

УДК 616.284-004-02-092

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-68-74>

Этиопатогенетические аспекты отосклероза

В. М. Свистушкин¹, Э. В. Синьков¹, И. В. Стожкова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, 119991 Россия

Etiopathogenetic aspects of otosclerosis

V. M. Svistushkin¹, E. V. Sin'kov¹, I. V. Stozhkova¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russia

Отосклероз выступает одной из распространенных причин прогрессирующего снижения слуха, в частности у лиц работоспособного возраста. Эффективность стапедальной хирургии во многом определяет интерес изучения проблемы и перспективы развития технологий, а именно совершенствование протезов, методик хирургии и ассистенции при проведении вмешательств. Стоит отметить, что основное внимание в научной литературе уделяется описанию клиники, диагностики отосклероза, а также методик проведения стапедопластики. Однако вопрос об этиологии и патогенезе данного заболевания остается актуальным и открытым для обсуждения, несмотря на множество отечественных и зарубежных работ в данной сфере. Появление новых методов исследования, в том числе молекулярно-генетических, способствовало переходу исследований на новый уровень и развитию целого ряда новых теорий. Современное понимание патогенеза отосклероза рассматривает данное заболевание как мультифакторное состояние, в котором принимают участие множество процессов, например генетические, гормональные, биохимические и иммунологические. Вероятно, что при дальнейшем изучении теории и гипотезы развития отосклероза найдут свое обоснование, что поможет ответить на множество вопросов. Цель данной статьи – провести анализ и систематизацию данных, касающихся различных теорий этиопатогенеза отосклеротического процесса, основываясь на изучении современной отечественной и зарубежной литературы.

Ключевые слова: отосклероз, этиопатогенез, генетический полиморфизм.

Для цитирования: Свистушкин В. М., Синьков Э. В., Стожкова И. В. Этиопатогенетические аспекты отосклероза. *Российская оториноларингология*. 2021;20(5):68–74. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-68-74>

Otosclerosis is one of the most common causes of progressive hearing loss, in particular in people of working age. The effectiveness of stapedial surgery largely determines the interest in studying the problems and prospects for the development of technologies, namely, the improvement of prostheses, surgical techniques, and assistance during interventions. It is worth noting that the main attention in the scientific literature is paid to the description of the clinic, the diagnosis of otosclerosis, as well as the methods of stapedoplasty. However, the question of the etiology and pathogenesis of this disease remains relevant and open for discussion, despite the many domestic and foreign works in this field. The emergence of new research methods, including molecular-genetic ones, contributed to the transition of research to a new level and the development of several new theories. Modern understanding of the pathogenesis of otosclerosis considers this disease as a multifactorial condition, in which many processes are involved, for example, genetic, hormonal, biochemical, and immunological. Likely, further study of the theory and hypothesis of the development of otosclerosis will find their justification, which will help answer many questions. The purpose of this article is to analyze and systematize data concerning various theories of the etiopathogenesis of the otosclerosis process, based on the study of modern domestic and foreign literature.

Keywords: otosclerosis, etiopathogenesis, genetic polymorphism.

For citation: Svistushkin V. M., Sin'kov E. V., Stozhkova I. V. Etiopathogenetic aspects of otosclerosis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2021;20(5):68-74. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-5-68-74>

Термин «отосклероз» впервые был введен А. Политцером в 1894 г. вместо существовавшего ранее термина «склероз» (А. Трельч, 1861). В целом заключения Политцера относительно сущности процесса, несмотря на несоответствие патогенетическим представлениям, остаются актуальными до настоящего момента.

Существуют различные теории развития отосклеротического процесса.

Генетические аспекты. Еще в 1922 г. W. Albrecht сделал вывод о наследовании в определенных семьях отосклероза как аутосомно-доминантного заболевания [1]. A. Morrison и S. Bunday (1970) при детальном генетическом исследовании семей с выявленным отосклерозом подтвердили аутосомно-доминантный тип наследования и определили уровень пенетрантности, равный 40%. [2]. При дальнейшем исследовании разными учеными определены уровни генетической предрасположенности около 50% и пенетрантности в пределах 25–50% [3, 4].

На данный момент известны 10 генов, связанных с развитием моногенно наследуемого, или семейного, отосклероза: OTSC1, OTSC2, OTSC3, OTSC4, OTSC5, OTSC6, OTSC7, OTSC8, OTSC9, OTSC10. Для всех представленных генов, кроме OTSC6 и OTSC9, определена локализация в хромосомах. Локусы генов OTSC6 и OTSC9 зарезервированы в HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC), однако точной информации о них на данный момент нет (табл. 1) [4–8].

Еще одним геном, связанным с развитием отосклероза, является RELN (reelin), расположенный в локусе 7q22.1. RELN участвует в синтезе белка рилин, который играет решающую роль в регуляции миграции нейронов и позициониро-

вании при развитии мозга, однако его функция в отношении ремоделирования костных очагов выяснена не до конца [9, 10].

И все же развитие моногенного отосклероза в семьях встречается относительно редко. В большинстве случаев заболевание протекает либо без четкого семейного фона, либо с небольшим числом затронутых членов семьи, что предполагает участие групп генетических факторов и факторов окружающей среды. Поэтому с генетической точки зрения правильнее рассматривать отосклероз как многофакторное заболевание.

Коллагеновые аспекты и аутоиммунный ответ. M. J. McKenna с соавт. в 1998 г. показали значительную связь между клиническим отосклерозом и геном коллагена типа I (COL1A1) с использованием трех различных полиморфных маркеров в гене [11]. Более поздние исследования по ассоциации COL1A1 и отосклероза продемонстрировали еще более значительную связь между клиническим отосклерозом (как семейным, так и спорадическим) и полиморфизмом сайта связывания Sp1 в первом интроне гена COL1A1 [12]. В 2007 г. W. Chen и соавт. также подтвердили корреляцию между экспрессией COL1A1 и отосклерозом [13]. В то же время H. P. Niedermeyer и соавт. провели иммуногистохимический анализ отосклеротических очагов и очагов несовершенного остеогенеза, который показал слабую корреляцию с экспрессией самого коллагена I типа. Такие результаты могут быть обусловлены наличием мутаций в гене COL1A1 [14].

Аутоиммунная теория, а именно выработка антител к коллагену II типа, была предложена в качестве возможного этиологического фактора развития отосклероза еще в 1984 г. [15]. Однако спустя несколько лет более позднее исследование не подтвердило аутореактивность коллагена II типа [16]. На данный момент внимание исследователей направлено на коллаген IV и V типов [15], однако крупных исследований в этом направлении не проводилось.

Семейство трансформирующих факторов роста – β. Трансформирующий фактор роста – β1 [transforming growth factor – β1 (TGF-β1)] играет важную роль в эмбриональном развитии и поддержании как хрящевой, так и костной ткани. В двух крупных независимых популяционных исследованиях TGF-β1 был связан с развитием отосклероза [17, 18]. На ассоциации с семейством TGF-β1 было отобрано 13 новых генов, участие которых возможно в развитии процесса. В дальнейшем был проведен тщательный анализ этих генов, касающийся метаболизма слуховой капсулы (чащеобразного хрящевого образования эмбриона, из которого развивается костный лабиринт внутреннего уха), участия в синдромальных или несиндромальных формах фиксации стремене-

Таблица 1
Локализация генов, связанных с развитием моногенного отосклероза

Table 1
Localization of genes associated with the development of monogenic otosclerosis

Ген	Локализация в хромосомах
OTSC1	15q25-q26
OTSC2	7q34-q36
OTSC3	6p22.3-p21.2
OTSC4	16q22-23.2
OTSC5	3q22.1-q24
OTSC6	Зарезервировано в HGNC
OTSC7	6q13-q16.1
OTSC8	9p13.1-q21.11
OTSC9	Зарезервировано в HGNC
OTSC10	1q41-q44

Таблица 2

Гены, предполагаемо участвующие в развитии отосклероза

Table 2

Genes putatively involved in the development of otosclerosis

Ген	Аббревиатура	Потенциальная роль в развитии процесса
Костный морфогенетический белок 2 (Bone morphogenetic protein 2)	BMP2	Участие в хондрогенезе слуховой капсулы и формировании кости
Костный морфогенетический белок 4 (Bone morphogenetic protein 4)	BMP4	Участие в хондрогенезе слуховой капсулы и формировании кости; участвует в генерации сенсорного эпителия внутреннего уха
Ноггин (Noggin)	NOG	Антагонист BMP2 и BMP4. Мутации гена приводят к синдромальной фиксации стремени
Факторы роста фибробластов 2 (Fibroblast growth factor 2)	FGF2	Участие в хондрогенезе слуховой капсулы. Синергическое взаимодействие с TGF- β 1 необходимо для индукции формирования слуховой капсулы
Остеопротегерин (Osteoprotegerin)	OPG; TNF α SF11b; TNFRSF11b	Первичный регулятор костного обмена. Ингибитор остеокластогенеза
Рецепторы ретиноевой кислоты- α (Retinoic acid receptor)	RARA	Решающая роль в начальной дифференциации производных отических плакод. Блокирование рецепторов приводит к снижению уровня TGF- β 1 и подавлению хондрогенеза
Отораплин (Otoraplin)	OTOR	Роль в инициации периотического мезенхимального хондрогенеза
Паратиреоидный гормон	PTH	Ключевой регулятор минерального обмена
Рецептор паратиреоидного гормона 1	PTH1	Пониженная экспрессия мРНК в отосклеротических очагах
Ген сульфатного транспортера	SLC26A2	Ген белка-переносчика сульфат-ионов. Обладает более высокой активностью в клетках стремени и наружного слухового канала у пациентов с отосклерозом. Встречается при различных видах остеохондродисплазий
POU-домен класса 3, транскрипционный фактор 4 (альтернативное название – нейро-специфичный гомеобокс)	POU3F4 (BRN4)	Мутации в этом гене вызывают кондуктивное снижение слуха из-за фиксации стремени и прогрессирующую сенсоневральную тугоухость. Белок, кодируемый данным геном, участвует в формировании паттерна нервной трубки в развивающемся эмбрионе
Мембранный кофакторный белок (Membrane co-factor protein)	CD46	Рецептор вируса кори
Белок сигнальных лимфоцитарных молекул активации	SLAMF1	Рецептор вируса кори

ни и других гипотез, связанных с развитием отосклероза (табл. 2) [8].

Ангиотензин II. Важным звеном в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) является переход ангиотензина I в ангиотензин II. Этот переход осуществляется под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который отщепляет две последние (С-концевые) аминокислоты. Таким образом, образуется активный октапептид – ангиотензин II.

Доказано, что ангиотензин II участвует в ключевых событиях воспаления и метаболизма костной ткани через различные факторы роста и цито-

кины [19, 20]. В исследованиях *in vitro* рецепторы ангиотензина II и мРНК ангиотензиногена были экспрессированы в культурах костных клеток, полученных из отосклеротических и контрольных клеток. Кроме того, *in vitro* ангиотензин II стимулировал выработку провоспалительного цитокина IL-6 и снижал активность щелочной фосфатазы в отосклеротических остеобластоподобных клеточных культурах. Эти эффекты, по-видимому, специфичны для отосклероза, поскольку они не наблюдались в контрольных клеточных культурах [21].

Группой французских исследователей были выявлены два генетических полиморфизма РААС

с более высокими плазматическими концентрациями ангиотензина II (AGT M235T и ACE I/D), что, в свою очередь, связали с относительным риском возникновения отосклероза в отдельно взятой французской популяции европейцев [21]. Однако повторное исследование, проведенное среди более многочисленной бельгийско-голландской популяции, не смогло повторить эти результаты [22].

Тем не менее вопрос об участии ангиотензина II в патофизиологии отосклероза остается мало изученным, поэтому необходимы дальнейшие исследования его роли в развитии данного процесса, что, возможно, в будущем будет способствовать развитию новых принципов лечения отосклероза.

Главный комплекс гистосовместимости. Главный комплекс гистосовместимости, представленный у человека системой лейкоцитарной антигенов (Human Leucocyte Antigen – HLA), также был исследован на связь с развитием отосклероза. В 90-х годах прошлого столетия активно велись исследования в данном направлении, но их результаты оказались противоречивыми [3, 23, 24]. Этот вопрос до сих пор является не до конца изученным и требует дальнейшего поиска.

Воспалительный процесс. Одним из направлений исследований этиопатогенеза отосклероза является определение возможного участия в процессе воспалительных и регуляторных цитокинов. Особое внимание ученых приковано к семейству факторов некроза опухоли (TNF).

Остеопротегерин (OPG) был выделен сразу двумя независимыми лабораториями и обозначался как фактор, ингибирующий остеокластогенез. Вскоре после этого был открыт его родственный лиганд (OPG-L) [25], а также фактор дифференцировки остеокластов (ODF) [26]. OPG является членом семейства TNF, продуцируется различными тканями и органами: сердечно-сосудистой системой (сердце, артерии, вены), легкими, печенью, почками, кишечником и костной тканью, а также кроветворной и иммунной системой. Рецепторы к OPG расположены на остеобластах, лимфоцитах и преостеокластах [27].

Рецептор-активатор ядерного фактора каппа-β (RANK) и RANK-лиганд (RANK-L) являются ключевыми факторами активации остеокластов. Белок RANK-L относится к суперсемейству TNF, locus которого локализован в 13q14 хромосоме человека, и продуцируется клетками остеобластической линии. Активация RANK-L происходит после связывания его с RANK, расположенным на преостеокластах. Белок RANK представляет собой рецептор семейства TNF, экспрессирующийся на остеокластах, активация которого стимулирует резорбирующую активность этих клеток [28–31].

Впервые цитокиновую систему RANKL/RANK/OPG выделили при изучении регуляции минерального обмена костной ткани, в частности при остеопорозе. Однако дальнейшее исследование отосклеротических очагов выявило участие системы RANKL/RANK/OPG в аномальном механизме минерального обмена у пациентов с отосклерозом.

Еще одним направлением в изучении роли семейства TNF в отосклеротическом процессе является влияние TNF-α. Исследование I. Sziklai с соавт. показало, что краткосрочное воздействие TNF-α не вызывает снижения слуха, но в то же время при продолжительном воздействии возможно развитие сенсоневральной тугоухости. В этом же исследовании авторы связывают повышенную продукцию TNF-α с очаговой резорбцией кости и предлагают рассматривать введение моноклональных антител против TNF-α как возможный вариант лечения кохлеарного отосклероза с сенсоневральной тугоухостью [32].

Вирус кори. За последние 20 лет многие авторы изучали потенциальную роль вируса кори в развитии отосклероза. В 1986 г. M. J. McKenna и соавт. впервые сообщили о наличии в остеобластоподобных клетках отосклеротических очагов структур, схожих с нуклеокапсидами вируса кори [33]. Стоит заметить, что учеными были выявлены данные изменения лишь у двух пациентов из четырех. Несмотря на единичные наблюдения, данное исследование стимулировало других ученых взглянуть на эту проблему под новым углом. Позже несколько исследователей поддержали эту гипотезу, основываясь на электронно-микроскопических наблюдениях, иммуногистологических исследованиях и обнаружении РНК вируса в отосклеротической ткани [34–37]. Также был обнаружен специфический IgG к вирусу кори в образцах перилимфы пациентов с отосклерозом [37]. Вирус кори демонстрирует определенный органоцитотропизм к слуховой капсуле, и только человек и приматы подвержены этому вирусу из-за структур клеточной поверхности, таких как рецепторы CD46 и CD150 [38].

В то же время ряд авторов, проведя схожие исследования, не смогли получить аналогичные результаты. A. B. Grayeli и др. пришли к выводу, что высокая частота острых инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса и вирусом кори, среди населения в целом, а также наличие этих вирусов в различных органах, включая внутреннее ухо, у нормальных людей ставит под сомнение возможную причинно-следственную связь развития отосклероза [39].

В 2007 г. W. Arnold и соавт. предположили снижение заболеваемости отосклерозом в связи с вакцинацией против кори в начале 1970-х годов [40]. Эпидемиологическое исследование

всех пациентов, госпитализированных с отосклерозом в Германии в период между 1993 и 2004 гг., продемонстрировало значительное снижение отосклероза среди населения, вакцинированного против вируса кори [41]. В то же время существует мнение, что оценивать корреляцию между вакцинацией против кори и развитием отосклероза слишком рано из-за недостаточного временного промежутка, прошедшего с момента начала активной вакцинации до настоящего времени [10].

Многие ученые сходятся во мнении, то вирус кори может быть пусковым фактором в воспалительных явлениях, которые происходят во время активной фазы. Однако точную роль данного вируса в патогенезе отосклероза еще предстоит проанализировать.

Гормональное влияние. Дефицит эстрогена считается одной из причин нарушения минерального обмена у женщин, в частности в период менопаузы. Наряду с менопаузой глобальные гормональные перестройки происходят в организме женщин во время беременности и родов. D. Menger и R. Tange (2003) напрямую связывают прогрессирование отосклеротического процесса с колебаниями половых гормонов [42]. Однако ретроспективный анализ групп женщин, имеющих и не имеющих детей (две группы по 47 человек), не показал достоверного различия в уровне снижения слуха [43]. Авторы учли в исследовании методологические ограничения, поэтому не делают окончательных выводов по данному вопросу. Вполне вероятно, что усиливающие эффекты эстрогена у пациентов с отосклерозом могут быть опосредованы специфическими профилями рецептора эстрогена в отосклеротических клетках, и поэтому регуляторные механизмы, связанные с профилем данного рецептора в ото-

склеротических клетках, требуют дальнейшего анализа.

Целый ряд научных работ посвящен роли метаболических нарушений в ходе изменения минерального обмена и прогрессировании отосклероза. Aurbach с соавт. (1992) обратили внимание на роль гормонов паращитовидных желез (паратиреоидный гормон, РТН), а именно РТН-опосредованное влияние остеобластов в процессе метаболизма костной ткани [10].

Оксидативный стресс. Оксидативный стресс и активные формы кислорода (АФК) активно связывают с развитием возрастного снижения слуха и медикаментозной ототоксичности. Доказано, что под действием АФК происходят нарушение процесса окислительного фосфорилирования и выработка сигнальных молекул для усиления продукции ангиотензина II [44]. Также АФК, а именно 4-гидроксиноненал (4-HNE), действует как регулятор выработки TGF- β [45, 46].

При отосклерозе АФК могут возникать в отосклеротических очагах и распространяться во внутреннее ухо, что приводит к повреждению улитки и сенсоневральной тугоухости [10].

Заключение

Изучение этиопатогенетических аспектов отосклероза по сей день не теряет своей актуальности. Внедрение молекулярно-генетических методов исследования способствовало переходу исследований на новый уровень и развитию целого ряда новых теорий. Однако ни одна из теорий не может полноценно объяснить процесс развития отосклероза, что дает почву для будущих крупномасштабных исследований в данной сфере.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Albrecht W. Über der vererbung der konstitutionell sporadischen taubstummheit der hereditären labyrinthschwerhörigkeit und der otosclerose. *Arch. Oh.r Nas. Kehlkopfheilk.* 110;1922:15-48.
2. Morrison A. W., Bunday S. E. The inheritance of otosclerosis. *J Laryngol Otol.* 1970 Sep;84(9):921-932.
3. Babcock T. A., Liu X. Z. Otosclerosis: From Genetics to Molecular Biology. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Apr; 51(2): 305-318. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.11.002>
4. Bel Hadji Ali I., Thys M., Beltaief N., Schrauwen I., Hilgert N., Vanderstraeten K., Dieltjens N., Mnif E., Hachicha S., Besbes G., Ben Arab S., Van Camp G. A new locus for otosclerosis, OTSC8, maps to the pericentromeric region of chromosome 9. *Hum Genet.* 2008 Apr;123(3):267-272. <https://doi.org/10.1007/s00439-008-0470-3>
5. Van Den Bogaert K. et al. Otosclerosis: A Genetically Heterogeneous Disease Involving at Least Three Different Genes. *Bone.* 2002 Apr; 30(4): 624-630. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(02\)00679-8](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(02)00679-8)
6. Brownstein Z., Goldfarb A., Levi H., Frydman M., Avraham K. B. Chromosomal mapping and phenotypic characterization of hereditary otosclerosis linked to the TSC4 locus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Apr; 132(4): 416-424. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.4.416>
7. Van Den Bogaert K., De Leenheer E. M., Chen W., Lee Y., Nürnberg P., Pennings R. J., Vanderstraeten K., Thys M., Cremers C. W., Smith R. J., Van Camp G. A fifth locus for otosclerosis, OTSC5, maps to chromosome 3q22-24. *J Med Genet.* 2004 Jun; 41(6): 450-453. <https://doi.org/10.1136/jmg.2004.018671>
8. Schrauwen I., Thys M., Vanderstraeten K., Fransens E., Dieltjens N., Huyghe J. R., Ealy M., Claustres M., Cremers C. R., Dhooge I., Declau F., Van de Heyning P., Vincent R., Somers T., Offeciers E., Smith R. J., Van Camp G. Association

- of bone morphogenetic proteins with otosclerosis. *J Bone Miner Res.* 2008 Apr; 23(4): 507-516. <https://doi.org/10.1359/jbmr.071112>
9. Schrauwen I., Ealy M., Fransen E., Vanderstraeten K., Thys M., Meyer N. C., Cosgarea M., Huber A., Mazzoli M., Pfister M., Smith R. J., Van Camp G. Genetic variants in the RELN gene are associated with otosclerosis in multiple European populations. *Hum Genet.* 2010 Feb; 127(2):155-162. <https://doi.org/10.1007/s00439-009-0754-2>
 10. Rudic M., Keogh I., Wagner R., Wilkinson E., Kiros N., Ferrary E., Sterkers O., Bozorg Grayeli A., Zarkovic K., Zarkovic N. The pathophysiology of otosclerosis: Review of current research. *Hear Res.* 2015 Dec;330(Pt A): 51-56. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.07.014>
 11. McKenna M. J., Nguyen-Huynh A. T., Kristiansen A. G. Association of COL1A1 and otosclerosis: evidence for a shared genetic etiology with mild osteogenesis imperfecta. *Am J Otol.* 1998 Sep;19(5):604-610.
 12. McKenna M. J., Nguyen-Huynh A. T., Kristiansen AG. Association of otosclerosis with Sp1 binding site polymorphism in COL1A1 gene: evidence for a shared genetic etiology with osteoporosis. *Otol Neurotol.* 2004 Jul; 25(4): 447-450. <https://doi.org/10.1097/00129492-200407000-00008>
 13. Chen W., Meyer N. C., McKenna M. J., Pfister M., McBride Jr. D. J., Fukushima K., Thys M., Camp G. V., Smith R. J., 2007. Single-nucleotide polymorphism of the COL1A1 regulatory regions are associated with otosclerosis. *Clin. Genet.* 71, 406-414. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2007.00794.x>
 14. Niedermeyer H. P., Becker E. T., Arnold W. Expression of collagens in the otosclerotic bone. *Adv Otorhinolaryngol.* 2007;65:45-49. <https://doi.org/10.1159/000098668>
 15. Yoo T. J. Etiopathogenesis of otosclerosis: a hypothesis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1984;93:28-33.
 16. Sorensen M. S., Nielsen L. P., Bretlau P., Jorgensen M. B., 1988. The role of type II collagen autoimmunity in otosclerosis revisited. *Acta. Otolaryngol.* 105, 242-247. <https://doi.org/10.3109/00016488809097004>
 17. Janssens K., ten Dijke P., Janssens S., Van Hul W. Transforming growth factor-beta1 to the bone. *Endocr Rev.* 2005 Oct; 26(6):743-774. <https://doi.org/10.1210/er.2004-0001>
 18. Thys M., Schrauwen I., Vanderstraeten K., Dieltjens N., Fransen E., Ealy M., Cremers C. W., van de Heyning P., Vincent R., Offeciers E., Smith R. H., van Camp G. Detection of rare nonsynonymous variants in TGFB1 in otosclerosis patients. *Ann Hum Genet.* 2009 Mar; 73(2):171-175. <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.2009.00505.x>
 19. Lamparter S., Kling L., Schrader M., Ziegler R., Pfeilschifter J. Effects of angiotensin II on bone cells in vitro. *J Cell Physiol.* 1998 Apr;175(1):89-98. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4652\(199804\)175:1<89::AID-JCP10>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4652(199804)175:1<89::AID-JCP10>3.0.CO;2-J)
 20. Asaba Y., Ito M., Fumoto T., Watanabe K., Fukuhara R., Takeshita S., Nimura Y., Ishida J., Fukamizu A., Ikeda K. Activation of renin-angiotensin system induces osteoporosis independently of hypertension. *J Bone Miner Res.* 2009 Feb; 24(2):241-250. <https://doi.org/10.1359/jbmr.081006>
 21. Imauchi Y., Jeunemaître X., Bousson M., Ferrary E., Sterkers O., Grayeli A. B. Relation between renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis: a genetic association and in vitro study. *Otol Neurotol.* 2008 Apr; 29(3): 295-301. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e318164d12c>
 22. Schrauwen I., Thys M., Vanderstraeten K., Fransen E., Ealy M., Cremers C. W., Dhooge I., Van de Heyning P., Offeciers E., Smith R. J., Van Camp G. No evidence for association between the renin-angiotensin-aldosterone system and otosclerosis in a large Belgian-Dutch population. *Otol Neurotol.* 2009. Dec; 30(8):1079-1083. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181ab3058>
 23. Nibu K., Okuno T., Nomura Y., Matsuki K., Juji T. HLA and otosclerosis. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho.* 1990 Apr;93(4): 606-610. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.93.606>
 24. Miyazawa T., Tago C., Ueda H., Niwa H., Yanagita N. HLA associations in otosclerosis in Japanese patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1996; 253(8): 501-503. <https://doi.org/10.1007/bf00179958>
 25. Lacey D. L., Dunstan C. R., Kelley M. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89(2):309-319. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80209-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80209-3)
 26. Yasuda H., Shima N., Nakagawa N. et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *PNAS USA.* 1998;95(7):3597-3602. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>
 27. Simonet W. S., Lacey D. L., Dunstan C. R. et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997;89(2):309-319. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80209-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80209-3)
 28. Kim H. R., Lee S. H., Kim H. Y. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford).* 2006 Oct;45(10):1197-1200. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel072>
 29. Anandarajah A. P. Role of RANKL in bone diseases Trends Endocrinol Metab. 2009 Mar; 20(2): 88-94. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.10.007>
 30. Kartsogiannis V., Zhou H., Horwood N. J. et al. Localization of RANKL mRNA and protein in skeletal and extraskeletal tissues. *Bone.* 1999 Nov; 25(5): 525-534. [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(99\)00214-8](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(99)00214-8)
 31. Schett G., Hayer S., Zwerina J. et al. Mechanisms of disease: the link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2005 Nov;1(1):47-54. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0036>
 32. Sziklai I., Batta T. J., Karosi T. Otosclerosis: an organespecific inflammatory disease with sensorineural hearing loss. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2009;266:1711-1718. <https://doi.org/10.1007/s00405-009-0967-y>
 33. McKenna M. J., Mills B. G., Galey F. R., Linthicum Jr. F. H. Filamentous structures morphologically similar to viral nucleocapsids in otosclerotic lesions in two patients. *Am. J. Otol.* 1986;7(1):25-28.
 34. Arnold W, Friedmann I: Presence of virus specific antigens (measles, rubella) around the active otosclerotic focus. *Arch Otorhinolaryngol.* 1987; 66: 167-171.

35. McKenna M. J., Mills B. G. Ultrastructural and immunohistochemical evidence of measles virus in active otosclerosis. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1990;70:30-139; discussion 139-40.
36. Niedermeyer H., Arnold W., Neubert W. J., Hofler H. Evidence of measles virus RNA in otosclerotic tissue. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1994 May-Jun; 56(3):130-132. <https://doi.org/10.1159/000276627>
37. Arnold W., Niedermeyer H. P., Lehn N., Neubert W., Hofler H. Measles virus in otosclerosis and the specific immune response of the inner ear. *Acta Otolaryngol.* 1996 Sep; 116(5):705-709. <https://doi.org/10.3109/00016489609137910>
38. Dörig R. E., Marcil A., Chopra A., Richardson C. D. The human CD46 molecule is a receptor for measles virus (Edmonston strain). *Cell.* 1993 Oct 22; 75(2):295-305. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)80071-1](https://doi.org/10.1016/0092-8674(93)80071-1)
39. Grayeli A. B., Palmer P., Tran Ba Huy P., Soudant J., Sterkers O., Lebon P., Ferrary E. No evidence of measles virus in stapes samples from patients with otosclerosis. *J Clin Microbiol.* 2000 Jul; 38(7): 2655-2660.
40. Arnold W. Some remarks on the histopathology of otosclerosis. *Adv Otorhinolaryngol.* 2007;65:25-30. <https://doi.org/10.1159/000098665>
41. Niedermeyer H. P., Arnold W. Otosclerosis and measles virus – association or causation? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70(1):63-69; discussion 69-70. <https://doi.org/10.1159/000111049>
42. Menger D. J., Tange R. A. The aetiology of otosclerosis: a review of the literature. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2003 Apr; 28(2):112-120. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2003.00675.x>
43. Lippy W. H., Berenholz L. P., Schuring A. G., Burkey J. M. Does pregnancy affect otosclerosis? *Laryngoscope.* 2005 Oct; 115(10): 1833-1836. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000187573.99335.85>
44. Kamogashira T., Fujimoto C., Yamasoba T. Reactive oxygen species, apoptosis and mitochondrial dysfunction in hearing loss. *Biomed Res Int.* 2015;2015:617207, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2015/617207>
45. Biasi F., Vizio B., Mascia C., Gaia E., Zarkovic N., Chiarpotto E., Leonarduzzi G., Poli G. c-Jun N-terminal kinase upregulation as a key event in the proapoptotic interaction between transforming growth factor-beta1 and 4-hydroxynonenal in colon mucosa. *Free Radic Biol Med.* 2006 Aug 1;41(3):443-454. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2006.04.005>
46. Negre-Salvayre A., Auge N., Ayala V., Basaga H., Boada J., Brenke R., Chapple S., Cohen G., Feher J., Grune T., Lengyel G., Mann G. E., Pamplona R., Poli G., Manuel Otin P., Riahi Y., Salvayre R., Saqsson S., Serrano J., Shamni O., Siems W., Richard R. C. M., Wiswedel I., Zarkovic K., Zarkovic N. 2010. Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic Res.* 2010 Oct; 44(10):1125-1171. <https://doi.org/10.3109/10715762.2010.498478>

Информация об авторах

Свистушкин Валерий Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (119435, Россия, Москва, Б. Пироговская ул., д. 6, стр. 1); e-mail: svvm3@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Синьков Эдуард Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры болезней уха, горла и носа, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (119435, Россия, Москва, Б. Пироговская ул., д. 6, стр. 1); e-mail: 1178461@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>

✉ **Стожкова Ирина Владимировна** – аспирант кафедры болезней уха, горла и носа, Институт клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (119435, Россия, Москва, Б. Пироговская ул., д. 6, стр. 1); e-mail: istozhkova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5158-8903>

Information about authors

Svistushkin Valerii M. – MD, Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (building 1, 6, B. Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435); e-mail: svvm3@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>

Eduard V. Sin'kov – MD Candidate, Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (building 1, 6, B. Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435); e-mail: 1178461@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4870-5977>

✉ **Irina V. Stozhkova** – Postgraduate student of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (building 1, 6, B. Pirogovskaya str., Moscow, Russia, 119435); e-mail: istozhkova@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5158-8903>