

В.В. МЕДВЕДЄВ

ЗАВИТКА: MULTUM IN PARVO. ЧАСТИНА ДРУГА

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Функції слуху – багатогранні [1, 2], а його розлади – дошкульні. Уже зараз розрахункова глобальна поширеність істотних порушень слуху (англ. – *disabling hearing loss*) наближається до 500 млн осіб [3], а з урахуванням легких і односторонніх форм – до півтора мільярда осіб [3]. У попередній публікації ми коротко розглянули актуальні уявлення щодо молекулярної фізіології первинної рецепції слухових подразників внутрішніми волосковими клітинами. У цій частині ми пропонуємо короткий огляд сучасних уявлень про тонотопічні характеристики завитки і механізми тонально розрізненного слухового чуття, про значення електрорухомості зовнішніх волоскових клітин, про нейрони спірального вузла, про оливкозавиткові нейрони, а також про численні тканинні бар'єри і рідини внутрішнього вуха. На тлі наведених даних відсутність аутогенного поповнення популяції внутрішніх волоскових клітин протягом життя людини видається доцільним, про що теж йтиметься у статті.

Тонотопія і виокремлення складових звукового потоку

Здатність внутрішніх волоскових клітин, розташованих чим далі від основи завитки, збуджуватися і розряджатися на чим нижчу частоту звукової стимуляції (як і аналогічне картування усіх наступних рівнів слухового аналізатора) отримало назву тонотопії [2, 4-6]. Цей феномен буквально пронизує усі відомі молекулярні, морфологічні, функціональні (тощо) властивості

завитки і її вмісту [7-9]. Приміром, вздовж перетинчастого лабіринту (*labyrinthus membranaceus*), у напрямку від основи до верхівки, тобто від зони сприйняття найвищих акустичних частот до зони сприйняття найнижчих частот виявлено такі градієнти [7, 8, 10, 11]: а) морфологічні – збільшення довжини найвищих стереоцилій волоскових клітин, збільшення висоти зовнішніх волоскових клітин і зменшення кількості їхніх стереоцилій, зміна форми пучка і жорсткості стереоцилій зовнішніх волоскових клітин, зміна орієнтації пучків стереоцилій взагалі (у деяких видів – ще і зміна товщини стереоцилій), збільшення ширини і товщини покривної та основної (базиллярної) мембрани; б) молекулярні і функціональні – зменшення жорсткості покривної і основної (базиллярної) мембрани та жорсткості стовпчастих клітин (англ. – *pillar cells*), збільшення вмісту кальбіндину і зменшення вмісту PCP4¹ та парвальбуміну у зовнішніх волоскових клітинах, збільшення вмісту парвальбуміну у внутрішніх волоскових клітинах, зменшення вмісту кальретиніну у клітинах Дейтерса, зменшення вмісту білка S100 у підтримувальних клітинах, зменшення експресії калієвих каналів BK² і субдиниці глутаматних рецепторів GluR4³ волосковими клітинами, зменшення експресії субдиниці калієвого каналу KCNQ4⁴ внутрішніми і збільшення

¹ purkinje cell protein 4

² big potassium, large conductance calcium-activated potassium channels

³ glutamate receptor 4

⁴ potassium voltage-gated channel subfamily Q member 4

експресії цієї субодиниці зовнішніми волосковими клітинами, збільшення експресії кальцієвих каналів CaV1.3 внутрішніми і зменшення експресії цих каналів зовнішніми волосковими клітинами, збільшення експресії білків щільних контактів Connexin-26 і Connexin-30 підтримувальними клітинами, а також градієнти параметрів проникності механоцептивних каналів щонайменше зовнішніх волоскових клітин і характеристик стрічкових синапсів.

Немає сумніву, що спектр тонотопічних характеристик завитки розширюватиметься, проте і сама геометрія завитки є важливою передумовою розподілу зон сприйняття різних тональностей [12]. А виявлено ще і радіарні (поперечні) градієнти жорсткості ансамблів волоскових і підтримувальних клітин, молекулярне підґрунтя яких лише починає з'ясовуватися [13].

Механізми розрізнення сприйняття тонально відмінних звуків (*англ. – tone discrimination; sound frequency discrimination*) [14, 15] на рівні периферичної ланки слухового аналізатора до цього часу є предметом гіпотез [14-16]. Перш за все, вважають важливими згадані вище тонотопічні характеристики завитки, припускають існування тонотопічних проявів гіпотетичного механізму «електричного резонансу» у межах базолатеральної частини цитолемі волоскових клітин (мабуть, і внутрішніх, і зовнішніх), а також тонотопічну ампліфікацію коливних процесів за участю механізму електрорухомості зовнішніх волоскових клітин (див. далі) [14, 15].

Цікавим є гіпотетичний механізм (щоправда, мабуть, менш значущий для ссавців), сенс якого полягає у тому, що після відкриття основних механоцептивних каналів стереоцилій зовнішньої волоскової клітини на тлі згинання їх пучка у напрямку найвищих із них, закриття цих каналів якимось чином обумовлює натягування кінчкових кадгерінових зв'язків, котрі спрямовують стереоцилії у протилежне, попереднє положення [16-19]. У такий спосіб, мабуть, відбувається «дорозхитування» стереоцилій, тобто ампліфікація їхніх, обумовлених акустичним подразником коливань.

Інший можливий механізм, характерний уже саме для ссавців, базується, як уже

згадувалося, на непересічному явищі електрорухомості (*англ. – electromotility*) зовнішніх волоскових клітин: на тлі деполяризації вони вкорочуються на ~4 % довжини, а при гіперполяризації – подовжуються [16, 20-22]. Теоретично, частота таких коливань довжини може сягати 80 кГц (див. [16]), однак реальні «частотні характеристики» ефективної роботи такої коливної системи залишаються невідомими (див. [15]). Центальною ланкою механізму є білок, котрий отримав музичну назву престин (від музичного терміну «presto» – «швидко»). Білок кодується геном SLC26A5⁵, густо присутній у бічній частині цитолемі зовнішньої волоскової клітини: ~60 % площі зовнішньої поверхні цієї частини цитолемі припадає на молекули престину [23], а площинна густина розташування цих молекул, мабуть, складає 2500 одиниць на 1 мкм² [24]. Престин вважається «неповним переносником» (*англ. – incomplete transporter*) й антипортом аніонів, який, на відміну від типових переносників, не спроможний вивантажити захоплений у цитоплазмі аніон на позаклітинній поверхні [23, 25, 26]. Припускається, що престин якимось чином активується у відповідь на спричинену акустичним подразником деполяризацію зовнішньої волоскової клітини [16] і, зв'язуючи аніон, істотно змінює свою конформацію [27], що у інтеграції з якимись іншими протеїнами [28], перш за все, цитоскелету [23], і за допомогою кальцій-зв'язувального білка парвальбумінового сімейства Oncomodulin [29] викликає вкорочення клітини, чим сприяє зближенню апікальної сітчастої пластинки (*membrana reticularis organi spiralis*; див. далі) і базилярної мембрани спірального органу [16]. Як така гіпотетична зміна форми спірального органу може впливати на ступінь акустичного збудження внутрішніх волоскових клітин чи на динаміку розподілу амплітуди коливних процесів вдовж тунелю завитки – не з'ясовано [16].

Ця модель ампліфікації має свої очевидні недоліки, а також і труднощі, пов'язані з так званою «RC-проблемою», тобто невідповідністю характеристик опору

⁵ solute carrier anion transporter family 26, member 5

(R) і шунтувальної ємності (C) цитолемі зовнішніх волоскових клітин тим, котрі необхідні для генерування струмів з частотами, відповідними частотам отримуваних акустичних коливань [30]. Щоправда, біофізичні характеристики зовнішніх волоскових клітин можуть бути корисними для зменшення впливу внутрішнього шуму і спотворень, підвищуючи точність тонального підсилення [30].

Крім того, реальний молекулярний механізм функції престину може виявитися іншим, а його участь у генеруванні феномену електрорухомості – непряма [31], тим більше, що престин відіграє роль і у інших аспектах життєдіяльності зовнішніх волоскових клітин [32] і навіть у скороченні серцевого м'яза, експресуючись у кардіоміоцитах [33].

Думаємо, цілком очевидно, що тонотопічний градієнт волоскових клітин завитки є наслідком каскаду складного просторового диференціювання цілісної сукупності незрілих клітин внутрішнього вуха на тлі наскрізних градієнтів морфогенів і тісної міжклітинної взаємодії, що вартує окремого детального розгляду і виходить за межі цієї статті. Це означає, що певна, умовно розглядувана незріла клітина, котра мала б замінити втрачену уже далеко постнатальним організмом волоскову клітину, будучи налаштованою на взаємодію з необхідними зародковими морфогенами, натомість потрапляє у оточення, геть позбавлене експресії потенційних ембріональних регуляторів. Про гігантські розміри зрілої завитки у порівнянні з ембріональними – і говорити нічого. Отже, кожне таке заміщення втраченої клітини новою в умовах зрілого чи старіючого вуха вироджуватиме його вкрай необхідні для вірного слухового чуття точні й внутрішньо співвіднесені тонотопічні характеристики і у висліді призводитиме до істотних викривлень слуху. З такої точки зору принцип «все або нічого» виглядає оптимальним стосовно регенерації внутрішнього вуха людини у всій повноті його складного улаштування. Іншими словами, доцільніше поступово втрачати слух без істотних пертурбацій його звичних, внутрішньо збалансованих спектральних характеристик, аніж поступово збочувати у задовільно гучне,

однак істотно викривлене слухове сприйняття.

Коливна енігма

Як можна було бачити, сприйняття акустичних подразників критично залежить від просторових деформацій пучків стереоцилій, а отже – від викликаних акустичними коливаннями рухів усіх компонентів вмісту завитки. Традиційно у фокусі гіпотез щодо фізики цього процесу перебуває базиллярна мембрана спірального органу [34-40]. Однак роль інших компонентів, у тому числі дрібних і розглядуваних у радіарному вимірі (так звана завиткова мікромеханіка – *cochlear micromechanics*) – перманентно присутня у полі зору теоретиків [34-40]. Згадаймо хоча б покривну мембрану – безклітинне гелеве утворення, що складається з води (97 %) та глікопротеїнів й глікозаміногліканів (уронових кислот і кератансульфатів), містить білки α -tectorin, β -tectorin, CEACAM16⁶, otogelin і otogelin-like, і при цьому армоване радіарно розташованими волокнами з вмістом колагену II, IX і XI типу [16, 41]. Мабуть, у ссавців кінчики стереоцилій зовнішніх волоскових клітин занурені [16, 42] у потовщення нижньої поверхні покривної мембрани, котре називають мембраною Кімури (англ. – *Kimura's membrane*) [42], а от стереоцилії внутрішніх волоскових клітин, ймовірно, торкаються гребня на нижній поверхні покривної мембрани, котрий йде вздовж завитки – так званої смужки Гензена (англ. – *Hensen's stripe*) [42]. Хоча б у морських свинок молодого і зрілого віку кінчики стереоцилій не лише зовнішніх, а й внутрішніх волоскових клітин пов'язані з покривною мембраною за допомогою ниткоподібних, багатих на йони кальцію структур, котрі, окрім механічного зв'язку, якимось чином можуть бути шляхами доступу внутрішніх волоскових клітин до кальцієвих йонів мембрани [43]. Це свідчить, що роль покривної мембрани у подразненні внутрішніх волоскових клітин істотна. Але у такому випадку, завдяки наявності гамми непересічних фізичних властивостей, цей утвір ще більш ускладнює фізику реце-

⁶ carcinoembryonic antigen related cell adhesion molecule 16.

пції акустичних коливань, тонального виокремлення (частотної дискримінації) [15] і підсилення [16, 41, 42, 44].

Іншими учасниками гідродинаміки слухового сприйняття є так звана сітчаста пластинка (*membrana reticularis organi spiralis*), тобто кутикулярна апікальна поверхня спірального органу у зоні розташування зовнішніх волоскових клітин, у яку вмуrowані апікальні кінці цих клітин [45], а також тунель [46] і інші внутрішні міжклітинні простори [47] спірального органу. Однак походження рідини тунелю малозрозуміле [48]; його роль може полягати у посиленні акустичної стимуляції волоскових клітин [46]. Не забуваймо також, що окрім двох типів чутливих клітин, спіральний орган містить близько десятка типів оточуючих, так званих допоміжних чи підтримувальних клітин [49], зі складними молекулярними профілями [50], повний спектр функцій і механічних властивостей яких (у тому числі тонотопічних) залишається загадкою.

Зайве говорити, що відповіді на усі питання стосовно реальної динаміки рецепторного апарату внутрішнього вуха під час акустичної стимуляції – фактично, ключові питання фізіології периферичної ланки слухового аналізатора – можна буде отримати лише засобами прижиттєвої візуалізації [51] чи хоча би спостереженнями у межах експлантованих цільних препаратів завитки [52].

Нейрони спірального вузла і їхні відростки

У центральній, «ступицевій», тобто «модіюлярній» частині завитки, у спеціальному спіральному каналі (*canalis spiralis modiolii*) розташований однойменний нервовий вузол (*ganglion spirale cochleae*), котрий містить тіла первинних аферентних нейронів органу слуху [53].

Серед нейронів спірального вузла наявні такі, що синапсують з внутрішніми волосковими клітинами – нейрони I типу, і такі, що синапсують із зовнішніми волосковими клітинами – нейрони II типу [9, 53]. Нейрони I типу – біполярні, мають мієлінізований центральний (аксональний) і периферичний (дендритний) відростки, поєднують внутрішні волоскові клітини і нейрони

слухового аналізатора завиткових ядер довгастого мозку (*nuclei cochleares*) [9, 53]. Дендритні відростки цих нейронів проникають у тунель завитки через так званий продірявлений повідець (*habenula perforata*), формують внутрішнє спіральне сплетення і синапсують з базиллярною поверхнею внутрішніх волоскових клітин [9, 53]. Мабуть один нейрон I типу має лише один стрічковий глутаматергічний синапс з однією внутрішньою волосковою клітиною [53, 54], тоді як одна внутрішня волоскова клітина має глутаматергічні синапси з 10-20 нейронами I типу [53], точніше, у залежності від розташування вздовж тунелю завитки – синапсує з 3-4 чи 15 нейронами I типу (див. [55]). Варто зазначити, що нейрони I типу відрізняються гетерогенністю конектомних, електрофізіологічних, ультраструктурних та інших властивостей [53].

Нейрони II типу – псевдоуніполярні [53], мають мабуть немієлінізований центральний і периферичний відростки [55], їхні дендритні (периферичні) відростки проходять через продірявлений повідець, беруть участь у формуванні внутрішнього спірального сплетення, галузяться, вільно пересікають впоперек (радіарно) приосновну частину тунелю спірального органу і підходять до базиллярних поверхонь зовнішніх волоскових клітин [9, 53]. Кожна термінальна галузка дендритного відростка, мабуть, формує з однією зовнішньою волосковою клітиною лише один глутаматергічний синапс, а один нейрон II типу охоплює контактами близько 15-20 зовнішніх волоскових клітин, причому одна така клітина синапсує лише з одним нейроном II типу [53]. Мабуть, нейрони II типу віддають перевагу синапсуванню із зовнішніми волосковими клітинами першого, відносно спірального вузла, ряду, однак кількість зовнішніх волоскових клітин, охоплених синапсами одного дендрита у наступних рядах збільшується, як і збільшується вздовж тунелю завитки у напрямку до її вершини [53]. Отже, у цілому нейрони II типу поєднують зовнішні волоскові клітини і нейрони слухового аналізатора, розташовані у завиткових ядрах довгастого мозку [56].

Цікаво, що тіла нейронів спірального вузла мають тонку мієлінову оболонку,

причому у щура, морської свинки, кішки, кроля і у мавп частка таких сом серед нейронів спірального вузла дуже висока (85-95 %), тоді як у людини цей показник сягає лише 5 % [57, 58].

Лінійна густина розташування нейронів спірального вузла людини – 1000-3000 клітин на 1 мм довжини тунелю завитки, загальна частка нейронів I типу – ~90 %, нейронів II типу – ~10 % [55]. Діаметр сом нейронів I типу – ~25-30 мкм, нейронів II типу – ~15 мкм [55]. Кількість нервових волокон у слуховому нерві людини – ледь більше 30 000, їхній діаметр – 0,5-7 мкм (у середньому – ~3 мкм) [55]. Довжина периферичного відростка, усереднена для усіх нейронів спірального вузла людини – 1,2 мм, центрального – 30-40 мм [55]. Серед периферичних відростків усієї популяції нейронів спірального вузла людини чи не кожен другий – немієлінізований, серед центральних – лише 2-4 % [55]. Лінійна густина мієлінізованих периферичних відростків вздовж спірального органу людини варіює від 300 на 1 мм довжини у базальній частині завитки до 1400 у зоні сприйняття частот ~1 кГц і 400 на 1 мм довжини у ділянці верхівки [55]. Враховуючи лінійну густину розташування внутрішніх і зовнішніх волоскових клітин (див. вище), це означає, що на рівні основи і верхівки завитки людини на одну внутрішню волоскову клітину припадає лише 3-4 мієлінізованих нервових волокна, а у нижній частині другого оберту завитки – 15 [55].

Функція і патерни активності нейронів двох типів істотно відрізняються [53]. Якщо пара «внутрішня волоскова клітина – нейрон I типу» є основною ланкою периферичної частини слухового аналізатора, нейрони II типу несуть від зовнішніх волоскових клітин інформацію про щось інше, прирізом, про акустичне пошкодження і больовий вплив звуку [9, 54]. Хоча роль цієї пари у генеруванні квазіоцицептивної сигналізації на тлі акустичного ушкодження завиткового апарату [59] і дискутується [60], роль нейронів II типу у акустичному стресі, ретрансляції найгучніших, тривалих звуків вважається логічною і аргументованою [9, 61]. Однак відкидати можливість участі зовнішніх волоскових клітин і нейронів II

типу у сприйнятті звичайних, неущокоджувальних акустичних подразників не варто [62].

Слід також пам'ятати, що результатом гамми процесів на рівні волоскових клітин і нейронів спірального вузла є не лише рецепція й передача, а й первинна обробка та кодування численних характеристик звукових подразників [63].

Далі, центральні (аксональні) відростки нейронів I і II типу надходять у стовбур мозку і закінчуються відразу у двох завиткових ядрах (*nuclei cochleares*) [53]. При проєктуванні зберігається тонотопічний розподіл, наявний таким чином і у завиткових ядрах [53]. Кулясті пухнасті клітини завиткових ядер (*англ. – globular bushy cells*) відсилають аксони у контралатеральне медіальне ядро трапецієподібного тіла (*nucleus medialis corporis trapezoidei*), сферичні пухнасті клітини (*англ. – spherical bushy cells*) – у ядра верхнього оливного ядра (*nucleus olivaris superior*), а деякі нейрони завиткових ядер – прямо у нижній горбок (*colliculus inferior*), куди надходить і слухова інформація від верхнього оливного ядра [9, 64]. Після мультисенсорної інтеграції на рівні нижніх горбків інформація передається на нейронні ансамблі медіальних колінчастих тіл (*corpus geniculatum mediale*), і від них – у первинну слухову кору [65], яка має засоби зворотного зв'язку з усіма переліченими рівнями центральної частини слухового аналізатора [66], між якими, до речі, теж існує численна зворотна сигналізація [67].

Зворотній зв'язок і «вухофонація»

Зворотній зв'язок між центральною і периферичною частиною слухового аналізатора забезпечується системою оливно-завиткових нейронів (*англ. – olivocochlear neurons*). Ці нейрони верхнього оливного ядра відіграють важливу роль у захисті внутрішнього вуха від акустичної травми, беруть участь у виокремленні мови від фонового шуму, у бінауральному збалансуванні нервової збудливості структур слухового аналізатора задля точної локалізації звуків [9], а також у розвитку мозкових мереж слухового аналізатора, зокрема, у двобічному збалансуванні у них спонтанної активності [52].

Як і у випадку волоскових клітин і нейронів спірального вузла, еферентні оливко-завиткові нейрони розподіляють на два підтипи, зважаючи на розташування їхніх сом у верхньому оливковому ядрі – медіальні і латеральні [9, 68]. Медіальні оливко-завиткові нейрони надсилають мієлінізовані іпси- і контралатеральні проєкції до зовнішніх волоскових клітин, котрі (проєкції) закінчуються поряд з аферентними синаптичними терміналами нейронів II типу спірального ганглія, а також – до периферичних терміналей нейронів I типу спірального вузла [68]. Також медіальні оливко-завиткові нейрони відсилають внутрішньомозкові колатералі до присінкових і завиткових ядер [68]. Латеральні оливко-завиткові нейрони віддають переважно іпсилатеральні немієлінізовані проєкції до периферичних терміналей нейронів I типу спірального вузла, поблизу їх синапсування з внутрішніми волосковими клітинами [68]. Описано два види таких контактів: так звані мимохідні («*en passant*») і, дослівно, «кінцево-бічні» (англ. – *termino-lateral*) [53].

Окрім проєкцій від завиткових ядер, обидва підтипи оливко-завиткових нейронів, мабуть, отримують низхідні входи від слухової кори, а медіальні оливко-завиткові нейрони – ще й від нижнього горбка [68]. Просторове групування латеральних оливко-завиткових нейронів тонотопічне [9], а медіальні – щонайменше отримують тонотопічні проєкції від завиткових ядер і від нижнього горбка [68].

Медіальні оливко-завиткові нейрони формують гальмівні ацетилхолінергічні входи на зовнішні волоскові клітини через нікотинові рецептори, котрі містять субодиниці $\alpha 9$ і $\alpha 10$, спричиняючи залежну від йонів кальцію і каналів SK2⁷ калієву гіперполяризацію зовнішніх волоскових клітин [9]. Хоча деякі медіальні оливко-завиткові нейрони продукують також ГАМК і у такий спосіб вповні можуть пригнічувати активність нейронів II типу спірального вузла [68].

Популяція латеральних оливко-завиткових нейронів у медіаторному, морфологічному і конектомному плані гетеро-

генна, більшість з них – холінергічні, однак у різний час онтогенезу і при різній локалізації виявлено експресію ними й інших нейромедіаторів і нейромодуляторів, зокрема, ГАМК, дофаміну, CGRP⁸, урокортину, енкефалінів і динорфінів [9, 68]. Загалом, ці нейрони можуть чинити як збуджувальний, так і гальмівний вплив на периферичні волокна слухового нерва [9]. Можливо, вони, змінюючи інтенсивність власної експресії того чи іншого медіатора чи модулятора [68], беруть участь у енгравуванні останнього слухового досвіду.

Загалом, система оливко-завиткової регуляції периферичної ланки слухового аналізатора, мабуть, чинить істотний вплив на чутливість механоцептивного апарату волоскових клітин [69]. Заявлена роль зовнішніх волоскових клітин і пов'язаних з ними нейронів II типу спірального вузла у наданні входу на систему медіальних оливко-завиткових нейронів [70] – залишається дезавуйованою [9, 60], а роль цього шляху у квазіноцицептивній сигналізації [59] дискутується [60].

Тут доречно згадати про дивовижне явище отоакустичної емісії (простіше – «вухонації», «вухозвучання») – спонтанне чи викликане акустичною стимуляцією генерування звуку апаратом завитки, механізми якого вкриті мороком [71, 72]. Якщо у виникненні спонтанної отоакустичної емісії відіграє роль електрорухомість зовнішніх волоскових клітин, то чи може ця електрорухомість викликатися (а не лише модулюватися) оливко-завитковими впливами?

Нарешті, відомо, що волоскові клітини, нейрони спірального вузла і нейрони центральних відділів слухового аналізатора чутливі до широкого спектру нейромодуляторів, наприклад, до ендоканабіноїдів [73, 74], гістаміну [75] чи медіаторів пуринергічної системи [76]. Урахування усіх цих тонкощів у інтегральній картині фізіології слуху триватиме, на наш погляд, ще не одне десятиліття.

Рідини внутрішнього вуха

Кровопостачання завитки – неординарне і продовжує дивувати своїм просторо-

⁷ small conductance calcium-activated potassium channel, subfamily N, member 2

⁸ calcitonin gene-related peptide

вим улаштуванням, непересічністю співрозташування артеріальної і венозної частин, анатомічними засобами надійності [77, 78], механізмами регуляції, взаємодією з кістковою тканиною, елементами лімфатичної системи [79] і системи ліквороциркуляції [80].

На рівні внутрішнього вуха на даний час виявлено ряд бар'єрів між різними компартментами [80]:

1) гемато-перілімфатичний – через стінку судин внутрішньої поверхні стінок перілімфатичного простору, котра (*поверхня*) так-сяк вкрита плоскими епітеліоцитами [81] (*див. далі*), а також і через кісткову тканину, котра містить судини і вкрита тією ж несущільною вистилкою;

2) гемато-стріарний і стріарно-ендолімфатичний – між кров'ю і внутрішніми елементами судинної смуги (*stria vascularis*), а через них і з ендолімфою;

3) гемато-ендолімфатичний – між кров'ю і ендолімфою, через клітинну вистилку і матрикс кісткової чи сполучної тканини, у межах розташованого у кістці і під твердою мозковою оболонною піраміди ендолімфатичного мішка (*saccus endolymphaticus*), яким закінчується ендолімфатична протока (*ductus endolymphaticus*), котра починається у ендолімфатичній системі внутрішнього вуха у ділянці мішечка (*sacculus*) і маточки (*utricle*) [82];

4) ендолімфатично-лікворний – між ендолімфою і ліквором, через клітинну вистилку, тканину твердої мозкової і павутинної оболони, у ділянці ендолімфатичного мішка;

5) перілімфатично-лікворний: а) через посередництво водогону завитки (*aqueductus cochleae*) [80], геометрія, вміст і проникність якого непостійні і погано досліджені [83, 84], так що одними авторами він вважається у більшості дорослих непроникним [85], тоді як іншими [86] – проникним і у дітей, і у дорослих; б) через періневральний простір однієї з двох нижніх гілок присінкового нерва, так званого заднього ампулярного (*англ. – posterior ampullary nerve*), або одинокого нерва (*англ. – singular nerve*), котрий розташовується у однойменному каналі, що з'єднує нижню частину внутрішнього слухового ходу (*meatus*

acusticus internus) і задню кісткову ампулу (*ampulla ossea posterior*) [85, 87-90]; в) через пори у ступицевій частині завитки [85];

б) бар'єр між середовищем середнього вуха і перілімфою – через вкриті слизовою вистилкою мембрану круглого отвору, підніжжя стремінця (*stapes footplate*) і кісткову капсулу лабіринту.

Уявлення про склад і фізіологію клітинних вистилок перілімфатичних просторів залишаються мізерними [81]. Відомо, що вони неповністю вкривають поверхню, наприклад, базилярної мембрани, залишаючи її у прямому контакті з перілімфою, а також мають фагоцитарні властивості [81]. У деяких частинах завитки гризунів до 88 % поверхні кістки прямо контактують з позаклітинними рідинами [91], зокрема, перілімфа на значній площі контактує з кісткою стінки барабанних (*scala tympani*) чи присінкових (*scala vestibuli*) сходів [92]. Основне джерело перілімфи – власні судини завитки, значення ліквору – вторинне [93]. Хоча деякі автори [85] вважають, що походження перілімфи бінарне, а інші [86, 94] згадують гіпотезу в основному лікворного її походження. Отже, раціонально припускати три шляхи непрямого з'єднання ліквору і перілімфи, так що барвник, введений у підпавутинний простір зрілого кроля, згодом виявляють не лише у епі- і періневрії гілок присінково-завиткового нерва, але і практично у всіх основних компартментах завитки [95], що свідчить про значущість такого шляху для відведення ліквору із порожнини черепа.

Перілімфа, мабуть, як і ліквор [96, с. 226-232], містить величезну кількість мікрорезикул, часток, протеїнів, РНК й інших факторів. Наприклад, у перілімфі людини виявлено щонайменше 878 видів білків з найрізноманітнішими функціями [97], про механізми їхньої появи тут можна лише здогадуватись. Аналогічна ситуація, без сумніву, характерна і для ендолімфи. Наприклад, уже зараз у суміші ендолімфи і перілімфи виявлено щонайменше 528 мікро-РНК [98].

Судинна смуга – уже згадувана нами функціональна частина завитки – є основним джерелом ендолімфи з усім її унікальним складом [99], однак молекулярна ску-

льптура гемато-ендолімфатичного бар'єру [99], як і функція смуги, потребують ретельного дослідження, про що свідчать уже отримані дані про її роль у розвитку сенсоневральної приглухуватості [100] і про наявність у ній навколосудинних макрофагів (англ. – *perivascular macrophages*) із не цілком зрозумілим походженням та функціями [101]. У цьому контексті варто згадати, що серед елементів внутрішнього вуха, у тому числі спірального органу і спірального вузла, з високою ймовірністю все ж таки наявні клітинні і молекулярні елементи імунної системи – антиген-презентуючі дендритні клітини, макрофаги, лімфоцити, фактори клітинної атракції і регуляції імунної відповіді [102]. Захисна, фагоцитарна активність притаманна також і підтримуючим клітинам спірального органу [103]. Незрозуміло, чи пов'язана присутність цих елементів з природним кризьжиттєвим процесом старіння внутрішнього вуха.

А є ще й інша неорана цілина – рідина мініатюрного навіть за внутрішньовушними масштабами тунелю спірального органу...

Висновок

Наведені у цій статті дані свідчать про оманливість структурної лаконічності і ма-

лорозмірності слухового аналізатора. Можна стверджувати, що зовнішня мізерність розмірів органу чуття приховує вишукану глибину інженерних рішень. Тим не менш, обмеженість сучасних знань щодо механізмів слухового чуття є очевидною. На сьогодні механізми розрізненого сприйняття тонально відмінних звуків на рівні периферичної ланки слухового аналізатора – гіпотетичні, перелік тонотопічних характеристик завитки – неповний, інтерпретації феномену електрорухомості зовнішніх волоскових клітин – спекулятивні, уявлення про клітинні й молекулярні характеристики численних тканинних бар'єрів завитки – приблизні, склад та функції рідин внутрішнього вуха – слабо вивчені, уявлення про молекулярні і топологічні характеристики нейронів спірального вузла та оливкозавиткових нейронів – потребують істотного поглиблення, і так далі. У цих умовах сподіватися на істотний прорив у проблемі відновлення слуху найближчим часом не варто.

І тим не менш, все це не позбавляє сенсу пошуки вдалого способу відновлення слуху, і багатьом – *на щастя* – наявна ситуація лише додає снаги. А, отже, шанси вирішення проблеми зростають.

Література

1. Ashmore J. The neuroscience of hearing or how to do a hard job with soft components. *Brain Neurosci Adv.* 2018 Nov 8;2:2398212818810687. doi: 10.1177/2398212818810687.
2. Gage NM, Baars BJ, editors. *Fundamentals of Cognitive Neuroscience*. 2nd ed. Academic Press; 2018. Chapter 5, Sound, Speech, and Music Perception; p. 143-84. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803813-0.00005-2>.
3. Olusanya BO, Davis AC, Hoffman HJ. Hearing loss: rising prevalence and impact. *Bull World Health Organ.* 2019 Oct 1;97(10):646-646A. doi: 10.2471/BLT.19.224683.
4. Kandler K, Clause A, Noh J. Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. *Nat Neurosci.* 2009 Jun;12(6):711-7. doi: 10.1038/nn.2332.
5. Besle J, Mougin O, Sánchez-Panchuelo RM, Lanting C, Gowland P, Bowtell R, Francis S, Krumbholz K. Is Human Auditory Cortex Organization Compatible With the Monkey Model? Contrary Evidence From Ultra-High-Field Functional and Structural MRI. *Cereb Cortex.* 2019 Jan 1;29(1):410-428. doi: 10.1093/cercor/bhy267.
6. Li H, Helpard L, Ekeroot J, Rohani SA, Zhu N, Rask-Andersen H, Ladak HM, Agrawal S. Three-dimensional tonotopic mapping of the human cochlea based on synchrotron radiation phase-contrast imaging. *Sci Rep.* 2021 Feb 24;11(1):4437. doi: 10.1038/s41598-021-83225-w.

7. Mann ZF, Kelley MW. Development of tonotopy in the auditory periphery. *Hear Res.* 2011 Jun; 276(1-2):2-15. doi: 10.1016/j.heares.2011.01.011.
8. Basch ML, Brown RM 2nd, Jen HI, Groves AK. Where hearing starts: the development of the mammalian cochlea. *J Anat.* 2016 Feb;228(2):233-54. doi: 10.1111/joa.12314.
9. Frank MM, Goodrich LV. Talking back: Development of the olivocochlear efferent system. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2018 Nov; 7(6):e324. doi: 10.1002/wdev.324.
10. Fettiplace R, Nam JH. Tonotopy in calcium homeostasis and vulnerability of cochlear hair cells. *Hear Res.* 2019 May;376:11-21. doi: 10.1016/j.heares.2018.11.002.
11. Caprara GA, Peng AW. Mechanotransduction in mammalian sensory hair cells. *Mol Cell Neurosci.* 2022 May;120:103706. doi: 10.1016/j.mcn.2022.103706.
12. Altoè A, Shera CA. The cochlear ear horn: geometric origin of tonotopic variations in auditory signal processing. *Sci Rep.* 2020 Nov 25;10(1):20528. doi: 10.1038/s41598-020-77042-w.
13. Babahosseini H, Belyantseva IA, Yousaf R, Tona R, Hadi S, Inagaki S, Wilson E, Kitajiri SI, Frolenkov GI, Friedman TB, Cartagena-Rivera AX. Unbalanced bidirectional radial stiffness gradients within the organ of Corti promoted by TRIOBP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Jun 28;119(26):e2115190119. doi: 10.1073/pnas.2115190119.
14. McPherson DR. Sensory Hair Cells: An Introduction to Structure and Physiology. *Integr Comp Biol.* 2018 Aug 1;58(2):282-300. doi: 10.1093/icb/icy064.
15. Fettiplace R. Diverse Mechanisms of Sound Frequency Discrimination in the Vertebrate Cochlea. *Trends Neurosci.* 2020 Feb;43(2):88-102. doi: 10.1016/j.tins.2019.12.003.
16. Fettiplace R. Hair Cell Transduction, Tuning, and Synaptic Transmission in the Mammalian Cochlea. *Compr Physiol.* 2017 Sep 12;7(4):1197-1227. doi: 10.1002/cphy.c160049.
17. Jia S, He DZ. Motility-associated hair-bundle motion in mammalian outer hair cells. *Nat Neurosci.* 2005 Aug;8(8):1028-34. doi: 10.1038/nn1509.
18. Kennedy HJ, Crawford AC, Fettiplace R. Force generation by mammalian hair bundles supports a role in cochlear amplification. *Nature.* 2005 Feb 24;433(7028):880-3. doi: 10.1038/nature03367.
19. Fettiplace R. Active hair bundle movements in auditory hair cells. *J Physiol.* 2006 Oct 1;576(Pt 1):29-36. doi: 10.1113/jphysiol.2006.115949.
20. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science.* 1985; 227(4683):194-6. doi: 10.1126/science.3966153.
21. Ashmore JF. A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. *J Physiol.* 1987 Jul;388:323-47. doi: 10.1113/jphysiol.1987.sp016617.
22. Ashmore J. Cochlear outer hair cell motility. *Physiol Rev.* 2008 Jan;88(1):173-210. doi: 10.1152/physrev.00044.2006.
23. Ashmore J. Outer Hair Cells and Electromotility. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Jul 1;9(7):a033522. doi: 10.1101/cshperspect.a033522.
24. Kalinec F, Holley MC, Iwasa KH, Lim DJ, Kachar B. A membrane-based force generation mechanism in auditory sensory cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Sep 15;89(18):8671-5. doi: 10.1073/pnas.89.18.8671.
25. Elgoyhen AB, Franchini LF. Prestin and the cholinergic receptor of hair cells: positively-selected proteins in mammals. *Hear Res.* 2011 Mar;273(1-2):100-8. doi: 10.1016/j.heares.2009.12.028.
26. Abrusci G, Tarenzi T, Sturlese M, Giachin G, Battistutta R, Lattanzi G. Comparative Molecular Dynamics Investigation of the Electromotile Hearing Protein Prestin. *Int J Mol Sci.* 2021 Aug 2;22(15):8318. doi: 10.3390/ijms22158318.
27. Futamata H, Fukuda M, Umeda R, Yamashita K, Tomita A, Takahashi S, Shikakura T, Hayashi S, Kusakizako T, Nishizawa T, Homma K, Nureki O. Cryo-EM structures of thermostabilized prestin provide mechanistic insights underlying outer hair cell electromotility. *Nat Commun.* 2022 Oct 20;13(1):6208. doi: 10.1038/s41467-022-34017-x.
28. Butan C, Song Q, Bai JP, Tan WJT, Navaratnam D, Santos-Sacchi J. Single particle cryo-EM structure of the outer hair cell motor protein prestin. *Nat Commun.* 2022 Jan 12;13(1):290. doi: 10.1038/s41467-021-27915-z.
29. Climer LK, Cox AM, Reynolds TJ, Simmons DD. Oncomodulin: The Enigmatic Parvalbumin Protein. *Front Mol Neurosci.* 2019 Oct 9;12:235. doi: 10.3389/fnmol.2019.00235.
30. Altoè A, Shera CA. The Long Outer-Hair-Cell RC Time Constant: A Feature, Not a Bug, of the Mammalian Cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2023 Apr;24(2):129-145. doi: 10.1007/s10162-022-00884-w.
31. Takahashi S, Zhou Y, Kojima T, Cheatham MA, Homma K. Prestin's fast motor kinetics is essential for mammalian cochlear amplification. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023 Mar 14;120(11):e2217891120. doi: 10.1073/pnas.2217891120.
32. Zheng J, Takahashi S, Zhou Y, Cheatham MA. Prestin and electromotility may serve multiple roles in cochlear outer hair cells. *Hear Res.* 2022; 423:108428. doi: 10.1016/j.heares.2021.108428.
33. Zhang XD, Thai PN, Ren L, Perez Flores MC, Ledford HA, Park S, Lee JH, Sihn CR, Chang CW, Chen WC, Timofeyev V, Zuo J, Chan JW, Yamoah EN, Chiamvimonvat N. Prestin amplifies cardiac motor functions. *Cell Rep.* 2021 May 4; 35(5):109097. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109097.

34. Zwislocki JJ. Theory of cochlear mechanics. *Hear Res.* 1980 Jun;2(3-4):171-82. doi: 10.1016/0378-5955(80)90055-6.
35. Neely ST. Mathematical modeling of cochlear mechanics. *J Acoust Soc Am.* 1985 Jul;78(1 Pt 2):345-52. doi: 10.1121/1.392497.
36. Robles L, Ruggero MA. Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev.* 2001 Jul;81(3):1305-52. doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1305.
37. Ni G, Elliott SJ, Ayat M, Teal PD. Modelling cochlear mechanics. *Biomed Res Int.* 2014;2014:150637. doi: 10.1155/2014/150637.
38. Reichenbach T, Hudspeth AJ. The physics of hearing: fluid mechanics and the active process of the inner ear. *Rep Prog Phys.* 2014 Jul;77(7):076601. doi: 10.1088/0034-4885/77/7/076601.
39. Li Y, Grosh K. The Coda of the Transient Response in a Sensitive Cochlea: A Computational Modeling Study. *PLoS Comput Biol.* 2016 Jul 5;12(7):e1005015. doi: 10.1371/journal.pcbi.1005015.
40. Berger J, Rubinstein J. A flexible anatomical set of mechanical models for the organ of Corti. *R Soc Open Sci.* 2021 Sep 15;8(9):210016. doi: 10.1098/rsos.210016.
41. Sellon JB, Ghaffari R, Freeman DM. The Tectorial Membrane: Mechanical Properties and Functions. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Oct 1;9(10):a033514. doi: 10.1101/cshperspect.a033514.
42. Richardson GP, Lukashkin AN, Russell IJ. The tectorial membrane: one slice of a complex cochlear sandwich. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Oct;16(5):458-64. doi: 10.1097/MOO.0b013e32830e20c4.
43. Hakizimana P, Fridberger A. Inner hair cell stereocilia are embedded in the tectorial membrane. *Nat Commun.* 2021 May 10;12(1):2604. doi: 10.1038/s41467-021-22870-1.
44. Nankali A, Wang Y, Strimbu CE, Olson ES, Grosh K. A role for tectorial membrane mechanics in activating the cochlear amplifier. *Sci Rep.* 2020;10(1):17620. doi: 10.1038/s41598-020-73873-9.
45. Burwood G, He WX, Fridberger A, Ren TY, Nuttall AL. Outer hair cell driven reticular lamina mechanical distortion in living cochleae. *Hear Res.* 2022 Sep 15;423:108405. doi: 10.1016/j.heares.2021.108405.
46. Zagadou BF, Mountain DC. Analysis of the cochlear amplifier fluid pump hypothesis. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2012 Apr;13(2):185-97. doi: 10.1007/s10162-011-0308-x.
47. Zagadou BF, Barbone PE, Mountain DC. Significance of the Microfluidic Flow Inside the Organ of Corti. *J Biomech Eng.* 2020 Aug 1;142(8):081009. doi: 10.1115/1.4046637.
48. Kimura RS. The ultrastructure of the organ of Corti. *Int Rev Cytol.* 1975;42:173-222. doi: 10.1016/s0074-7696(08)60981-x.
49. Booth KT, Azaiez H, Jahan I, Smith RJH, Fritzsche B. Intracellular Regulome Variability Along the Organ of Corti: Evidence, Approaches, Challenges, and Perspective. *Front Genet.* 2018 May 8;9:156. doi: 10.3389/fgene.2018.00156.
50. Requena T, Gallego-Martinez A, Lopez-Escamez JA. Bioinformatic Integration of Molecular Networks and Major Pathways Involved in Mice Cochlear and Vestibular Supporting Cells. *Front Mol Neurosci.* 2018 Apr 5;11:108. doi: 10.3389/fnmol.2018.00108.
51. Meenderink SWF, Dong W. Organ of Corti vibrations are dominated by longitudinal motion in vivo. *Commun Biol.* 2022 Nov 24;5(1):1285. doi: 10.1038/s42003-022-04234-7.
52. Wang Y, Steele CR, Puria S, Ricci AJ. In situ motions of individual inner-hair-cell stereocilia from stapes stimulation in adult mice. *Commun Biol.* 2021 Aug 11;4(1):958. doi: 10.1038/s42003-021-02459-6.
53. Carricondo F, Romero-Gómez B. The Cochlear Spiral Ganglion Neurons: The Auditory Portion of the VIII Nerve. *Anat Rec (Hoboken).* 2019 Mar;302(3):463-471. doi: 10.1002/ar.23815.
54. Johnson SL, Safieddine S, Mustapha M, Marcotti W. Hair Cell Afferent Synapses: Function and Dysfunction. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2019 Dec 2;9(12):a033175. doi: 10.1101/cshperspect.a033175.
55. Spoendlin H, Schrott A. Analysis of the human auditory nerve. *Hear Res.* 1989 Dec;43(1):25-38. doi: 10.1016/0378-5955(89)90056-7.
56. Zhang KD, Coate TM. Recent advances in the development and function of type II spiral ganglion neurons in the mammalian inner ear. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 May;65:80-87. doi: 10.1016/j.semedb.2016.09.017.
57. Arnold W. Myelination of the human spiral ganglion. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1987;436:76-84. doi: 10.3109/00016488709124979.
58. Felix H. Anatomical differences in the peripheral auditory system of mammals and man. A mini review. *Adv Otorhinolaryngol.* 2002;59:1-10. doi: 10.1159/000059235.
59. Flores EN, Duggan A, Madathany T, Hogan AK, Márquez FG, Kumar G, Seal RP, Edwards RH, Liberman MC, García-Añoveros J. A non-canonical pathway from cochlea to brain signals tissue-damaging noise. *Curr Biol.* 2015 Mar 2;25(5):606-12. doi: 10.1016/j.cub.2015.01.009.
60. Maison S, Liberman LD, Liberman MC. Type II Cochlear Ganglion Neurons Do Not Drive the Olivocochlear Reflex: Re-Examination of the Cochlear Phenotype in Peripherin Knock-Out Mice. *eNeuro.* 2016 Aug 17;3(4):ENEURO.0207-16.2016. doi: 10.1523/ENEURO.0207-16.2016.
61. Fuchs PA, Glowatzki E. Synaptic studies inform the functional diversity of cochlear afferents. *Hear*

- Res. 2015 Dec;330(Pt A):18-25. doi: 10.1016/j.heares.2015.09.007.
62. Weisz CJC, Williams SG, Eckard CS, Divito CB, Ferreira DW, Fantetti KN, Dettwyler SA, Cai HM, Rubio ME, Kandler K, Seal RP. Outer Hair Cell Glutamate Signaling through Type II Spiral Ganglion Afferents Activates Neurons in the Cochlear Nucleus in Response to Nondamaging Sounds. *J Neurosci.* 2021 Mar 31;41(13):2930-2943. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0619-20.2021.
 63. Rutherford MA, von Gersdorff H, Goutman JD. Encoding sound in the cochlea: from receptor potential to afferent discharge. *J Physiol.* 2021 May;599(10):2527-2557. doi: 10.1113/JP279189.
 64. Cant NB, Benson CG. Parallel auditory pathways: projection patterns of the different neuronal populations in the dorsal and ventral cochlear nuclei. *Brain Res Bull.* 2003 Jun 15;60(5-6):457-74. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00050-9.
 65. Pickles JO. Auditory pathways: anatomy and physiology. *Handb Clin Neurol.* 2015;129:3-25. doi: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00001-9.
 66. Souffi S, Nodal FR, Bajo VM, Edeline JM. When and How Does the Auditory Cortex Influence Subcortical Auditory Structures? New Insights About the Roles of Descending Cortical Projections. *Front Neurosci.* 2021 Aug 3;15: 690223. doi: 10.3389/fnins.2021.690223.
 67. Kandler K, editor. *The Oxford Handbook of the Auditory Brainstem.* Oxford University Press; 2018. Chapter 22. Schofield BR, Beebe NL. Descending Auditory Pathways and Plasticity; p. 611-638. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780190849061.013.17>.
 68. Romero GE, Trussell LO. Central circuitry and function of the cochlear efferent systems. *Hear Res.* 2022 Nov;425:108516. doi: 10.1016/j.heares.2022.108516.
 69. Lin CJ, Bozovic D. Effects of Efferent Activity on Hair Bundle Mechanics. *J Neurosci.* 2020 Mar 18;40(12):2390-2402. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1312-19.2020.
 70. Froud KE, Wong AC, Cederholm JM, Klugmann M, Sandow SL, Julien JP, Ryan AF, Housley GD. Type II spiral ganglion afferent neurons drive medial olivocochlear reflex suppression of the cochlear amplifier. *Nat Commun.* 2015 May 12;6: 7115. doi: 10.1038/ncomms8115.
 71. Li Y, Grosh K. Direction of wave propagation in the cochlea for internally excited basilar membrane. *J Acoust Soc Am.* 2012 Jun;131(6): 4710-21. doi: 10.1121/1.4707505.
 72. Chen F, Zha D, Yang X, Hubbard A, Nuttall A. Hydromechanical Structure of the Cochlea Supports the Backward Traveling Wave in the Cochlea *In Vivo.* *Neural Plast.* 2018 Jul 17;2018: 7502648. doi: 10.1155/2018/7502648.
 73. Ghosh S, Stansak K, Walters BJ. Cannabinoid Signaling in Auditory Function and Development. *Front Mol Neurosci.* 2021 May 17;14:678510. doi: 10.3389/fnmol.2021.678510.
 74. Bhat V, Onaivi ES, Sharma V. Endocannabinoid system components as potential neuroimmune therapeutic targets in tinnitus. *Front Neurol.* 2023; 14:1148327. doi: 10.3389/fneur.2023.1148327.
 75. Kong L, Domarecka E, Szczepek AJ. Histamine and Its Receptors in the Mammalian Inner Ear: A Scoping Review. *Brain Sci.* 2023 Jul 20;13(7): 1101. doi: 10.3390/brainsci13071101.
 76. Vljakovic SM, Thorne PR. Purinergic Signalling in the Cochlea. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 28;23(23): 14874. doi: 10.3390/ijms232314874.
 77. Mei X, Atturo F, Wadin K, Larsson S, Agrawal S, Ladak HM, Li H, Rask-Andersen H. Human inner ear blood supply revisited: the Uppsala collection of temporal bone—an international resource of education and collaboration. *Ups J Med Sci.* 2018 Sep;123(3):131-142. doi: 10.1080/03009734.2018.1492654.
 78. Mei X, Glueckert R, Schrott-Fischer A, Li H, Ladak HM, Agrawal SK, Rask-Andersen H. Vascular Supply of the Human Spiral Ganglion: Novel Three-Dimensional Analysis Using Synchrotron Phase-Contrast Imaging and Histology. *Sci Rep.* 2020 Apr 3;10(1):5877. doi: 10.1038/s41598-020-62653-0.
 79. Yimtae K, Song H, Billings P, Harris JP, Keithley EM. Connection between the inner ear and the lymphatic system. *Laryngoscope.* 2001 Sep;111(9):1631-5. doi: 10.1097/00005537-200109000-00026.
 80. Salt AN, Hirose K. Communication pathways to and from the inner ear and their contributions to drug delivery. *Hear Res.* 2018 May;362:25-37. doi: 10.1016/j.heares.2017.12.010.
 81. Jenkins DB, Henson MM, Henson OW Jr. Ultrastructure of the lining of the scala tympani of the bat, *Pteronotus parnellii*. *Hear Res.* 1983 Jul; 11(1):23-32. doi: 10.1016/0378-5955(83)90042-4.
 82. Lo WW, Daniels DL, Chakeres DW, Linthicum FH Jr, Ulmer JL, Mark LP, Swartz JD. The endolymphatic duct and sac. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 May;18(5):881-7.
 83. Gopen Q, Rosowski JJ, Merchant SN. Anatomy of the normal human cochlear aqueduct with functional implications. *Hear Res.* 1997 May;107(1-2):9-22. doi: 10.1016/s0378-5955(97)00017-8.
 84. Li Z, Shi D, Li H, Tan S, Liu Y, Qi C, Tang A. Micro-CT study of the human cochlear aqueduct. *Surg Radiol Anat.* 2018 Jun;40(6):713-720. doi: 10.1007/s00276-018-2020-6.
 85. Naganawa S, Satake H, Iwano S, Sone M, Nakashima T. Communication between cochlear perilymph and cerebrospinal fluid through the cochlear modiolus visualized after intratympanic administration of Gd-DTPA. *Radiat Med.* 2008 Dec;26(10):597-602. doi: 10.1007/s11604-008-0286-z.

86. Satzer D, Guillaume DJ. Hearing loss in hydrocephalus: a review, with focus on mechanisms. *Neurosurg Rev.* 2016 Jan;39(1):13-24; discussion 25. doi: 10.1007/s10143-015-0650-2.
87. Fisch U. Transtemporal surgery of the internal auditory canal. Report of 92 cases, technique, indications and results. *Adv Otorhinolaryngol.* 1970; 17:203-40.
88. Silverstein H, Makimoto K. Superior vestibular and "singular nerve" section--animal and clinical studies. *Laryngoscope.* 1973 Sep;83(9):1414-32. doi: 10.1288/00005537-197309000-00004.
89. Okano Y, Sando I, Myers EN. Branch of the singular nerve (posterior ampullary nerve) in the otic capsule. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1980;89(1 Pt 1):13-9. doi: 10.1177/000348948008900105.
90. Silverstein H, Norrell H, Smouha E, Haberkamp T. The singular canal: a valuable landmark in surgery of the internal auditory canal. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988 Feb;98(2):138-43. doi: 10.1177/01945988809800207.
91. Chole RA, Tinling SP. Incomplete coverage of mammalian bone matrix by lining cells. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1993 Jul;102(7):543-50. doi: 10.1177/000348949310200710.
92. Chole RA, Tinling SP. Bone lining cells of the mammalian cochlea. *Hear Res.* 1994 May;75(1-2): 233-43. doi: 10.1016/0378-5955(94)90074-4.
93. Zou J, Pyykkö I, Counter SA, Klason T, Bretlau P, Bjelke B. In vivo observation of dynamic perilymph formation using 4.7 T MRI with gadolinium as a tracer. *Acta Otolaryngol.* 2003 Oct;123(8): 910-5. doi: 10.1080/00016480310000548.
94. Stimmer H. Enlargement of the cochlear aqueduct: does it exist? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011 Nov;268(11):1655-61. doi: 10.1007/s00405-011-1527-9.
95. Manzo RP, Gomez DG, Potts DG. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. Inner ear pathways. *Acta Otolaryngol.* 1990 May-Jun;109(5-6):389-96. doi: 10.3109/00016489009125160.
96. Tsymbalyuk V, Medvedev V. [Man and his brain: [monograph: in 3 vol.]. 2nd ed. Vinnytsia: New book; 2023. Vol. 2. 448 p. [In Ukrainian].
97. van Dieken A, Staecker H, Schmitt H, Harre J, Pich A, Roßberg W, Lenarz T, Durisin M, Warnecke A. Bioinformatic Analysis of the Perilymph Proteome to Generate a Human Protein Atlas. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Apr 28;10:847157. doi: 10.3389/fcell.2022.847157.
98. Rohde M, Sinicina I, Horn A, Eichner N, Meister G, Strupp M, Himmelein S. MicroRNA profile of human endo-/perilymph. *J Neurol.* 2018 Oct;265(Suppl 1):26-28. doi: 10.1007/s00415-018-8862-3.
99. Thulasiram MR, Ogier JM, Dabdoub A. Hearing Function, Degeneration, and Disease: Spotlight on the Stria Vascularis. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Mar 4;10:841708. doi: 10.3389/fcell.2022.841708.
100. Yu W, Zong S, Du P, Zhou P, Li H, Wang E, Xiao H. Role of the Stria Vascularis in the Pathogenesis of Sensorineural Hearing Loss: A Narrative Review. *Front Neurosci.* 2021 Nov 19;15:774585. doi: 10.3389/fnins.2021.774585.
101. Ito T, Kurata N, Fukunaga Y. Tissue-Resident Macrophages in the Stria Vascularis. *Front Neurol.* 2022;13:818395. doi: 10.3389/fneur.2022.818395.
102. Liu W, Danckwardt-Lillieström N, Schrott-Fischer A, Glueckert R, Rask-Andersen H. Distribution of Immune Cells Including Macrophages in the Human Cochlea. *Front Neurol.* 2021 Nov 22;12:781702. doi: 10.3389/fneur.2021.781702.
103. Hayashi Y, Suzuki H, Nakajima W, Uehara I, Tanimura A, Himeda T, Koike S, Katsuno T, Kitajiri SI, Koyanagi N, Kawaguchi Y, Onomoto K, Kato H, Yoneyama M, Fujita T, Tanaka N. Cochlear supporting cells function as macrophage-like cells and protect audiosensory receptor hair cells from pathogens. *Sci Rep.* 2020; 10(1):6740. doi: 10.1038/s41598-020-63654-9.

Надійшла до редакції 21.02.2024

© В.В. Медведєв, 2024

ЗАВИТКА: MULTUM IN PARVO. ЧАСТИНА ДРУГА

Медведєв ВВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

e-пошта: vavo2010@gmail.com

А н о т а ц і я

У статті коротко оглянуто сучасні уявлення про тонотопічні характеристики завитки, периферичні механізми тонально розрізненого сприйняття звуків, про значення електрорухомості зовнішніх волоскових клітин, а також уявлення щодо численних тканинних бар'єрів внутрішнього вуха, популяції нейронів

спірального вузла та оливко-завиткових нейронів. Наявні дані переконують у ексцентричній складності улаштування завитки. Незважаючи на існуючі науково-популярні уявлення, механізми тонально точного слухового сприйняття залишаються слабо зрозумілими. На тлі значної поширеності розладів слуху, мізерної кількості рецепторних клітин і нібито тривіальної їх будови – факт повної відсутності тканинної регенерації внутрішнього вуха людини виглядає незрозумілим. Одним із пояснень такого обмеження є надто складне улаштування внутрішнього вуха – настільки тонко взаємоузгоджене, що дискретне, нецілісне відновлення популяції рецепторних клітин, і ще й за відсутності характерних для внутрішньоутробного періоду облігатних просторових мап морфогенів, лише порушуватиме точну організацію рецепторного апарату спірального органу й істотно викривлятиме слухове чуття.

Ключові слова: завитка, спіральний орган, базиларна мембрана, розрізнення тонів, тонотопія, зовнішні волоскові клітини, електрорухомість, нейрони спірального вузла, оливко-завиткові нейрони, рідини і бар'єри внутрішнього вуха.

COCHLEA: MULTUM IN PARVO. PART TWO

Medvediev VV

Bogomolets National Medical University

e-mail: vavo2010@gmail.com

A b s t r a c t

The article briefly reviews modern ideas about the tonotopic characteristics of the cochlea, the peripheral mechanisms of tonally differentiated sound perception, the significance of the electromotility of outer hair cells, as well as about the numerous tissue barriers of the inner ear, the population of neurons of the spiral node and olivocochlear neurons. The available data are convincing in the eccentric complexity of the cochlea arrangement. Despite popular scientific ideas, the mechanisms of tonally accurate auditory perception remain poorly understood. Against the background of the significant prevalence of hearing disorders, the small number of receptor cells and their seemingly trivial structure, the fact of the complete absence of tissue regeneration of the human inner ear seems incomprehensible. One of the explanations for this limitation is the overly complex arrangement of the inner ear – so finely coordinated that a discrete, nonintegral restoration of the receptor cells population and in the absence of obligate spatial maps of morphogens characteristic of the intrauterine period, will only disrupt the precise organization of the spiral organ receptor apparatus and significantly distort hearing.

Key words: cochlea, spiral organ, basilar membrane, tone discrimination, tonotopy, outer hair cells, electromotility, spiral ganglion neurons, olivocochlear neurons, fluids and barriers of the inner ear.