

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРНЫЕ КЛЕТКИ ОРГАНИЗМА. ВОЛОСКОВЫЕ КЛЕТКИ ОРГАНА СЛУХА



Блинова Софья Анатольевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ОРГАНИЗМНИНГ ЭПИТЕЛИАЛ РЕЦЕПТОР ҲУЖАЙРАЛАРИ. ЭШИТИШ ОРГАНИНИНГ ТУКЛИ ҲУЖАЙРАЛАРИ

Блинова Софья Анатольевна

Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

EPITHELIAL RECEPTOR CELLS OF THE BODY. THE HAIR CELLS OF THE ORGAN OF HEARING

Blinova Sofya Anatolyevna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Шарҳ Корти орган тукли ҳужайраларнинг морфофункционал хусусиятлари ҳақида долзарб маълумотларни тақдим этади. Ички тукли ҳужайралар битта қаторга жойлаштирилган, улар чиганоқ бўйлаб ташқи кўринишида озгина фарқ қилади. Ташқи тукли ҳужайралар уч ёки тўрт қаторда ётади, улар чиганоқ бўйлаб узунлиги ошади, киприклари шаклини ўзгартиради. Ички тукли ҳужайралар асосан афферент иннервацияга эга ва асосий сезгир рецепторлари ҳисобланади, чунки улар мияга маълумот узатади. Ташқи тукли ҳужайраларда асосан эфферент толалар мавжуд. Ички тукли ҳужайралар спирал ганглий нейронларининг деполяризациясини ўзгартиради ва бошлайди. Ташқи тукли ҳужайралар чиганоқнинг сезгирлиги ва селективлигини оширадиган ёрдамчи сезгир ҳужайралардир. Эфферент сигналларни ташқи тукли ҳужайраларга узатувчи нейрон тескари алоқа ҳалқалари сигналларнинг кескинлаишиши ва кучайишига ёрдам беради. Ички қулоқнинг қўллаб-қувватловчи ҳужайралари спирал ганглий ва тукли ҳужайралар нейронларининг яхлитлигини сақлашда муҳим рол ўйнайди. Сут эмизувчиларнинг ички қулоқидаги қўллаб-қувватловчи ҳужайраларнинг ҳар бир қатори чиганоқдаги ўзига хос анатомик ҳолатида алоҳида рол ўйнайди. Механосенситив тукли ҳужайралар ёши билан йўқолади ва шовқин ва ототоксик дориларнинг шикастланишига жуда мойил.

Калим сўзлар: Корти органи, эшитиш органининг ички тукли ҳужайралар, эшитиш органининг ташқи тукли ҳужайралар.

Abstract. The review provides up-to-date data on the morphofunctional properties of Corti organ hair cells. The inner hair cells are arranged in a single row, they vary little in appearance along the cochlea. The outer hair cells lie in three or four rows, they increase in length along the cochlea, their cilia change their shape. The internal hair cells predominantly have afferent innervation and are considered the main sensory receptors, since they transmit information to the brain. The outer hair cells predominantly have efferent fibers. The inner hair cells transform and initiate depolarization of the neurons of the spiral ganglion. The outer hair cells are auxiliary sensory cells that enhance the sensitivity and selectivity of the cochlea. Neural feedback loops that transmit efferent signals to the outer hair cells contribute to the sharpening and amplification of signals. The supporting cells of the inner ear play an important role in maintaining the integrity of the neurons of the spiral ganglion and hair cells. Each line of supporting cells in the mammalian inner ear plays a special role in its specific anatomical position in the cochlea. Mechanosensitive hair cells are lost with age and are very susceptible to damage from noise and ototoxic drugs.

Key words: organ of Corti, internal hair cells of the organ of hearing, external hair cells of the organ of hearing.

История отологии прослеживается с незапамятных времен. Первоначально древние анатомы связали слух с височной костью. Гален даже без микроскопа смог препарировать внутреннее

ухо собак и обезьян и назвал обнаруженную им структуру «Критским лабиринтом», признавая свое незнание о функционировании этого органа. До XIX века продолжились только анатоми-

ческие исследования органа слуха. В середине XIX века Альфонсо Корти открыл рецепторный аппарат органа слуха [30].

Альфонсо Корти родился в Гамбаране в Ломбардии. В качестве студента-медика он сначала поступил в Павийский университет, а затем в Венский университет, где и получил медицинское образование. Любимым предметом изучения у него была микроанатомия. К началу 1850 года Корти получил приглашение анатома Альберта Кёлликера и переехал в Бюрцбург, где подружился с Вирховым. В лаборатории Кёлликера он начал работать над слуховой системой млекопитающих. Вирхов представил Корти голландским профессорам Шредеру ван дер Кольку и Питеру Хартингу. Голландцы использовали новаторские методы анатомических препарирований с помощью микроскопа. Корти освоил эти методы и использовал их для изучения более 200 улиток у кошек, собак, свиней, овец, кроликов, крыс и людей. По результатам своих исследований он опубликовал статью «Recherches sur l'organe de l'ouïe», в которой впечатляюще подробно описал орган, расположенный внутри улитки, - истинное место слуха, названный Кортиевым органом [1, 30]. Корти впервые описал сенсорный эпителий, спиральный ганглий, покровную мембрану и сосудистую полосу внутреннего уха [13].

Сенсоневральная глухота у млекопитающих чаще всего вызвана повреждением сенсорного эпителия внутреннего уха, его волосковых клеток (ВК), и может быть обусловлена генетическими и экологическими причинами. Анализ новых эпигенетических механизмов, связанных с развитием, дифференциацией, защитой и регенерацией сенсорных эпителиальных клеток внутреннего уха, проложит путь к разработке новых терапевтических стратегий для лечения потери слуха, профилактики и лечения заболеваний, связанных со слухом, путем защиты ВК. Выяснение механизмов развития, апоптоза, защиты и регенерации ВК является главной целью современных исследований в области слуха [26, 38].

Целью настоящего обзора является освещение современных данных о морфофункциональных свойствах ВК Кортиева органа.

Строение ВК органа Корти. Кортиев орган располагается в перепончатом лабиринте улитки, он обеспечивает преобразование сложных звуковых волн в электрическую нейронную активность слухового нерва. Сенсорные клетки имеют скопление стереоцилий, выступающих из их свободной верхней поверхности, и поэтому называются ВК. ВК делятся на две отдельные группы: один ряд внутренних ВК, которые мало меняются по внешнему виду вдоль улитки, и три или четыре ряда наружных ВК, реснички которых меняют свою форму и увеличиваются в длину

вдоль улитки [37]. Внутренние ВК осуществляют преобразование и иницируют деполяризацию нейронов спирального ганглия. Наружные ВК являются вспомогательными сенсорными клетками, которые повышают чувствительность и избирательность улитки. Нейронные петли обратной связи, передающие эфферентные сигналы к наружным ВК, способствуют заострению и усилению сигналов. Сосудистая полоска генерирует эндокохлеарный потенциал и поддерживает ионный состав эндолимфы - жидкости, в которой омывается апикальная поверхность ВК. Механические характеристики базилярной мембраны и связанных с ней структур дополнительно повышают частотную избирательность механизма слухового преобразования. Текториальная мембрана - это внеклеточный матрикс, который обеспечивает массовую нагрузку на орган Корти, облегчая отклонение стереоцилий [32].

Внутренние ВК и наружные ВК являются механорецепторами, обладающими схожими общими характеристиками, такими как организация стереоцилий (включая систему сцепления) и градиация высоты стереоцилий вдоль длины улитки. Эта градиация высоты стереоцилий может быть наиболее важной анатомической особенностью в способности сенсорной клетки к настройке слуха. Несколько исследований показывают, что жесткость стереоцилий может модулироваться самими сенсорными клетками, скорее всего, через комплекс кутикулярной пластинки и корешка. Стереоцилиарные пучки обоих типов ВК организованы в W-образную форму со ступенчатым расположением. В наружных ВК W-образная форма имеет резкий угол наклона и направлена к вершине, что совпадает с наклонным расположением волокон вышележащей текториальной мембраны, которая прочно связана с кончиками самого высокого ряда стереоцилиарных пучков. Однако во внутренних ВК W-образная форма широкая, ее длинная ось линейная и расположена под прямым углом к радиальной оси органа Корти; кроме того, ресничные пучки являются свободностоящими (за несколькими исключениями в базальном завитке). Такое расположение во внутренних ВК лучше всего подходит для отклонения радиальным потоком эндолимфы. Имеющиеся данные свидетельствуют о существовании субтекториального жидкостного пространства, заполненного эндолимфой и свободно сообщающегося с ней. В связи с открытием феномена «кохлеарной эмиссии» возможная подвижность сенсорных клеток, особенно наружных ВК, в последние годы вызывает большой интерес. Недавние исследования диссоциированных сенсорных клеток указывают на некоторую подвижность в различных экспериментальных условиях, хотя наличие этой подвижности *in vivo* не установлено. По этой причине была

исследована специализированная клеточная организация для обеспечения подвижности и локализации сократительных и цитоскелетных белков. Эти результаты подтверждают возможность того, что сенсорные клетки могут обладать клеточными механизмами для выполнения этой функции [17].

Точные морфологические и физиологические свойства ВК позволяют нам воспринимать звук и взаимодействовать с окружающим миром. Митохондрии играют важную роль в нормальном функционировании ВК, а также тесно связаны с их гибелью. Они вырабатывают АТФ, необходимую для поддержания активности ионных насосов, транспортеров Ca^{2+} и целостности стереоцилиарного пучка во время трансдукции, а также для регулирования гомеостаза цитозольного кальция во время синаптической передачи. Выявлены различные популяции митохондрий между апикальной и базальной частями ВК, морфология которых, по-видимому, определяется физиологическими процессами в различных клеточных компартментах. Исследования ВК у разных видов показывают, что ототоксические агенты, старение и повреждение шумом напрямую влияют на структуру и функцию митохондрий, приводя к гибели ВК [31].

Внутриклеточная структура наружных ВК органа Корти нормальной морской свинки была исследована в трехмерном формате с помощью сканирующего электронного микроскопа. Среди клеточных органелл наиболее интересные особенности показал эндоплазматический ретикулум, такие как подповерхностные цистерны и ламеллярные тельца. Подповерхностные цистерны, образующие слоистую сеть, покрывали внутреннюю поверхность клеточной мембраны, а слоистая структура исчезала в инфрануклеарной области. На самом внутреннем слое подповерхностных цистерн были обнаружены митохондрии различной формы (сферические, цилиндрические и разветвленные). Ламеллярное тельце, расположенное под кутикулярной пластинкой, состояло из расширенных цистерн и трубчатого эндоплазматического ретикулума и было окружено митохондриями. Трубчатый эндоплазматический ретикулум ламеллярного тельца был непрерывным с подповерхностными цистернами [7].

При акустической стимуляции улитки млекопитающих бегущая волна распространяется в направлении от основания к вершине, достигая пика вблизи резонансного места базилярной мембраны. Градиент различных резонансов вдоль базилярной мембраны приводит к частотно-пространственному кодированию, или тонотопичности, на большей части улитки. Орган Корти в верхушке улитки морской свинки не проявляет тонотопичности. Наружные ВК, влияющие на работу органа Корти и механику базилярной мем-

браны, обеспечивают усиление звука по всей улитке. Механизм этого процесса в области, близкой к геликотреме, которая важна для восприятия речи и музыки, полностью не описан. Отмечается снижение отношения усиления органа Корти и базилярной мембраны по мере приближения к геликотреме, с каждой точкой связаны различные нелинейные закономерности. Фазовые различия между клеточной частью органа Корти и базилярной мембраной присутствовали и сохранялись после лечения фурсемидом. Частотная настройка апикальной базилярной мембраны не соответствует стандартным моделям. Анализ нелинейности показывает, что механизмы, управляющие сенсорной трансдукцией, хотя и не до конца изучены, быстро изменяются в пределах апикального поворота - это важные особенности для понимания того, как звуки, имеющие отношение к коммуникации, кодируются улиткой [2, 35].

Щелевые соединения играют решающую роль в соединении клеток внутри органа Корти и сосудистой полоски, обеспечивая межклеточную коммуникацию, необходимую для поддержания надлежащего ионного баланса и слуховой функции. Щелевые соединения облегчают регуляцию и транспорт ионов, электролитов, вторичных мессенджеров и метаболитов между клетками улитки. Межклеточный канал образуется за счет контакта «голова к голове» между коннексоном в одной клетке и другим коннексоном в соседней клетке. Коннексон представляет собой гексамерную кольцевую структуру, состоящую из шести молекул коннексина, которая может образовывать пору в липидном бислое плазматической мембраны. Многочисленные исследования выявили связь между мутациями коннексина и врожденной глухотой. Однако недавние исследования предполагают потенциальную связь между щелевыми соединениями и началом и прогрессированием приобретенной потери слуха. Современные исследования основных механизмов возрастной потери слуха в основном сосредоточены на окислительном стрессе, воспалительной реакции, апоптозе и клеточной защите посредством аутофагии. Несмотря на прогресс в выявлении связанных со старением клеточных и молекулярных изменений во внутреннем ухе, остается вопрос: каковы конкретные механизмы возрастного ухудшения структуры и функции улитки? В последние годы исследование белков щелевых соединений на основе коннексинов стало ключевым направлением исследований в понимании сложной патологии, лежащей в основе приобретенной потери слуха. Коннексины, являясь критически важными компонентами щелевых соединений в улитке, - в частности, Cx26 и Cx30 - обеспечивают межклеточную коммуникацию, необходимую для под-

держания гомеостаза улитки и слуховой функции, особенно посредством рециркуляции калия и высвобождения АТФ. Однако их роль следует рассматривать как один из узлов в патологической сети улитки, а не как единственную движущую силу. Современные данные указывают на то, что старение, чрезмерное воздействие шума или цисплатин могут снижать экспрессию $Sx26/Sx30$ или изменять работу каналов, одновременно с нарушением рециркуляции K^+ , чрезмерным окислительным стрессом, метаболическим дисбалансом и нарушением гомеостаза Ca^{2+} [10].

В основе развития сенсорного пучка волосков - апикальной специализации ВК, необходимой для механотрансдукции, лежат клеточные и молекулярные механизмы. Исследования мутантов мышей и рыбок данио показали, что для образования и поддержания структуры пучка волосков необходимы несколько классов молекул. К ним относятся молекулы клеточной поверхности, связанные с различными связями пучка волосков, а также миозиновые моторы, белки-скелеты и актиновый сшивающий агент [18, 29].

Поддерживающие клетки Кортиева органа. Орган Корти у млекопитающих представляет собой точно расположенную мозаику из двух типов механосенсорных ВК и шести типов поддерживающих клеток, расположенных в 11 параллельных рядах. Дифференциально специализированные поддерживающие клетки окружают внутренние и наружные ВК. Развивающиеся внутренние ВК определяют основные аспекты идентичности и распределения стволовых клеток, необходимых для формирования сложного органа Корти [5].

Роль поддерживающих клеток внутреннего уха все еще изучается, но появляющиеся исследования показывают, что эти клетки играют важную роль в поддержании целостности нейронов спирального ганглия и ВК. Каждая линия поддерживающих клеток во внутреннем ухе млекопитающих играет свою особую роль в своем конкретном анатомическом положении в улитке. Подобно глиальным клеткам и астроцитам центральной нервной системы, поддерживающие клетки органа Корти играют важную роль в передаче сигналов, питании и пролиферации. Недавние исследования показали, что поддерживающие клетки внутреннего уха участвуют в защите сенсорных ВК, секретируя HSP70, белок теплового шока. Также было показано, что они обеспечивают питательную поддержку, высвобождая необходимые белки и факторы транскрипции для выживания спиральных ганглиозных нейронов и внутренних ВК [14].

Слуховая чувствительность и частотное разрешение зависят от оптимальной передачи звуковых колебаний от базилярной мембраны к

внутренним ВК, основным слуховым рецепторам. Микроскопия продемонстрировала значительные вариации в размерах и архитектуре перегородки улитки человека в зависимости от частотного диапазона. Геометрия столбчатых клеток строго регулировалась и зависела от наклона ретикулярной пластинки и угла барабанной губы. Пластинка, экспрессирующая коллаген II типа, простиралась медиально от барабанной губы под внутренней бороздой и была названа здесь «дополнительной базилярной мембраной». Она была связана с барабанной губой и основанием внутреннего столбика и может способствовать общей податливости перегородки улитки. По-видимому, микроанатомические особенности и геометрические соотношения обеспечивают передачу различных звукоиндуцированных колебаний внутренним волосковым клеткам, включая их значение для эволюции восприятия речи у человека. Подчеркивается роль трансцеллюлярной микротрубочковой/актиновой системы внутренних столбиков в непосредственном преобразовании энергии колебаний в кутикулярную пластинку внутренних волосковых клеток и ресничный пучок [6].

Развитие сенсорного эпителия улитки. В обоих типах ВК синаптогенез начинается раньше цилиогенеза (10-я неделя беременности против 12-й недели). Во внутренних ВК стадия, подобная взрослой, наблюдается примерно на 15-й неделе для синапсов, но не раньше 22-й недели для стереоцилий. В наружных ВК как синапсы, так и стереоцилии еще не полностью созрели к 22-й неделе. Обнаружены классические градиенты созревания: градиент от основания к вершине и градиент от внутренних ВК к наружным ВК. Сравнивая эти результаты с анатомическими и функциональными данными о развитии улитки внутреннего уха у лабораторных млекопитающих, можно предположить, что начало функционирования улитки у плода человека происходит примерно на 18-й неделе. Завершение созревания улитки на основе тех же анатомических критериев должно произойти примерно на 10 недель позже [15].

Орган Корти, сенсорный эпителий улитки млекопитающих, развивается из подгруппы клеток, расположенных вдоль дорсальной стороны (называемой дном) улиткового протока. В ходе эмбрионального развития клетки развивающегося органа Корти приобретают специфические черты, соответствующие каждому из уникальных типов клеток органа, включая внутренние и наружные ВК, а также по меньшей мере четыре различных типа поддерживающих клеток. Более того, эти различные типы клеток впоследствии располагаются в строгой клеточной мозаике, включающей образование упорядоченных рядов как ВК, так и поддерживающих клеток. События, регулирую-

щие как расположение органа Корти в улитковом протоке, так и спецификацию каждого типа клеток и клеточный паттернинг, остаются недостаточно изученными. Однако недавние исследования значительно улучшили наше понимание молекулярных, генетических и клеточных факторов, которые определяют некоторые решения, необходимые для развития этой структуры [4, 12, 21].

Развитие прикрепления стереоцилий к текториальной мембране было исследовано в улитке мыши с использованием трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии. Хотя некоторые структуры, такие как стереоцилии ВК и иннервация, формируются уже на ранних стадиях развития, микроархитектура улитки морфологически полностью не развита и не готова к нормальному функционированию до конца второй постнатальной недели у мышей [33]. До начала слуха, которое происходит примерно на 12-й день после рождения у большинства грызунов с незрелым слухом, незрелая улитка играет активную роль в уточнении нейронных цепей вдоль слухового пути. Для выполнения этой функции сенсорные ВК и глиальные поддерживающие клетки в незрелой улитке генерируют различные паттерны спонтанных сигналов Ca^{2+} . Синхронизированная Ca^{2+} -зависимая активность множества волосковых клеток передается восходящим слуховым нейронам, где она способствует формированию тонотопических карт, позволяющих различать частоты. Внутри самой улитки эта спонтанная активность Ca^{2+} способствует клеточному и синаптическому уточнению [3].

Иннервация органа Корти. Внутренние ВК преимущественно обладают афферентной иннервацией и считаются основными сенсорными рецепторами, поскольку передают информацию в мозг. Наружные ВК преимущественно обладают эфферентными волокнами, выступая в качестве эфферентных клеток, усиливающих входной сигнал к внутренним ВК. Из афферентных нейронов 90–95% составляют крупные миелинизированные нейроны I типа, соединенные исключительно радиально, без ветвления, с внутренними ВК; 5–10% - это мелкие, в основном немиелинизированные нейроны II типа, соединенные с наружными ВК со значительным спиральным распространением и ветвлением. Немногие мелкие нейроны II типа с их тонкими немиелинизированными аксонами, вероятно, имеют незначительное функциональное значение для центростремительной передачи информации. Функциональная роль системы наружных ВК, вероятно, сосредоточена на уровне рецепторных клеток, где наружные ВК контролируют функцию рецепторов. Эфферентная иннервация также включает как минимум два типа нейронов. Мелкие нейроны из латерального верхнего оливкового ядра проецируются в область

внутренних ВК преимущественно гомолатерально, образуя почти исключительно синаптические контакты с афферентными дендритами, связанными с внутренними ВК. Более крупные нейроны из медиального ядра трапецевидного тела и перилимфарного ядра обеспечивают обильное эфферентное нервное снабжение наружных ВК, преимущественно контралатерально. Они имеют в основном крупные синаптические контакты, а у некоторых видов - исключительно с рецепторными клетками, что еще раз указывает на функциональную направленность системы ВК на уровне рецепторных клеток [34].

Плотность иннервации, то есть количество афферентных окончаний на внутреннюю и наружную ВК, количество синаптических специализаций на внутреннюю волосковую клетку и количество эфферентных окончаний на наружную волосковую клетку, оценивали с помощью серийной электронной микроскопии в нормальном внутреннем ухе человека и в случае синдрома Ашера (пигментный ретинит и сенсоневральная тугоухость). Было обнаружено значительное снижение плотности иннервации при синдроме Ашера по сравнению с нормативными контрольными образцами, которое нельзя было объяснить снижением плотности клеток спирального ганглия. Это было интерпретировано как свидетельство уменьшения количества нервных отростков и окончаний в дендритном разветвлении оставшихся клеток спирального ганглия при этом заболевании [27].

Физиология органа слуха. ВК внутреннего уха млекопитающих преобразуют звук в электрические сигналы, которые передаются в нервную систему с помощью химического нейромедиатора глутамата. Электрическая информация, кодирующая звук, затем передается через центральную нервную систему в высшие слуховые центры головного мозга, где она используется для построения временной и пространственной точной модели слухового ландшафта. Для этого ВК должны кодировать основные свойства звуковых стимулов с чрезвычайно высокой скоростью, не только во время механоэлектрической трансдукции, которая происходит в пучках волосков на вершине клетки, но и во время электрохимической трансдукции в специализированных ленточных синапсах у основания клетки [22].

Сенсорные ВК обладают многими общими структурными и функциональными особенностями во всех группах позвоночных, одновременно специализируясь на выполнении широкого спектра сенсорных задач. Сложность структуры ВК велика, а разнообразие их применения в сенсорных системах превосходит большинство, если не все, типы сенсорных клеток [23].

Вибрация органа Корти, трехмерной микромеханической структуры, включающей сенсорные клетки органа слуха, измерялась в трех взаимно ортогональных направлениях. Частотные характеристики базилярной мембраны и ретикулярной пластинки были схожи, с небольшими фазовыми различиями между компонентами вибрации. Их движение было прямолинейным и вертикальным по отношению к поверхности их мембран. Орган Корти вращался вокруг точки, расположенной вблизи края внутреннего лимбуса. В движении текториальной мембраны был обнаружен второй режим колебаний. Этот режим колебаний был направлен параллельно ретикулярной пластинке и становился заметным при частотах примерно на 0,5 октавы ниже характеристической частоты. Предположительно, этот радиальный режим колебаний контролирует сдвиговое воздействие пучков волосковых клеток наружного слоя [9].

ВК, глиальные поддерживающие клетки и кохлеарный нерв работают согласованно, принимая звук из наружного уха и передавая слуховые сигналы в кохлеарное ядро по восходящему слуховому пути. В этом процессе поддержание эндокохлеарного потенциала с высоким градиентом калия и удаление электролитов и биохимических веществ из внутреннего уха имеет решающее значение для нормальной передачи звука. Долгое время считалось, что ВК активны, играя основную роль в улитке, активно обнаруживая и передавая сигналы. В отличие от них, поддерживающие клетки считались пассивными и выполняли функцию поддержки ВК. Однако все больше данных о мембранных белках, опосредующих движение ионов в поддерживающих клетках, показывают, что поддерживающие клетки не пассивны, а активно играют важную роль в нормальной передаче сигналов. Лучшее понимание функций поддерживающих клеток облегчает разработку потенциальных терапевтических средств для лечения потери слуха [11].

Распространено мнение, что улитка млекопитающих достигает своей исключительной чувствительности, частотной избирательности и динамического диапазона благодаря активному процессу, основанному на наружных ВК, или кохлеарному усилению. По мере распространения звуковой волны от основания улитки к вершине, наружные ВК в узкой области усиливают низкочастотные звуковые колебания посредством локального механизма обратной связи. Показано, что наружные ВК способны генерировать значительные силы для привода кохлеарной перегородки на всех слышимых частотах *in vivo*. Акустически индуцированные колебания ретикулярной пластинки больше и имеют более широкую настройку, чем колебания базилярной мембраны.

Ретикулярная пластинка и базилярная мембрана вибрируют приблизительно в противоположных направлениях на низких частотах и в одном направлении на оптимальной частоте. Групповая задержка ретикулярной пластинки больше, чем у базилярной мембраны. Разница амплитуд и фаз между вибрациями ретикулярной пластинки и базилярной мембраны физиологически уязвима. Эти результаты предполагают глобальный гидромеханический механизм усиления звука в улитке [8]. Усиление слуха в улитке, обеспечивающее огромный динамический диапазон слуха, обусловлено зависимой от напряжения электромоторной активностью механосенсорных наружных ВК, вызванной изменениями напряжения на их мембранах под воздействием звука. Установлено, что внутриклеточные потенциалы обеспечивают подвижность наружных ВК на низких частотах, а внеклеточные рецепторные потенциалы обеспечивают подвижность наружных ВК и усиление слуха в улитке на высоких частотах [16]. Наружные ВК органа Корти, действуя как двунаправленные клеточные механоэлектрические преобразователи, генерируют, принимают и обмениваются силами с другими основными элементами кохлеарной перегородки, включая сенсорные внутренние ВК. Обмен силами осуществляется через поддерживающий клеточный каркас, включающий клетки Дейтерса и наружные столбчатые клетки, что обеспечивает чувствительность и исключительную частотную избирательность улитки млекопитающих и передачу ее ответов слуховому нерву [19]. Механические и электрические реакции улитки млекопитающих на акустические стимулы нелинейны и сильно зависят от частоты. Это обусловлено электромеханическими свойствами наружных ВК [28].

Хотя анатомическое развитие улиткового протока считается завершенным к моменту рождения, у новорожденных продолжают наблюдаться постнатальные нарушения функциональных показателей, таких как отоакустические эмиссии. Некоторые из этих нарушений, несомненно, обусловлены неполным созреванием наружного и среднего уха у младенцев; однако они не могут быть легко объяснены кондуктивными факторами. Эта функциональная незрелость предполагает, что улитка человека при рождении может не обладать полностью взрослым типом бегущей волны. Вопреки распространенному мнению, результаты показывают множественные морфологические нарушения вдоль спирали улитки новорожденного, что предполагает, что важные уточнения размера и формы сенсорного эпителия и связанных с ним структур продолжаются после рождения [24].

Регенерация ВК. Человеческая улитка при рождении содержит около 3500 внутренних во-

лосковых клеток и 12000 наружных. Механочувствительные ВК теряются с возрастом и очень восприимчивы к повреждениям от шума и ототоксических препаратов. Потеря ВК является наиболее распространенной причиной потери слуха. У млекопитающих ВК после потери уже не способны к регенерации. Низшие позвоночные, такие как птицы и рыбы, могут спонтанно восстанавливать утраченные ВК посредством пролиферации и трансдифференцировки поддерживающих клеток. Потеря ВК, вызванная ототоксичностью, демонстрирует общую тенденцию: наружные ВК более уязвимы, чем внутренние ВК, а ВК базального завитка более уязвимы, чем волосковые клетки апикального завитка. Механизм этой дифференциальной уязвимости неизвестен. Пути, ведущие к гибели клеток, включают некроз и апоптоз [25]. В целом, потеря слуха, вызванная повреждением ВК, необратима, поскольку человеческое ухо считается неспособным к регенерации или восстановлению этих сенсорных элементов после серьезной травмы. Поэтому регенерация и защита ВК внутреннего уха стали захватывающей и быстро развивающейся областью исследований за последнее десятилетие. Однако слуховые ВК млекопитающих немногочисленны, экспериментально недоступны и практически не размножаются *in vitro* после рождения. Различные группы исследователей разработали различные системы первичной культуры ВК внутреннего уха *in vitro*, хотя многие проблемы остаются нерешенными. Лучшее понимание культивирования ВК *in vitro* существенно облегчит исследования, касающиеся слуховых функций, разработки лекарств и выделения критически важных молекул, участвующих в биологии волосковых клеток [39]. Однако в улитках новорожденных мышей присутствуют некоторые клетки-предшественники, которые сохраняют ограниченную способность к образованию новых ВК *in vivo* [40].

Несмотря на все недавние достижения в идентификации молекул, необходимых для структуры и механосенсорной функции пучков стереоцилий в слуховых ВК млекопитающих, до сих пор имеется лишь элементарное понимание механизмов формирования, поддержания и восстановления стереоцилий. Недавно были выявлены важные молекулярные различия, отличающие слуховые ВК млекопитающих от ВК других типов и видов. Кроме того, ставится под сомнение кажущаяся пожизненная стабильность пучков стереоцилий в этих клетках. Новые данные связывают стабильность цитоскелета в слуховых стереоцилиях млекопитающих с нормальной активностью каналов механотрансдукции. Эти данные наводят на новые идеи о том, как терминально дифференцированная нерегенерирующая ВК в улитке мле-

копитающих может восстанавливать и настраивать свой пучок стереоцилий на протяжении всей жизни организма [36].

В понимании патофизиологии и этиологии нарушений слуха важную роль играют клеточные модели. В случае слуховой системы модели в основном сосредоточены на восстановлении внутренних и наружных ВК. Использование трехмерных клеточных моделей для понимания этиологии и молекулярных механизмов, лежащих в основе нарушений слуха, открывает большие возможности для разработки более целенаправленных и эффективных новых терапевтических средств [14].

Заключение. В обзоре приведены современные данные о морфофункциональных свойствах волосковых клеток органа Корти. Волосковые клетки делятся на две отдельные группы. Внутренние волосковые клетки расположены в один ряд, они мало меняются по внешнему виду вдоль улитки. Наружные волосковые клетки лежат в три или четыре ряда, они увеличиваются в длину вдоль улитки, их реснички меняют свою форму. Внутренние волосковые клетки преимущественно обладают афферентной иннервацией и считаются основными сенсорными рецепторами, поскольку передают информацию в мозг. Наружные волосковые клетки преимущественно обладают эфферентными волокнами. Внутренние волосковые клетки осуществляют преобразование и инициируют деполяризацию нейронов спирального ганглия. Наружные волосковые клетки являются вспомогательными сенсорными клетками, которые повышают чувствительность и избирательность улитки. Нейронные петли обратной связи, передающие эфферентные сигналы к наружным волосковым клеткам, способствуют заострению и усилению сигналов. Поддерживающие клетки внутреннего уха играют важную роль в поддержании целостности нейронов спирального ганглия и волосковых клеток. Каждая линия поддерживающих клеток во внутреннем ухе млекопитающих играет свою особую роль в своем конкретном анатомическом положении в улитке. Также было показано, что они обеспечивают питательную поддержку, высвобождая необходимые белки и факторы транскрипции для выживания спиральных ганглиозных нейронов и внутренних волосковых клеток. Механочувствительные волосковые клетки теряются с возрастом и очень восприимчивы к повреждениям от шума и ототоксических препаратов. Потеря слуха, вызванная повреждением волосковых клеток, необратима, человеческое ухо считается неспособным к регенерации или восстановлению этих сенсорных элементов после серьезного повреждения.

Литература:

1. Burwood G.W.S., Ren T., Porsov E.V., Nuttall A.L., Fridberger A. Distinctive mechanical response characteristics of the guinea pig apical cochlear organ of Corti and basilar membrane // *J Gen Physiol*. 2026;158(3):e202413611.
2. Ceriani F., Marcotti W. Spontaneous Calcium Signalling in the Developing Mammalian Cochlea // *J Assoc Res Otolaryngol*. 2026;27:315–330.
3. Driver E.C., Kelley M.W. Development of the cochlea // *Development*. 2020;147(12):dev162263.
4. Fattayeva D.R., Rizaev J.A., Rakhimova D.A., Kholikov A.A. Clinical picture of sinusitis in patients after COVID-19 with chronic obstructive pulmonary disease // *Uzbek Medical Journal*. 2021;2(2):53–58.
5. Fattayeva D.R., Rizaev J.A., Rakhimova D.A. Complex approach to treatment methods of chronic maxillary sinusitis after COVID-19 in patients with respiratory pathology // *Uzbek Medical Journal*. 2021;2(2):59–64.
6. García-Gómez I., Webber J.L., Soria-Izquierdo B., et al. Targeted cell interconversions reveal inner hair cell control of organ of Corti cytoarchitecture // *Sci Adv*. 2025;11(44):eadz3944.
7. Giese D., Li H., Liu W., Staxäng K., Hodik M., Ladak H.M., et al. Microanatomy of the human tunnel of Corti structures and cochlear partition-tonotopic variations and transcellular signaling // *J Anat*. 2024;245(2):271–288.
8. He W., Burwood G., Fridberger A., Nuttall A.L., Ren T. An outer hair cell-powered global hydromechanical mechanism for cochlear amplification // *Hear Res*. 2022;423:108407.
9. Hemmert W., Zenner H.P., Gummer A.W. Three-dimensional motion of the organ of Corti // *Biophys J*. 2000;78(5):2285–2297.
10. Huang S., Zhu J., Zhang J., Gong T., Fei Z., Chen P., et al. Connexins in Acquired Hearing Loss: Expanding Research Perspectives // *Biomedicines*. 2025;13(12):3109.
11. Inoyatova F.I., Rizaev J.A., Primako V.I., Nadjimutdinova N.Sh., Usmanova S.B., Karimov J.J. Organization of a set of measures to provide assistance to children with hearing impairments and evaluation of their effectiveness // *Eurasian Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2024;3(2):85–92.
12. Jang M.W., Lim J., Park M.G., Lee J.H., Lee C.J. Active role of glia-like supporting cells in the organ of Corti: Membrane proteins and their roles in hearing // *Glia*. 2022;70(10):1799–1825.
13. Kelley M.W. Cellular commitment and differentiation in the organ of Corti // *Int J Dev Biol*. 2007;51(6–7):571–583.
14. Khasanov I.I., Rizaev J.A., Shomurodov K.E. Specific features of dental implantation in patients with maxillar sinusitis // *EPRA International Journal of Socio-Economic and Environmental Outlook*. 2020;7(5):9–17.
15. Langlie J., Finberg A., Bencie N.B., et al. Recent advancements in cell-based models for auditory disorders // *Bioimpacts*. 2022;12(2):155–169.
16. Levic S., Lukashkina V.A., Simões P., Lukashkin A.N., Russell I.J. A Gap-Junction Mutation Reveals That Outer Hair Cell Extracellular Receptor Potentials Drive High-Frequency Cochlear Amplification // *J Neurosci*. 2022;42(42):7875–7884.
17. Lindner L.A., Derstroff D., Oliver D., Reimann K. Distribution of ciliary adaptor proteins tubby and TULP3 in the organ of Corti // *Front Neurosci*. 2023;17:1162937.
18. Lukashkin A.N., Russell I.J., Rybdylova O. Local cochlear mechanical responses revealed through outer hair cell receptor potential measurements // *Biophys J*. 2024;123(18):3163–3175.
19. Lukashkina V.A., Levic S., Simões P., Xu Z., Li Y., Haugen T., et al. Optogenetics Reveals Roles for Supporting Cells in Force Transmission to and From Outer Hair Cells in the Mouse Cochlea // *J Neurosci*. 2024;44(4):e1179232023.
20. Maier E.C., Saxena A., Alsina B., Bronner M.E., Whitfield T.T. Sensational placodes: neurogenesis in the otic and olfactory systems // *Dev Biol*. 2014;389(1):50–67.
21. Marcotti W. Functional assembly of mammalian cochlear hair cells // *Exp Physiol*. 2012;97(4):438–451.
22. McPherson D.R. Sensory Hair Cells: An Introduction to Structure and Physiology // *Integr Comp Biol*. 2018;58(2):282–300.
23. Meenderink S.W.F., Shera C.A., Valero M.D., Liberman M.C., Abdala C. Morphological Immaturity of the Neonatal Organ of Corti and Associated Structures in Humans // *J Assoc Res Otolaryngol*. 2019;20(5):461–474.
24. Morrill S., He D.Z.Z. Apoptosis in inner ear sensory hair cells // *J Otol*. 2017;12(4):151–164.
25. Mu Y., Su H., Wu F., Yang J., Li D. Research Progress of Hair Cell Protection Mechanism // *Neural Plast*. 2020;2020:8850447.
26. Nankali A., Wang Y., Strimbu C.E., Olson E.S., Grosh K. A role for tectorial membrane mechanics in activating the cochlear amplifier // *Sci Rep*. 2020;10(1):17620.
27. Nayak G.D., Ratnayaka H.S., Goodyear R.J., Richardson G.P. Development of the hair bundle and mechanotransduction // *Int J Dev Biol*. 2007;51(6–7):597–608.
28. O'Sullivan J.D.B., Bullen A., Mann Z.F. Mitochondrial form and function in hair cells // *Hear Res*. 2023;428:108660.
29. Raphael Y., Altschuler R.A. Structure and innervation of the cochlea // *Brain Res Bull*. 2003;60(5–6):397–422.

30.Rizaev J.A., Agzamova S.S. Состояние гемодинамики глаза пациентов с сочетанной травмой костных структур орбиты и глазного яблока и эффективность лечения // Проблемы биологии и медицины. 2020;2(118):102–105.

31.Rizaev J.A., Agzamova S.S., Tulyaganov N.A. Результаты ретроспективного анализа сочетанных травм средней зоны лица // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. 2023;4(2):6–12.

32.Rizaev J.A., Agzamova S.S., Yuldashov S.A. Improvement of Surgical Treatment with Combined Sculoorbital Injuries // Global Journal of Medical Research J: Dentistry & Otolaryngology. 2020;20(1):13–16.

33.Rizaev J.A., Maeda H., Khramova N.V. Plastic surgery for the defects in maxillofacial region after surgical resection of benign tumors // Annals of Cancer Research and Therapy. 2019;27(1):22–23.

34.Rizaev J.A., Shomurodov K.E., Agzamova S.S. Медицинская реабилитация больных с переломами скуло-орбитального комплекса // Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. 2020;1(2):8–11.

35.Rizaev J.A., Tulyaganov N.A. Состояние верхнечелюстной пазухи у пациентов с переломами скулоорбитального комплекса: обзор литературы // Advanced Ophthalmology. 2023;2(2):66–73.

36.Tani T., Koike-Tani M., Tran M.T., Shribak M., Levic S. Postnatal structural development of mammalian Basilar Membrane provides anatomical basis for the maturation of tonotopic maps and frequency tuning // Sci Rep. 2021;11(1):7581.

37.Vélez-Ortega A.C., Frolenkov G.I. Building and repairing the stereocilia cytoskeleton in mammalian auditory hair cells // Hear Res. 2019;376:47–57.

38.Yizhar-Barnea O., Avraham K.B. Single cell analysis of the inner ear sensory organs // Int J Dev Biol. 2017;61(3–5):205–213.

39.Zhang L.W., Cang X.H., Chen Y., Guan M.X. In vitro culture of mammalian inner ear hair cells // J Zhejiang Univ Sci B. 2019;20(2):170–179.

40.Zhang S., Qiang R., Dong Y., Zhang Y., Chen Y., Zhou H., Gao X., Chai R. Hair cell regeneration from inner ear progenitors in the mammalian cochlea // Am J Stem Cells. 2020;9(3):25–35.

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ РЕЦЕПТОРНЫЕ КЛЕТКИ ОРГАНИЗМА. ВОЛОСКОВЫЕ КЛЕТКИ ОРГАНА СЛУХА

Блинова С.А.

Резюме. В обзоре приведены современные данные о морфофункциональных свойствах волосковых клеток органа Корти. Внутренние волосковые клетки расположены в один ряд, они мало меняются по внешнему виду вдоль улитки. Наружные волосковые клетки лежат в три или четыре ряда, они увеличиваются в длину вдоль улитки, их реснички меняют свою форму. Внутренние волосковые клетки преимущественно обладают афферентной иннервацией и считаются основными сенсорными рецепторами, поскольку передают информацию в мозг. Наружные волосковые клетки преимущественно обладают эфферентными волокнами. Внутренние волосковые клетки осуществляют преобразование и иницируют деполяризацию нейронов спирального ганглия. Наружные волосковые клетки являются вспомогательными сенсорными клетками, которые повышают чувствительность и избирательность улитки. Нейронные пети обратной связи, передающие эфферентные сигналы к наружным волосковым клеткам, способствуют заострению и усилению сигналов. Поддерживающие клетки внутреннего уха играют важную роль в поддержании целостности нейронов спирального ганглия и волосковых клеток. Каждая линия поддерживающих клеток во внутреннем ухе млекопитающих играет свою особую роль в своем конкретном анатомическом положении в улитке. Механочувствительные волосковые клетки теряются с возрастом и очень восприимчивы к повреждениям от шума и ототоксических препаратов.

Ключевые слова: орган Корти, внутренние волосковые клетки органа слуха, наружные волосковые клетки органа слуха.