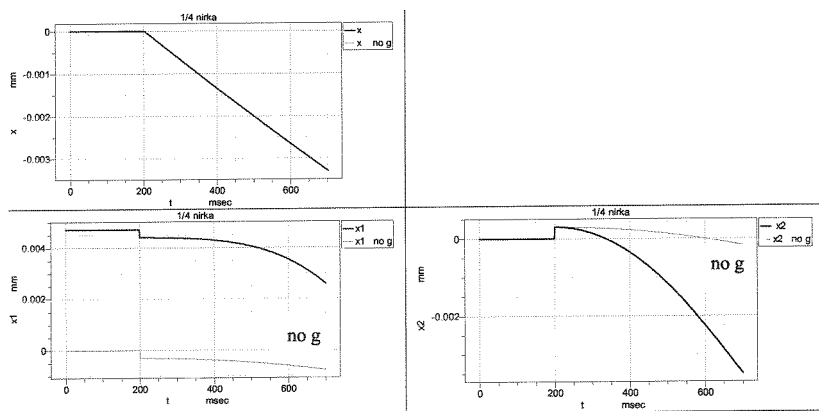


Рис.6 График смещения чувствительных масс:  $x$  – купула ПК,  $x_1$  и  $x_2$  – ОМ для случаев: нырок на Земле ( $x$ ,  $x_1$ ,  $x_2$ ) и на орбите ( $x$  no g,  $x_1$  no g,  $x_2$  no g)

Величины смещений указаны на графиках в мм, время процесса – в мс, величины мембранного потенциала волосковой клетки получены в мВ.

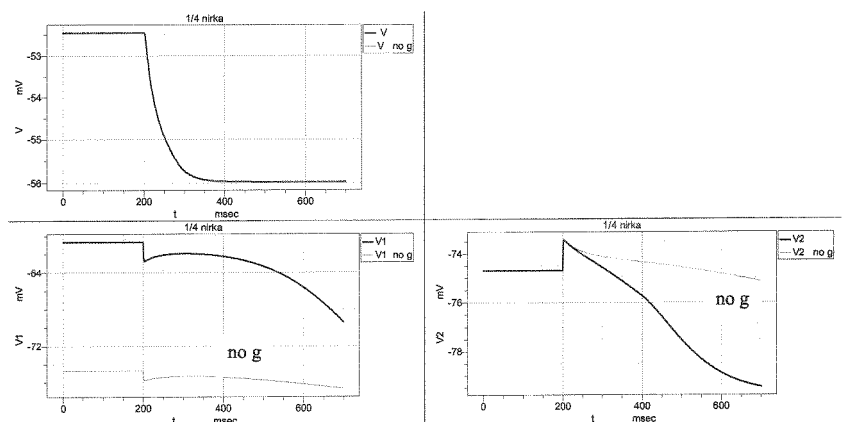


Рис.7 График изменения мембранного потенциала ПК (V) и ОМ (V1, V2) для случаев: нырок на Земле (V, V1, V2) и на орбите (V no g, V1 no g, V2 no g)

Из графиков видно, что в то время, когда реакция полукружного канала остается одной и той же и на Земле и на орбите, реакции саккулюса различны, что, возможно, является одной из причин вестибуло-сенсорного конфликта. Отклонения отолитовой мембраны в условиях гравитации достигает 3.5 микрон, тогда как в условиях невесомости – только 0.25 микрона (рис.6), т.е. этот стимул находится в подпороговой области реагирования центральной нервной системы в отсутствии гравитации. То же самое мы видим и для изменения мембранного потенциала (рис.7)

Качественная картина отклика вестибулярных органов на экстремальные стимулы согласуется с гипотезой физиологов о причинах вестибуло-сенсорного конфликта в невесомости как о рассогласовании между поступающей в центральную нервную систему информацией с вестибулярных сенсоров. Из полученных результатов видно, что сигналы от саккулюса в условиях гравитации и микрогравитации существенно различаются, что возможно ведет к сбоям в интерпретации этих сигналов центральной нервной системой.

### 3.2 Имитация падения на Земле

Рассматривается падение вперед однородного стержня (1 м) с неподвижной нижней точкой из вертикального положения; наверху у стержня расположена часть вестибулярного аппарата, состоящая из правого переднего полукружного канала и правого саккулюса. Пред-

полагается, что падение является следствием толчка, который моделируется действием постоянного углового ускорения в течение короткого промежутка времени (20 мс). Закон изменения угла падения находится интегрированием уравнения:

$$\ddot{\varphi}(t) = \frac{g \cdot k_m}{R} \sin(\varphi(t)) + F_d, \quad F_d = \begin{cases} k_F \cdot g, & 0 \leq t \leq 20ms \\ 0, & t > 20ms \end{cases}$$

т.е. стимул действует на находящееся в покое тело в течение первых 20 мсекунд. При подсчете кажущегося ускорения массой вестибулярного аппарата по сравнению с массой стержня пренебрегаем.

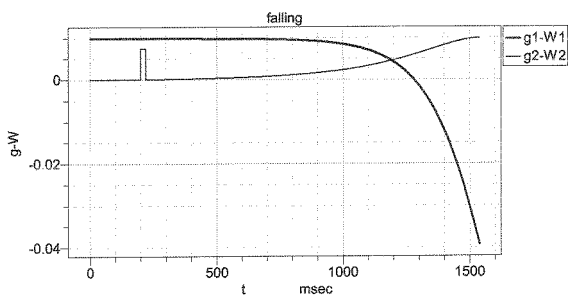


Рис.8 График изменения кажущегося ускорения

На графиках первые 200 мсек соответствуют нахождению тела в покое, далее показана реакция под воздействием стимула.

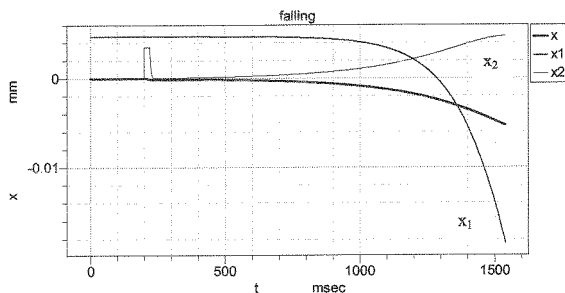


Рис.9 График смещения чувствительных масс:  $x$  — купула ПК,  $x_1$  и  $x_2$  — ОМ

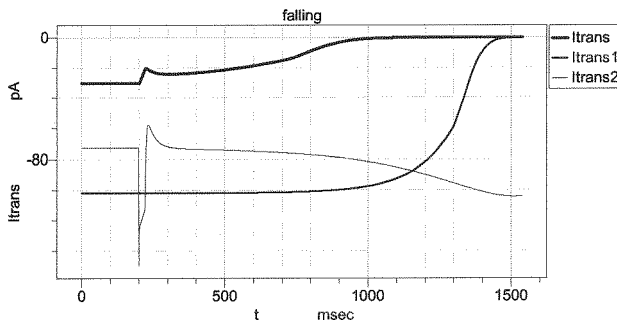


Рис.10 График изменения тока трансдукции ПК ( $I_{trans}$ ) и ОМ ( $I_{trans1}$ ,  $I_{trans2}$ )

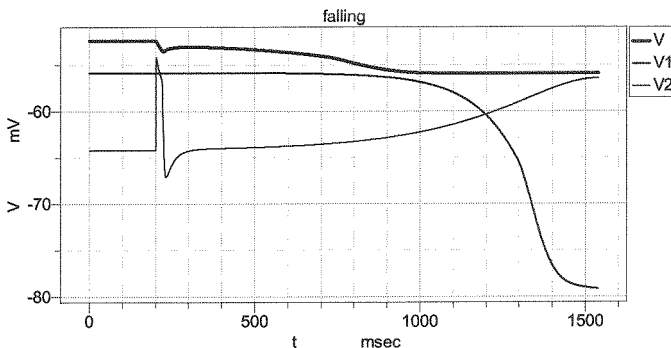


Рис.11 График изменения мембранного потенциала ПК ( $V$ ) и ОМ ( $V1$ ,  $V2$ )

Из представленных графиков видно, что реакция саккулюса является более значимой, чем реакция полукружного канала, для дальнейшей стабилизации вертикальной позы. Известно, что время ответа вестибулярной системы на стимул находится в пределах первых 200 мсекунд после начала действия стимула, за это время отклик от вестибулярной системы на стимул должен поступить в ЦНС. В первые 50 мс действия стимула мембранный потенциал ПК изменился всего на 1.5 мВ, что недостаточно для создания потенциала действия (подпороговый уровень), тогда как мембранный потенциал саккулюса изменился на 12 мВ (рис.11).

#### 4. Заключение

Согласно полученным результатам можно заявить, что представленная математическая модель канала-отолитовой реакции может быть использована для анализа вестибулярной функции в экстремальных условиях бионавигации. В дальнейшем предполагается

дополнить эту модель двумя блоками: а) математической моделью синаптического тока; б) модификацией модели Ходжкина-Хаксли и упростить полученную математическую модель инерциальных механорецепторов с целью использования в качестве блока прототипа вестибулярного протеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 04-01-00379).

## Литература

1. Орлов И.В. Вестибулярная функция. СПб. Наука, 1998
2. Шипов А.А., Кондрачук А.В., Сиренко С.П. Биомеханика вестибулярного аппарата. М. Слово. 1997.
3. Садовничий В.А., Александров В.В., Александрова Т.Б., Лемак С.С., Шкель А.М. Вестибулярная функция в экстремальных условиях персональной навигации и ее коррекция. Вестн. Моск. ун-та. Сер.1, Математика. Механика. 2003. №4
4. Садовничий В.А., Александров В.В., Александрова Т.Б., Альманза А., Астахова Т.Г., Вега Р., Куликовская Н.В., Сото Э., Шуленина Н.Э. Математическая модель механорецептора угловых ускорений Вестн. Моск. ун-та. Сер.1, Математика. Механика. 2002. №6
5. Александров В.В., Александрова Т.Б., Астахова Т.Г., Куликовская Н.В., Шуленина Н.Э., Лемак С.С., Сото Э., статьи в книге *Mathematical Modeling of Complex Information Processing Systems*. Moscow University Press, 2001, ISBN 5-211-04539-4, pp. 5-14, 26-41
6. Hudspeth A.J., Lewis R.S. A model for electrical resonance and frequency tuning in saccular hair cells of the bullfrog, *J. Physiol.*, 400, 275-297, 1988
7. Козловская И.Б., Бабаев Б.М., Бармин В.А., Крейдич Ю.В., Сирота М.Г. Эффекты невесомости и вестибулоокуломоторные реакции. *Physiologist*. 1984. 27 P/ 111-114
8. Корнилова Л.Н., Бодо Г., Григорова В. Нейрофизиологические закономерности адаптации вестибулярной системы к условиям микрогравитации. *Авиакосмическая и экологическая медицина*, 29, 5, 219-230, 1995
9. Guth P.S., Perun P., Norris C.H. and Valli P The vestibular hair cells: post-transductional processing. *Progress in Neurobiology* Vol 54. pp193-247. 1998 (rev.)
10. Holt J.R., Corey D.P., 2000 Two mechanisms for transducer adaptation in Vertebrate hair cells. *Proc. Nac. Akad of Sciens*, 2000 Vol97 nb 22 11730-11735

11. Assad JA, Corey DP, 1992 An activ motor model for adaptation by vertebrate hair cells. J. Neurosciens 12: 3291-3309
12. Pickles JO 1993 A model for the mechanics of the stereociliary bundle on acousticolateral hair cells. Hear. Res. 68, pp 159-172
13. Лычаков Д.В. «Эволюция отолитовой мембраны: структурная организация», журнал эволюционной биохимии и физиологии, том XXIV 1988
14. Bechara Kachar, Marianne Parakkal, Jorgen Fex (Laboratory of Molecular Otology, NIDCD, National Institutes of Health, Becthevda, Maryland, USA) «Structural basis for mechanical transduction in the frog vestibular sensory apparatus: the otolithic membrane», Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division), 1990