

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ОНТОГЕНЕЗУ ЗАВИТКИ: КОРОТКИЙ ОГЛЯД

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Актуальність проблематики, що розглядається у цій статті, легко виразити двома спостереженнями. Перше: слух – засаднича форма чуття, інтимно пов'язана з атрибутами особистісної серцевини людини – мовою і мистецтвом [1, 2]. Друге: кількість осіб на планеті, котрі страждають розладами слуху, складає не менше 1,4 млрд [3]. За таких умов не дивно, що дослідження будови, функції і розвитку слухового аналізатора – доволі інтенсивні.

Мета роботи – оглянути і узагальнити наявні дані щодо молекулярної регуляції онтогенезу завитки під кутом зору проблеми відсутності її тканинної регенерації у ссавців.

Методи: у наявних наукових базах даних здійснено пошук і відбір друкованих праць за ключовими словами «молекулярна фізіологія слуху», «волоскові клітини», «спіральний ганглій», «тонотопія», «онтогенез внутрішнього вуха».

Коротко про будову і функції завитки

Завитка – мініатюрний орган, об'ємом (у дорослої людини) ~200 мм³, тобто п'ятої частини мілілітра, з кістковим тунелем довжиною ~32-42 мм, закрученим у 2,5-3 витка збіжного діаметру [4-6]. Посередині цього тунелю лежить оточена рідинами смуга звукосприймальних рецепторів – спіральний орган товщиною ~60-70 мкм [5]. У ньому, у доволі чіткому площинному по-

рядку і перпендикулярно основній площині, інтегровано невеликі [7] рецепторні клітини: основні – внутрішні волоскові клітини, розташовані ближче до ступицевої (*modiolarної*) частини завитки, і додаткові – зовнішні волоскові клітини [8]. Назва рецепторних клітин відображає той факт, що вони мають апікальний щіткоподібний пучок з 50-100 циліндричних виростів варіативного нанометрового діаметру і мікрометрової довжини – стереоцилій [8-10]. Найцікавіше, що завитка дорослої людини містить всього лиш ~2600-3500 внутрішніх волоскових клітин і ~7000-16000 – зовнішніх [11, 12].

У ступицевій частині завитки, у спіральному каналі (*canalis spiralis modiolі*) розташований однойменний нервовий вузол, котрий містить тіла первинних аферентних нейронів органу слуху [13]. Нейрони I типу – біполярні, середнього розміру з мієлінізованим центральним і периферичним відростком, поєднують внутрішні волоскові клітини і нейрони завиткових ядер (*nuclei cochleares*) [13, 14]. Нейрони II типу – псевдоуніполярні, дрібні, з немієлінізованим центральним і периферичним відростком, поєднують із нейронами завиткових ядер зовнішні волоскові клітини [13-16]. Середня довжина периферичного відростка нейрона спірального вузла людини складає 1,2 мм, центрального – 30-40 мм [15], кількість нервових волокон у слуховому нерві людини – трохи більше 30 000, їх діаметр – 0,5-7 мкм [15]. 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, приміром, про акустичне пошкодження і больовий вплив звуку [14, 17].

Нейрони завиткових ядер стовбура мозку відсилають аксони у контралатеральне медіальне ядро трапецієподібного тіла (*nucleus medialis corporis trapezoidei*), у ядра верхнього оливного ядра (*nucleus olivaris superior*) і прямо у нижній горбок (*colliculus inferior*), куди надходить і слухова інформація від верхнього оливного ядра [14]. 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, яка має засоби зворотнього зв'язку з усіма переліченими рівнями центральної частини слухового аналізатора [18].

У простому викладі – акустичні коливання, що отримуються рідиною барабаних сходів від барабанної перетинки і кісткового каскаду, перетворюються не цілком зрозумілими гідродинамічними механізмами у коливання базиллярної мембрани (*membrana basilaris ductus cochlearis*), розташованого на ній спірального органу, ендолімфи і покривної мембрани (*membrana tectoria*), що разом обумовлює коливання стереоцилій внутрішніх волоскових клітин, відкриття вбудованих у них механоцептивних йонних каналів, вхід у їхню цитоплазму йонів калію і кальцію, деполяризацію і збудження цих клітин, вкрай швидко вивільнення їхніми базальними частинами гігантських кількостей глутамату у синаптичні щілини і активацію постсинаптичних нейронів спірального вузла. Ці нейрони і заносять первинно кодований у такий спосіб електричний еквівалент акустичного подразнення у мозок, де розпочинається його багаторівневе перетворення і опрацювання. У кінцевому висліді формуються кіркові кореляти слухового відчуття і – ми чуємо.

Механоцептивний апарат стереоцилій і тонкощі його функції [8, 19], роль йонного складу ендолімфи і перилімфи внутрішнього вуха [8], механізми продукції цих рідин [20, 21], йонні механізми збудження волос-

кових клітини [8] і молекулярні механізми глутаматергічної передачі їхнього збудження на аферентні нейрони [8, 22], фізика коливних процесів у завитці за участю рідин і мембранних структур [23], а також роль еферентної, оливокохлеарної системи [14, 24] – усі ці питання фізіології слуху лише починають прояснятися.

А ще є тонотопія – здатність внутрішніх волоскових клітин, розташованих чим далі від основи завитки, збуджуватися і розряджатися на чим нижчу частоту звукової стимуляції [1, 25, 26]. Цей феномен буквально пронизує усі відомі молекулярні, морфологічні й функціональні властивості завитки і її вмісту, а також прослідковується на усіх наступних рівнях слухового аналізатора [1, 13, 14, 27, 28]. І з ним пов'язують розрізнене сприйняття тонально відмінних звуків [8, 9, 29]. Схожий гіпотетичний механізм – підсилення сприйняття звуків певної тональності пов'язують із явищем електрорухомості (англ. – *electromotility*) зовнішніх волоскових клітин: на тлі деполяризації вони вкорочуються на ~4 % довжини, а при гіперполяризації – подовжуються [9, 30, 31]. Центральною ланкою явища є білок престин [9]; згідно із актуальною гіпотезою кожне таке фазне вкорочення сприяє зближенню апікальної, сітчастої пластинки (*membrana reticularis organi spiralis*) і базиллярної мембрани спірального органу, що незрозумілим чином може впливати на ступінь акустичного збудження внутрішніх волоскових клітин чи на динаміку розподілу амплітуди коливних процесів вдовж тунелю завитки [9]. Мабуть, завдяки таким механізмам людина має дуже тонке звукове чуття, і у діапазоні найкращого слуху може розрізнити зміну рівня звуку (англ. — *sound level*) приблизно на один децибел та зміну тональної частоти (англ. – *tonal frequency*) приблизно на піввідсотка [32].

Як можна бачити, будова органу слуху навряд чи залишить проникливого пізнавача байдужим. Аналогічний висновок цілком справедливий і стосовно розвитку цього вишуканого біопристрою.

Індукція слухової плакоти

Рецепторний апарат внутрішнього вуха симетрично розвивається з клітин рост-

ральної частини ектодерми, розташованої поблизу передньобічної межі нервової пластини (*lamina neuralis*), яка отримала назву преплакодної області (англ. – *pre-placodal region*) [33]. Ключовими факторами індукції плакодного шляху розвитку ектодермальних клітин є представники сімейств Wnt¹ і Fgf² [34], хоча, за іншими даними, необхідне паралельне пригнічення впливів факторів із сімейств Wnt і BMP³ [28]. Fgf3 і Wnt1/3a/8a, що походять з області зачатку заднього мозку, а також Fgf8 і Fgf10 – з прилеглої мезодермальної тканини соміту, ймовірно, приймають участь у індукції слухової плакоти шляхом Jagged1/Notch1-залежного пригнічення експресії клітинами фактора транскрипції Foxi2⁴ [35]. Фактори транскрипції, котрі визначають молекулярну ідентичність клітин преплакодної області – Foxi3 та Foxi2, Six1/2⁵, Eya1/2⁶ і Sox9⁷ [28, 34, 35].

Подальше формування слухової плакоти здійснюється за участю факторів транскрипції Foxg1⁸, Lmx1a⁹, Lmx1b, Pax2¹⁰, Pax8, Gbx2¹¹, Gata3¹², Dlx3¹³, Dlx5, Dlx6, Hes2¹⁴, Hmx2¹⁵, Hmx3, Erm¹⁶, Spry1¹⁷, Grh¹⁸ і Grhl¹⁹, епігенетичного фактору KDM4B²⁰, внутрішньоклітинних сигнальних систем регуляції цитоскелету і форми клітин (PLCγ²¹ and PKCα²², RhoA²³ тощо), а також

генів *Fgf4*, *Fgf8*, *Fgfr2b*²⁴, *Fgf3/10* і *Shh*²⁵ [34, 35]. До речі, у оркеструванні цього і практично усіх подальших [37, 38] етапів розвитку внутрішнього вуха беруть участь два чи не найвідоміші [36, 39] фактори нейроонтогенезу – Shh і Notch.

Диференціювання клітин слухової плакоти

Фенотипове обособлення, тобто диференціювання клітин слухової плакоти здійснюється у межах трьох систем факторних градієнтів – вздовж трьох локальних осей [28]. Передньо-задня вісь у ссавців формується на тлі щонайменше загального передньо-заднього зростаючого градієнту ретиноївої кислоти; експресія генів *Fgf10*, *Lfng*²⁶, *delta-like-1*, *neurogenin-1*, *NeuroD*²⁷ максимальна серед передніх клітин плакоти, а генів *Tbx1*²⁸, *Otx1*²⁹, *Otx2* і *goosecoid* – серед задніх [28].

Дорзо-вентральна вісь формується під впливом наявних на рівні заднього мозку загальних дорзо-вентральних градієнтів Shh (максимальна експресія – вентрально, поблизу хорди) і Wnt разом з Gli3R³⁰ (максимальна експресія поряд з нервовою трубкою), а також, можливо, представники BMP і фактор Six1³¹ [28]. Клітини плакоти, розташовані дорзально, експресують Hmx2, Hmx3, Gata3, Dach1³², Dach2, Dlx5, Dlx6, Gbx2, а клітини, розташовані вентрально – Lfng, Neurog1, NeuroD1, Sox2 і Six1 [28].

Медіо-латеральний градієнт вникає на тлі щонайменше аналогічного градієнта факторів Wnt і Fgf3 (максимального поблизу нервової трубки) і виливається у диференційовану експресію Gbx2 і Wnt2b (дорзально і медіально) та Otx2 (латерально) [28].

Механізми формування й підтримання градієнтів морфогенів, особливо за участю значно видовжуваних нервових клітин – вкрай складні [36, 40-43], кількість таких

¹ wingless-related integration site.

² fibroblast growth factor.

³ bone morphogenetic protein.

⁴ forkhead box I2; forkhead box-containing DNA binding protein I2.

⁵ sine oculis, homeobox-containing.

⁶ eyes absent.

⁷ SRY[sex-determining region Y]-related HMG[high mobility group box]-box.

⁸ forkhead box G1.

⁹ LIM [LIN-11, Isl-1 and MEC-3] homeobox transcription factor 1 alpha.

¹⁰ paired box 2.

¹¹ gastrulation brain homeobox 2.

¹² GATA binding protein 3.

¹³ distal-less homeobox 3.

¹⁴ Hes [hairy and enhancer of split 1] family bHLH transcription factor 2.

¹⁵ H6 Family Homeobox 2.

¹⁶ ETS [E26 transformation-specific/erythroblast transformation specific]-related molecule.

¹⁷ sprouty RTK [receptor tyrosine kinases] signaling antagonist 1.

¹⁸ grainy head.

¹⁹ grainyhead-like.

²⁰ alpha-ketoglutarate-dependent hydroxylase, lysine-specific demethylase 4B.

²¹ phospholipase C γ.

²² protein kinase C α.

²³ Ras [Raus sarcoma] homolog family member A.

²⁴ fibroblast growth factor receptor 2b.

²⁵ sonic hedgehog.

²⁶ O-fucosylpeptide 3-beta-N-acetylglucosaminyltransferase, lunatic fringe.

²⁷ neurogenic differentiation 1.

²⁸ T-box 1.

²⁹ orthodenticle homeobox 1.

³⁰ glioma-associated oncogene homolog 3, repressor.

³¹ sine oculis homeobox homolog 1.

³² dachshund family transcription factor 1.

градієнтів, присутніх у тканинах зародку одночасно – поки що підрахувати важко, однак, можна уявити, враховуючи те, що будь-яка речовина, секретована клітиною, є потенційним кандидатом на засіб міжклітинної комунікації і дистантного впливу. Ще більше ускладнюють механізми фенотипової диференціації фактор механічних властивостей і взаємодій незрілих клітин [44, 45], а також інші, менш досліджувані засоби міжклітинної взаємодії [40].

Подальше диференціювання клітинних груп у межах вушної плакоти регулюється рядом локальних градієнтів позаклітинних факторів (наприклад, *BMP4*, *Fgf10*), ансамблями внутрішньоклітинних факторів (*Jag1*³³, *Lfng*, *Cdkn1b*³⁴, *Hey1*³⁵, *Hey2*, *Sox2*), а також мембранними факторами Notch і Jagged1 [28], з яких найважливішими для формування елементів спірального органу є *Sox2* (регулюється компонентами *Notch*-сигнального каскаду), *Fgf10*, фактори із сімейства *BMP* і, звичайно, Notch і Jagged1 [28, 46].

Виокремлення обох видів волоскових клітин і нейронів спірального вузла

Молекулярне виокремлення і диференціювання волоскових клітин здійснюється за ключової участі фактору транскрипції *Atoh1*³⁶ (залежить від *Wnt*- і *BMP*- і *Notch/Hey* і *Hedgehog*-каскадів сигнальної трансдукції) і ансамблю *Notch/Serrate2/Delta1* [28]. Зокрема, добре відома модель «бічного пригнічення» за участю Notch пояснює ампліфікацію первинного диференціювання прогеніторів у межах просенсорного домену зачатка спірального органу. Усі клітини-попередники цього домену експресують і рецепторний білок Notch – котрий при зв'язуванні з лігандами *Serrate2* і *Delta1* активує транскрипційні репресори розвитку волоскових клітин *Hey* і *Hes* – і його ліганди *Serrate2* і *Delta1*. Розташовуючись на мембрані однієї клітини, ліганди *Serrate2* і *Delta1* не можуть взаємодіяти з рецептором Notch. У такій ситуації

будь-які сусідні клітини, які експресують Notch, *Serrate2* і *Delta1* у однакових співвідношеннях, фактично блокують перетворення одна одної у волоскові, перехресно активуючи одна на одній Notch. Однак, якщо певна клітина-попередник із розглядуваної сукупності з якихось, на цей момент не встановлених причин починає інтенсивніше, ніж оточуючі клітини, експресувати ліганди *Serrate2* і *Delta1* (і при цьому, можливо, починає диференціюватися у волоскову), її вплив на оточуючі клітини стає інтенсивнішим, що запускає їх розвиток у неволоскові, тобто підтримувальні клітини. Якщо такий шлях розвитку ще й супроводжуватиметься зменшенням експресії ними *Serrate2* і *Delta1* — це означатиме ослаблення їх репресивного впливу на клітину – порушницю рівноваги і сприятиме її диференціюванню у волоскову. Тобто, за наявності зворотніх зв'язків у цій молекулярно-генетичній системі [47], характер яких визначається впливом інших індукторів, уможливорюється механізм поглиблення диференціювання клітинних груп. Мабуть, існує значна кількість поки що недосліджених стосовно диференціювання волоскових клітин, локальних механізмів такої архітектури.

Прогенітори волоскових клітин експресують *Eya1*³⁷, *Sox2* і *Atoh1*; конституціювання фенотипу волоскових клітин здійснюється за участю факторів транскрипції *Pou4f3*³⁸ і *Gfi1*³⁹ та залежить від факторів транскрипції *Tbx1*, *Tbx2*, *Tbx3*, *Neurog1* і *Foxg1* [35]. Експресія генів *Tbx2*, *Srrm3*⁴⁰, *Srrm4* і *Fgf* важлива для диференціювання і підтримання життєздатності внутрішніх волоскових клітин, а експресія генів *Insm1*⁴¹, *Ikzf2*⁴² і *Fgf20* – для диференціювання зовнішніх волоскових клітин [35].

Утворення і розвиток нейронів спірального вузла, а також волоскових клітин диференційовано регулюється факторами

³³ jagged 1.

³⁴ cyclin dependent kinase inhibitor 1B.

³⁵ Hes [hairy and enhancer of split 1] related with YRPW [-tyrosine-arginine-proline-tryptophan-] motif protein 1.

³⁶ atonal bHLH transcription factor 1.

³⁷ EYA [eyes absent] transcriptional coactivator and phosphatase 1.

³⁸ POU [Pituitary-specific Pit-1, Octamer transcription factor proteins Oct-1 and Oct-2, Unc-86 transcription factor from *Caenorhabditis elegans*] domain, class 4, transcription factor 3.

³⁹ growth factor independent 1 transcriptional repressor.

⁴⁰ serine/arginine repetitive matrix 3.

⁴¹ insulinoma-associated protein 1.

⁴² Ikaros family zinc finger 2.

транскрипції класу bHLH⁴³ Neurog1, NeuroD1 і Atoh1, котрі опосередковують свої ефекти через уже згадувані фактори транскрипції Eya1/Six1, Sox2, Pax2, Gata3, Foxg1 і Lmx1a, Lmx1b, а також через рецепторну тирозин-кіназу Fgfr2b [48]. Попередники нейронів спірального вузла зосереджені у так званій пронеуросенсорній ділянці інвагінованої вушної плакоти – вушної чаші (англ. – *otic cup*) [49, с. 11]. На етапі незрілості майбутні нейрони спірального вузла відзначаються зменшенням експресії Ebf2⁴⁴, Nhlh1⁴⁵, Nhlh2, NeuroD1, NeuroD2 і збільшенням експресії Gata3, Zfhx2⁴⁶, Dpfl⁴⁷ [50]. Диференціювання у нейрони підтипу Ic (молекулярний підтип нейронів I типу) супроводжується експресією генів Tle2⁴⁸, Pou4f1, Rbfox3⁴⁹, Bhlhe22⁵⁰ і NeuroD1, тоді як диференціювання у всі інші підтипи нейронів спірального вузла – експресією генів Tshz2⁵¹, Grhl1⁵², Rxrg⁵³, Tle4 і Id1⁵⁴ [50]. Насправді, навіть відома зараз картина диференційної експресії регуляторів транскрипції під час розвитку різних підтипів нейронів спірального вузла складніша [50-52], а диференційовані підтипи нейронів спірального вузла мають специфічні патерни експресії великої кількості різних регуляторів транскрипції [50].

Особливості механічного впливу оточення волоскових клітин мають важливе значення для формування рисунку їх площинного аранжування [53], і цей фактор, поряд з опосередкованою засобами міжклітинної адгезії пластичністю геометрії і своєрідним переміщенням клітини, доповнюють і коригують описаний вище Notch-опосередкований механізм диференціювання – так що популяція внутрішніх волоскових клітин набуває строго одноланцюжкового розташування вздовж спірального органу [54, 55].

Крім того, у дозріванні спірального органу вкрай важливе формування асиметрії, так що ансамблі волосин спрямовані строго у певному напрямку у всіх волоскових клітин; виявляється, механізми розвитку такої асиметрії нетривіальні [56].

Синаптогенез у внутрішньому вусі

Синаптогенез у периферійній частині слухового аналізатора відбувається типовими механізмами, наприклад, з формуванням надлишкових первинних контактів між дендритними відростками нейронів спірального вузла і внутрішніми волосковими клітинами, з наступним відбором меншої кількості синапсів, які після молекулярного дозрівання і залишаються у зрілому віці [57]. У формуванні і дозріванні цих, стрічкових синапсів, крім електрофізіологічної активності самих клітин-учасниць, беруть участь різноманітні позаклітинні і внутрішньоклітинні фактори, наприклад – Ephrin-A5 та EphA4⁵⁵, Semaphorin 3F⁵⁶ та Nrp2⁵⁷, Wnt-9a, Vangl2⁵⁸, Frzd3⁵⁹, Celsr1⁶⁰, Rspo2⁶¹, Prox1⁶², каскад сигнальної трансдукції гормонів щитовидної залози, білки адгезії Nrcam⁶³, Nr65⁶⁴ і Shank1⁶⁵, а також основні білкові елементи стрічкових синапсів Ribeye і Bassoon та елемент глутаматергічних рецепторів GluN1⁶⁶ [57].

Формування тонотонії

Механізми формування тонотонічних градієнтів вздовж спірального органу і прилеглих структур майже невивчені; припускають важливу участь ретиноевої кислоти, факторів BMP7 і фоллістатину⁶⁷ [28]. Мабуть, градієнти складу і властивостей базильної мембрани спірального органу [27, 58], а також апарату іннервації волоскових

⁴³ basic helix-loop-helix.

⁴⁴ early B-cell factor 2.

⁴⁵ essential helix-loop-helix 1.

⁴⁶ zinc finger homeobox 2.

⁴⁷ double PHD [plant homeodomain] fingers 2.

⁴⁸ transducin like enhancer of split 2.

⁴⁹ RNA binding protein, fox-1 homolog 3.

⁵⁰ basic helix-loop-helix family member e22.

⁵¹ teashirt zinc finger homeobox 2.

⁵² grainyhead like transcription factor 1.

⁵³ retinoid X receptor gamma.

⁵⁴ inhibitor of DNA binding 1.

⁵⁵ ephrin type-A receptor 4.

⁵⁶ semaphorin 3F.

⁵⁷ neuropilin 2.

⁵⁸ VANGL [Van Gogh, Drosophila – like] planar cell polarity protein 2.

⁵⁹ frizzled 3.

⁶⁰ cadherin EGF [epidermal growth factor] LAG [laminin G] seven-pass G-type receptor 1.

⁶¹ R-spondin 2.

⁶² prospero homeobox 1.

⁶³ neuronal cell adhesion molecule.

⁶⁴ neuropilin 65.

⁶⁵ SH3 [SRC [sarcoma] homology 3] and multiple ankyrin repeat domains 1.

⁶⁶ glutamate NMDA receptor subunit zeta-1.

⁶⁷ follistatin.

клітин [27] значною мірою визначають тонотопічні особливості клітин спірального органу. Однак, ці тонотопічні особливості з великою ймовірністю самі формуються чи доналаштовуються у взаємодії з певною мірою позиційно диференційованими волосковими клітинами [14, 25]. У формуванні тонотопічної картини мабуть має значення навіть градієнт метаболізму глюкози вздовж тунелю завитки [59].

Теоретично, значний об'єм уточнення (тюнінгу) тонотопічної диференціації волоскових клітин, ймовірно, відбувається завдяки спонтанній активації так званих кальцієвих потенціалів дії, генерованих каналами $Ca_v1.3$ [60], однак, не менш важливе значення має акустична стимуляція і залежна від частоти пластичність усієї системи, котра починає розгортатися ще внутрішньоутробно [61] і продовжується після народження, значною мірою визначаючи молекулярний фенотип нейронів спірального вузла [51]. У всякому випадку, як уже повідомлялось, тонотопічна організація пронизує усі рівні слухового аналізатора [1, 25], розвиток яких, безперечно, взаємозалежний [14, 25].

Нарешті, важливо, що сама геометрія завитки є передумовою розподілу зон сприйняття різних тональностей [62], однак,

онтогенетичні механізми формування такої геометрії – здавалося б, найперше питання онтогенезу внутрішнього вуха – лише починають з'ясовуватися [63].

Висновок

Таким чином, на даний час накопичено багато інформації щодо молекулярно-генетичних засобів онтогенезу завитки і її вмісту. На жаль, наявні дані мають здебільшого констативно-описовий, а не інтерпретативний характер. Натомість, розуміння власне *механізмів* розвитку за такої кількості регуляторів, залучених до цього процесу, неможливе без системного підходу, з використанням, приміром, засобів топологічного мережевого аналізу. Такий інструментарій на даний час перебуває лише у процесі становлення, і враховуючи істотну роль у онтогенезі не лише «класичних» морфогенів і факторів транскрипції, а й елементів транскриптому, ліпідому, засобів механотрансдукції, електрохімічних та інших ще не досліджених способів міжклітинної комунікації – не варто сподіватися на швидку побудову вичерпної картини того, що відбувається під час розвитку завитки. Це означає, що біотичні засоби відновлення слуху матимуть ще доволі довгу історію успіху.

Література

1. Gage NM, Baars BJ, editors. Fundamentals of Cognitive Neuroscience. Second Edition. 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>.
2. Kandler K, editor. The Oxford Handbook of the Auditory Brainstem. Oxford University Press; 2018. Chapter 26, Kraus N, Nicol T. Brainstem Encoding of Speech and Music Sounds in Humans; p. 741-758. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780190849061.013.26>.
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. Zahara D, Dewi RD, Aboet A, Putranto FM, Lubis ND, Ashar T. Variations in Cochlear Size of Cochlear Implant Candidates. Int Arch Otorhinolaryngol. 2019 Apr;23(2):184-190. doi: 10.1055/s-0038-1661360.
5. Hrnčirik F, Roberts I, Sevgili I, Swords C, Bance M. Models of Cochlea Used in Cochlear Implant Research: A Review. Ann Biomed Eng. 2023 Jul; 51(7):1390-1407. doi: 10.1007/s10439-023-03192-3.
6. Spiegel JL, Polterauer D, Hempel JM, Canis M, Spiro JE, Müller J. Variation of the cochlear anatomy and cochlea duct length: analysis with a new tablet-based software. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 Apr;279(4):1851-1861. doi: 10.1007/s00405-021-06889-0.

7. Hatton IA, Galbraith ED, Merleau NSC, Miettinen TP, Smith BM, Shander JA. The human cell count and size distribution. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023 Sep 26;120(39):e2303077120. doi: 10.1073/pnas.2303077120.
8. 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.
9. 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.
10. Miller KK, Atkinson P, Mendoza KR, Ó Maoiléidigh D, Grillet N. Dimensions of a Living Cochlear Hair Bundle. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Nov 25;9:742529. doi: 10.3389/fcell.2021.742529.
11. Wright A. Scanning electron microscopy of the human cochlea--the organ of Corti. *Arch Otorhinolaryngol*. 1981;230(1):11-9. doi: 10.1007/BF00665375.
12. Ulehlová L, Voldrich L, Janisch R. Correlative study of sensory cell density and cochlear length in humans. *Hear Res*. 1987;28(2-3):149-51. doi: 10.1016/0378-5955(87)90045-1.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.semcdb.2016.09.017.
17. 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.
18. Souffri 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.
19. Li J. Liquid-liquid phase separation in hair cell stereocilia development and maintenance. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023 Feb 24;21:1738-1745. doi: 10.1016/j.csbj.2023.02.040.
20. Bazard P, Frisina RD, Acosta AA, Dasgupta S, Bauer MA, Zhu X, Ding B. Roles of Key Ion Channels and Transport Proteins in Age-Related Hearing Loss. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 7;22(11):6158. doi: 10.3390/ijms22116158.
21. Lipovsek M, Elgoyhen AB. The evolutionary tuning of hearing. *Trends Neurosci*. 2023 Feb;46(2):110-123. doi: 10.1016/j.tins.2022.12.002.
22. Effertz T, Moser T, Oliver D. Recent advances in cochlear hair cell nanophysiology: subcellular compartmentalization of electrical signaling in compact sensory cells. *Fac Rev*. 2020 Dec 21;9:24. doi: 10.12703/r/9-24.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Brownell WE, Bader CR, Bertrand D, de Ribaupierre Y. Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science*. 1985 Jan 11;227(4683):194-6. doi: 10.1126/science.3966153.
31. 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.
32. National Research Council (US) Committee on Disability Determination for Individuals with Hearing Impairments; Dobie RA, Van Hemel S, editors. *Hearing Loss: Determining Eligibility for Social Security Benefits*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. Chapter 2, Basics of Sound, the Ear, and Hearing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207834/>
33. Grocott T, Tambalo M, Streit A. The peripheral sensory nervous system in the vertebrate head: a

- gene regulatory perspective. *Dev Biol.* 2012 Oct 1;370(1):3-23. doi: 10.1016/j.ydbio.2012.06.028.
34. Ladher RK. Changing shape and shaping change: Inducing the inner ear. *Semin Cell Dev Biol.* 2017 May;65:39-46. doi: 10.1016/j.semdb.2016.10.006.
 35. Zine A, Fritzsche B. Early Steps towards Hearing: Placodes and Sensory Development. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 10;24(8):6994. doi: 10.3390/ijms24086994.
 36. Douceau S, Deutsch Guerrero T, Ferent J. Establishing Hedgehog Gradients during Neural Development. *Cells.* 2023 Jan 5;12(2):225. doi: 10.3390/cells12020225.
 37. Shin JO, Ankamreddy H, Jakka NM, Lee S, Kim UK, Bok J. Temporal and spatial expression patterns of Hedgehog receptors in the developing inner and middle ear. *Int J Dev Biol.* 2017;61(8-9):557-563. doi: 10.1387/ijdb.170155jb.
 38. Brown R, Groves AK. Hear, Hear for Notch: Control of Cell Fates in the Inner Ear by Notch Signaling. *Biomolecules.* 2020 Feb 28;10(3):370. doi: 10.3390/biom10030370.
 39. Zhou B, Lin W, Long Y, Yang Y, Zhang H, Wu K, Chu Q. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Mar 24;7(1):95. doi: 10.1038/s41392-022-00934-y.
 40. Stapornwongkul KS, Vincent JP. Generation of extracellular morphogen gradients: the case for diffusion. *Nat Rev Genet.* 2021 Jun;22(6):393-411. doi: 10.1038/s41576-021-00342-y.
 41. Simsek MF, Özbudak EM. Patterning principles of morphogen gradients. *Open Biol.* 2022 Oct;12(10):220224. doi: 10.1098/rsob.220224.
 42. Gude F, Froese J, Manikowski D, Di Iorio D, Grad JN, Wegner S, Hoffmann D, Kennedy M, Richter RP, Steffes G, Grobe K. Hedgehog is relayed through dynamic heparan sulfate interactions to shape its gradient. *Nat Commun.* 2023 Feb 10;14(1):758. doi: 10.1038/s41467-023-36450-y.
 43. Zhang Z, Zwick S, Loew E, Grimley JS, Ramathan S. Mouse embryo geometry drives formation of robust signaling gradients through receptor localization. *Nat Commun.* 2019 Oct 4;10(1):4516. doi: 10.1038/s41467-019-12533-7.
 44. Boocock D, Hino N, Ruzickova N, Hirashima T, Hannezo E. Theory of mechanochemical patterning and optimal migration in cell monolayers. *Nat. Phys.* 2021 Sep 28; 17, 267-74. doi: 10.1038/s41567-020-01037-7.
 45. Collinet C, Lecuit T. Programmed and self-organized flow of information during morphogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Apr;22(4):245-265. doi: 10.1038/s41580-020-00318-6.
 46. Thompson MJ, Young CA, Munnamalai V, Umulis DM. Early radial positional information in the cochlea is optimized by a precise linear BMP gradient and enhanced by SOX2. *Sci Rep.* 2023 May 26;13(1):8567. doi: 10.1038/s41598-023-34725-4.
 47. de Celis JF, Bray S. Feed-back mechanisms affecting Notch activation at the dorsoventral boundary in the *Drosophila* wing. *Development.* 1997 Sep; 124(17):3241-51. doi: 10.1242/dev.124.17.3241.
 48. Elliott KL, Pavlinkova G, Chizhikov VV, Yamoah EN, Fritzsche B. *Neurog1*, *Neurod1*, and *Atoh1* are essential for spiral ganglia, cochlear nuclei, and cochlear hair cell development. *Fac Rev.* 2021 May 11;10:47. doi: 10.12703/r/10-47.
 49. Dabdoub A, Fritzsche B, Popper A, Fay R, editors. *The Primary Auditory Neurons of the Mammalian Cochlea.* Springer, New York, NY; 2016. Goodrich LV. Early Development of the Spiral Ganglion, p. 11-48. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3031-9_2.
 50. Petitpré C, Faure L, Uhl P, Fontanet P, Filova I, Pavlinkova G, Adameyko I, Hadjab S, Lallemand F. Single-cell RNA-sequencing analysis of the developing mouse inner ear identifies molecular logic of auditory neuron diversification. *Nat Commun.* 2022 Jul 5;13(1):3878. doi: 10.1038/s41467-022-31580-1.
 51. Shrestha BR, Chia C, Wu L, Kujawa SG, Liberman MC, Goodrich LV. Sensory Neuron Diversity in the Inner Ear Is Shaped by Activity. *Cell.* 2018 Aug 23;174(5):1229-1246.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.007.
 52. Sanders TR, Kelley MW. Specification of neuronal subtypes in the spiral ganglion begins prior to birth in the mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Nov 29;119(48):e2203935119. doi: 10.1073/pnas.2203935119.
 53. Cohen R, Amir-Zilberstein L, Hersch M, Woland S, Loza O, Taiber S, Matsuzaki F, Bergmann S, Avraham KB, Sprinzak D. Mechanical forces drive ordered patterning of hair cells in the mammalian inner ear. *Nat Commun.* 2020 Oct 12; 11(1):5137. doi: 10.1038/s41467-020-18894-8.
 54. Cohen R, Taiber S, Loza O, Kasirer S, Woland S, Sprinzak D. Precise alternating cellular pattern in the inner ear by coordinated hopping intercalations and delaminations. *Sci Adv.* 2023 Feb 22; 9(8):eadd2157. doi: 10.1126/sciadv.add2157.
 55. Webber JL, García-Añoveros J. Precision patterning: How inner hair cells "hop" to it. *Sci Adv.* 2023;9(8):eadg8662. doi: 10.1126/sciadv.adg8662.
 56. Tarchini B. A Reversal in Hair Cell Orientation Organizes Both the Auditory and Vestibular Organs. *Front Neurosci.* 2021 Sep 27;15:695914. doi: 10.3389/fnins.2021.695914.
 57. Coate TM, Scott MK, Gurjar M. Current concepts in cochlear ribbon synapse formation. *Synapse.* 2019 May;73(5):e22087. doi: 10.1002/syn.22087.
 58. Tani T, Koike-Tani M, Tran MT, 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 Apr 7;11(1):7581. doi: 10.1038/s41598-021-87150-w.

59. O'Sullivan JDB, Blacker TS, Scott C, Chang W, Ahmed M, Yianni V, Mann ZF. Gradients of glucose metabolism regulate morphogen signalling required for specifying tonotopic organisation in the chicken cochlea. *Elife*. 2023 Aug 4;12:e86233. doi: 10.7554/eLife.86233.
60. Jeng JY, Ceriani F, Hendry A, Johnson SL, Yen P, Simmons DD, Kros CJ, Marcotti W. Hair cell maturation is differentially regulated along the tonotopic axis of the mammalian cochlea. *J Physiol*. 2020;598(1):151-170. doi: 10.1113/JP279012.
61. Lahav A, Skoe E. An acoustic gap between the NICU and womb: a potential risk for compromised neuroplasticity of the auditory system in preterm infants. *Front Neurosci*. 2014 Dec 5;8:381. doi: 10.3389/fnins.2014.00381.
62. 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.
63. Cohen R, Sprinzak D. Mechanical forces shaping the development of the inner ear. *Biophys J*. 2021; 120(19):4142-4148. doi: 10.1016/j.bpj.2021.06.036.

Надійшла до редакції 23.10.2023

© В.В. Медведєв, А.Л. Косаковський, 2023

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ОНТОГЕНЕЗУ ЗАВИТКИ: КОРОТКИЙ ОГЛЯД

¹Медведєв ВВ, ²Косаковський АЛ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

Email: vavo2010@gmail.com

А н о т а ц і я

Будова органу слуху дивує драматичним поєднанням простоти і ємкості, хвилює несподіваністю рішень і залишається у багатьох питаннях предметом активного наукового пошуку. Поза сумнівом, онтогенез такого вишуканого механізму непростий і на даний час накопичено товстий масив даних щодо молекулярної регуляції цього процесу. Технологічний інструментарій сьогочасної біомедичної науки дозволяє не лише вивчати, а й працювати на молекулярно-генетичному рівні і з окремими незрілими клітинами. Отже, оглянуті у цій статті дані мають, окрім очевидного фундаментального, ще й істотне прикладне значення, оскільки наближають вирішення основної проблеми аудіології – відсутність відновлення популяції слухових клітин-рецепторів, тобто, відновлення слуху.

Ключові слова: завитка, спіральний орган, волоскові клітини, спіральний ганглії, тонотопія, онтогенез внутрішнього вуха.

MOLECULAR MECHANISMS OF THE COCHLEA ONTOGENESIS: A BRIEF REVIEW

¹Medvediev VV, ²Kosakovskiy AL

¹Bogomolets National Medical University

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine

Email: vavo2010@gmail.com

A b s t r a c t

The structure of the hearing organ surprises with a dramatic combination of simplicity and capacity, excites with the unexpectedness of solutions and remains the subject of active scientific research in many issues. Undoubtedly, the ontogeny of such an exquisite mechanism is not simple, and currently a thick array of data on the molecular regulation of this process has been accumulated. The technological tools of modern biomedical science allow not only to study, but also to work at the molecular genetic level and with individual immature cells. Therefore, the data reviewed in this article have, in addition to the obvious fundamental, significant applied value, as they approach the solution of the main problem of audiology – the lack of restoration of the population of auditory receptor cells, that is, they allow solving the problem of hearing restoration.

Key words: cochlea, spiral organ, hair cells, spiral ganglion, tonotopy, inner ear ontogenesis.