

ОБЗОРЫ

УДК 616.284-004-002.2-092

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-5-115-121>

Этиопатогенетические аспекты тимпаносклероза

И. М. Дьяков¹, И. И. Чернушевич², А. А. Валькова³, А. В. Мамедова⁴

^{1,2,3,4} Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи,
Санкт-Петербург, 190013, Российская Федерация

¹ ilya.dyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>

² igor1st@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-1446>

³ anastasi.valkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8792-9450>

⁴ aleksandramamedova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1595-1050>

Реферат. Тимпаносклероз — хроническое негнойное заболевание среднего уха, характеризующееся образованием в соединительнотканном слое слизистой оболочки среднего уха и/или барабанной перепонки специфических склеротических очагов, которые ограничивают подвижность барабанной перепонки и слуховых косточек, приводя к нарушению звукопроводения и развитию тугоухости. Несмотря на множество ранее проведенных морфологических, иммунологических, гистохимических и электронно-микроскопических исследований некоторые аспекты этиопатогенеза этого заболевания до сих пор не ясны. В данной статье представлен краткий литературный обзор отечественных и зарубежных источников, посвященных этиопатогенетическим аспектам тимпаносклероза. Внимание к этой теме обусловлено тем, что тимпаносклероз развивается лишь у части больных, страдающих хроническим гнойным отитом или адгезивным отитом. Поэтому в данном обзоре особый интерес был уделен работам, в которых изучали механизмы развития воспалительной реакции в среднем ухе, особенности кальциевого обмена и влияние остеотропных факторов, а также пытались найти общее в патогенезах тимпаносклероза и атеросклероза, развивающихся по сходному сценарию с участием пути Wnt. Дальнейшее изучение этиопатогенетических аспектов тимпаносклероза может способствовать разработке мер профилактики и дополнительных методов лечения этого заболевания.

Ключевые слова: тимпаносклероз, кальциевый обмен, остеотропные факторы, пути Wnt

Для цитирования: Дьяков И. М., Чернушевич И. И., Валькова А. А., Мамедова А. В. Этиопатогенетические аспекты тимпаносклероза. *Российская оториноларингология. 2025;24(5):115–121.* <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-5-115-121>

Etiopathogenetic aspects of tympanosclerosis

I. M. D'yakov¹, I. I. Chernushevich², A. A. Val'kova³, A. V. Mamedova⁴

^{1,2,3,4} Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russian Federation

¹ ilya.dyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>

² igor1st@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-1446>

³ anastasi.valkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8792-9450>

⁴ aleksandramamedova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1595-1050>

Abstract. Tympanosclerosis is a chronic non-purulent disease of the middle ear characterized by the formation of specific sclerotic foci in the connective tissue layer of the mucous membrane of the middle ear and/or eardrum, which limit the mobility of the eardrum and auditory ossicles, leading to impaired sound conduction and the development of hearing loss. Despite many previously conducted morphological, immunological, histochemical, and electron microscopic studies, some aspects of the etiopathogenesis of this disease are still unclear. This article presents a brief literature review of domestic and international sources devoted to the etiopathogenetic aspects of tympanosclerosis. Actuality of this topic is imposed by the fact that tympanosclerosis develops only in some patients suffering from chronic suppurative otitis or adhesive otitis. Therefore, in this review, special interest was paid to papers that described the mechanisms of development of the inflammatory reaction in the middle ear, the features of calcium metabolism, and the influence of osteotropic factors and that also tried to find common ground in the pathogenesis of tympanosclerosis and atherosclerosis developing according to a similar scenario with the participation of the Wnt-pathways. Further study of the etiopathogenetic aspects of tympanosclerosis may contribute to the development of preventive measures and additional methods of treatment of this disease.

Keywords: tympanosclerosis, calcium metabolism, osteotropic factors, Wnt-pathways

For citation: D'yakov I. M., Chernushevich I. I., Val'kova A. A., Mamedova A. V. Etiopathogenetic aspects of tympanosclerosis. *Russian Otorhinolaryngology*. 2025;24(5):13-27. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2025-5-13-27>

Тимпаносклероз — хроническое негнойное заболевание среднего уха, характеризующееся образованием в соединительнотканном слое слизистой оболочки среднего уха и/или барабанной перепонки специфических склеротических очагов, которые ограничивают подвижность барабанной перепонки и слуховых косточек, что приводит к нарушению звукопроводения и развитию тугоухости [1, 2].

Было доказано, что тимпаносклероз является неспецифическим заболеванием, поскольку инициирующим фактором его развития может быть острый воспалительный процесс в среднем ухе любой этиологии [1, 2]. Повреждающие агенты инициируют воспалительную реакцию путем активации системы комплемента, которая, в свою очередь, запускает выработку провоспалительных цитокинов и стимулирует миграцию в очаг повреждения нейтрофилов, макрофагов и других клеток, необходимых для осуществления защиты и последующей регенерации тканей. Считают, что развитие тимпаносклероза после воспалительного процесса в среднем ухе зависит, среди прочего, от соотношения воспалительных медиаторов, которое, в свою очередь, зависит от индивидуального иммунного ответа и определяется генетическим профилем [3].

Интересные данные, показывающие влияние выраженности и длительности воздействия повреждающего фактора на частоту развития тимпаносклероза, были получены в результате наблюдений за исходами лечения пациентов с секреторным отитом. Так, в исследованиях, где пациентам с двусторонним секреторным отитом с одной стороны устанавливали тимпановентиляционную трубку (ТВТ), а с другой — выполняли только миригнотомию, частота формирования характерных склеротических изменений барабанных перепонки была различной. На стороне, где было шунтирование, очаги тимпаносклероза выявили в 41–63% случаев, в то время как на стороне, где осуществляли миригнотомию без установки ТВТ — только в 10–15,2% [4, 5].

По мнению М. Tos с соавторами (1984), этот факт можно объяснить тем, что длительное нахождение ТВТ в барабанной перепонке ограничивает ее подвижность, которая является важным условием для предотвращения отложения солей кальция в зоне воспаления. Исследуя слизистую оболочку барабанной полости, М. Tos отметил, что склеротические изменения в ней, по крайней мере частично, являются результатом длительно текущего секреторного среднего отита, на что указывают такие факты, как несоответствие лока-

лизации тимпаносклеротических бляшек и места установки TBT, а также обратимость ранних стадий процесса в течение 1 года [6].

K. Magnuson и S. Hellström (1994) отметили, что в исследовании с моделированием острого среднего отита мирингосклероз не развивался в ушах с неповрежденной барабанной перепонкой, несмотря на интенсивную воспалительную реакцию в среднем ухе, подтвержденную гистологически [7].

Многими исследователями доказана взаимосвязь тимпаносклероза с высокими концентрациями свободных радикалов, индуцибельной синтетазы и оксида азота, вырабатываемых активированными макрофагами. T. Karlidag с соавторами (2004) выявили связь между развитием тимпаносклероза и снижением уровней клеточных антиоксидантов, таких как супероксиддисмутаза и каталаза [8]. В своем исследовании A. Akyigit (2016) подтвердил, что тимпаносклеротический процесс развивается лишь у тех пациентов с хроническим средним отитом, у которых имеются генетически детерминированные дефекты антиоксидантной системы [9].

Для подтверждения гипотезы о роли свободных радикалов в возникновении тимпаносклероза были проведены исследования на животных с применением антиоксидантных препаратов. Было доказано, что использование N-ацетилцистеина у крыс в экспериментах с перфорацией барабанной перепонки снижает частоту возникновения мирингосклероза [10]. Аналогичные данные были получены в другом подобном исследовании при использовании аскорбиновой кислоты [11]. R. Dündar с соавторами (2014) доказали, что применение N-ацетилцистеина и аскорбиновой кислоты при экспериментальном моделировании перфоративного отита у животных снижает уровни воспалительных цитокинов, а также уменьшает клеточную инфильтрацию макрофагами и фибробластами [12]. J. J. Song и др. (2007) в своем исследовании показали способность фенилэтилового эфира кофейной кислоты, также являющегося антиоксидантом, снижать частоту возникновения мирингосклероза у крыс [13].

Обсуждается роль макрофагов в патогенезе тимпаносклероза, так как их число увеличивается в очаге воспаления. Известно, что эти клетки вырабатывают свободные кислородные радикалы, а также секретируют некоторые цитокины, способствующие привлечению и пролиферации моноцитов и поддержанию хронического воспаления в среднем ухе [14, 15]. Помимо этого, макрофаги поглощают и накапливают частицы фосфата кальция в целях элиминации, которые образуются в очаге воспаления в результате гибели клеток [16]. Было показано, что в случаях выраженного или длительно персистирующего воспаления способность макрофагов выводить кальций из

очага может быть недостаточной. В результате формируются кальцифицированные микросферы (калькулоферы или матричные везикулы), содержащие фосфат кальция, которые составляют микроскопические субъединицы склеротических бляшек [17]. Таким образом, тимпаносклероз может быть результатом дисбаланса между накоплением кальция в очаге воспаления и его удалением макрофагами. Косвенно, это предположение подтверждается тем фактом, что в экспериментальных условиях при достаточном количестве макрофагов наблюдали менее обширные проявления мирингосклероза [18]. Этим же объясняется менее выраженный склеротический процесс в месте миринготомии [17].

Известно, что кальций является важным участником процессов высвобождения факторов роста, миграции и пролиферации клеток, секреции коллагена, а также необходимым компонентом образования склеротических бляшек [19]. В исследовании на крысах было выявлено, что частота развития тимпаносклероза в условиях гиперкальциемии составила 25 против 16,7% в контрольной группе [20].

Исследования последних лет были направлены на выявление роли остеотропных факторов в формировании тимпаносклероза, а также других заболеваний с патологической кальцификацией, например атеросклероза. Наиболее известными и изученными остеотропными факторами являются остеопонтин, остеопротегерин, остеонектин, склеростин и некоторые другие [21].

По мнению различных авторов, накопление кальция в макрофагах является пусковым фактором экспрессии остеопонтина, который, как известно, участвует в кальцификации нормальной костной ткани и в эктопической кальцификации [22]. Макрофаги, экспрессирующие мРНК остеопонтина, были обнаружены в гиалинизированных тканях с макроскопической кальцификацией и в фиброзных тканях с микроскопической кальцификацией [16]. У больных хроническим отитом с тимпаносклерозом остеопонтин был обнаружен в местах патологической кальцификации. Предполагают, что именно этот агент может выступать в качестве общего регулятора отложения фосфата кальция в среднем ухе [22].

Ингибитор костной резорбции остеопротегерин, который вырабатывается остеобластами и/или стромальными клетками, регулирует обновление костной ткани путем ингибирования дифференциации и слияния клеток-предшественников остеокластов, а также стимулирования апоптоза зрелых остеокластов [16]. Этот фактор способствует формированию кости, являясь функциональным антагонистом рецепторного активатора ядерного фактора каппа В [RANKL (от англ. receptor activator of nuclear factor kappa-B

ligand)) — мембранный белок, цитокин семейства факторов некроза опухоли), стимулирующего активность остеокластов и тем самым резорбцию костной ткани. Считают, что соотношение остеопротегерина и RANKL определяет направление метаболизма костной ткани [23]. Известно, что уровень остеопротегерина в улитке изначально высок, и этим частично объясняют чрезвычайно медленный метаболизм костной ткани лабиринта [24]. Было показано, что при тимпаносклерозе происходит увеличение экспрессии остеопротегерина в слизистой оболочке среднего уха, а также наблюдается увеличение соотношения остеопротегерина и RANKL [25]. Согласно полученным данным повышение уровня остеопротегерина в смывах со слизистой оболочки среднего уха при тимпаносклерозе можно расценивать как компенсаторную реакцию на усиленную костную резорбцию [26].

Еще одним белком, предположительно участвующим в формировании тимпаносклеротических очагов, является остеоонектин. Он представляет собой кальций-связывающий внеклеточный матричный гликопротеин, регулирующий сборку костного матрикса, а также взаимодействие клеток с внеклеточной средой во время развития кости [21]. Кроме того, остеоонектин регулирует уровень различных белков из группы факторов роста, например трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [21]. ТФР- β является основным регулятором воспалительных реакций, а именно контролирует инициацию и регрессию воспаления, хемотаксис и активность воспалительных клеток (макрофагов и гранулоцитов), влияет на процессы заживления в среднем ухе и считается причиной развития тимпаносклероза. Также он играет роль в регуляции сборки внеклеточного матрикса соединительной ткани, в том числе костной, и оказывает влияние на дифференцировку остеобластов. ТФР- β стимулирует выработку фибронектина и коллагена, повышает интеграцию этих элементов во внеклеточное вещество, что способствует изменению архитектоники стромы соединительной ткани [28]. ТФР- β при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом подавляет костную резорбцию путем активации остеопротегерина (у пациентов с холестеатомой, кариозным, грануляционным и/или полипозным процессами) или подавления остеоопонтина (при хроническом среднем отите без патологических изменений в полостях среднего уха) [26].

Есть данные, указывающие на уменьшение частоты возникновения тимпаносклероза у крыс и морских свинок при совместном использовании каптоприла и лозартана, поскольку ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II уменьшают экспрессию белков из семейства ТФР- β [29]. На дифференциацию и активацию остеобластов

ТФР- β оказывает влияние через свою подгруппу костных морфогенетических белков (BMP — bone morphogenetic proteins) [30]. Так, в эксперименте X. Liu (2009) экспрессия BMP была значительно повышена в случаях с тимпаносклерозом по сравнению со случаями хронического среднего отита без тимпаносклероза [31].

Таким образом, при длительно текущем хроническом воспалении в среднем ухе формируются условия, где, с одной стороны, накапливается кальций, а с другой стороны вырабатываются факторы, способствующие остеогенезу. На микроскопическом уровне эта среда напоминает область формирования костной ткани, где запускаются процессы превращения мезенхимальных клеток в костеобразующие, а кальцификатов — в подобие минерализованного костного матрикса [32, 33].

В последние годы активно изучаются молекулярные механизмы взаимодействия между клетками, в частности сигнальный путь Wnt. Считают, что он играет значимую роль в формировании органов во время эмбрионального развития, в клеточной пролиферации, миграции и дифференцировке, в том числе в развитии костей и костной массы, и связан со многими заболеваниями. Известно, что Wnt-каскад разветвляется на 3 основных пути передачи сигнала: канонический или Wnt/ β -катениновый путь, неканонический планарный путь клеточной полярности и Ca^{2+} -зависимый путь [34]. Активация Ca^{2+} -зависимого пути приводит к усилению транскрипции генов, участвующих в остеогенезе [35].

Еще одним регулирующим фактором является склеростин (секретируемый гликопротеин), который вырабатывается остеокитами [36, 37]. Повышение его активности связывают с нарушением метаболизма костной ткани и развитием таких заболеваний, как ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, атеросклероз и хроническая почечная недостаточность [38, 39]. В исследовании Y. Huang (2021) была выявлена повышенная экспрессия склеростина в группе с кальцификатами в барабанной перепонке [40]. Предполагают, что это связано с участием склеростина в фосфорилировании ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinase — одна из составляющих сигнального пути митоген-активируемых протеинкиназ, которые регулируют пролиферацию, экспрессию генов, митоз, дифференцировку и апоптоз клеток) и с направлением синтеза белков сигнального пути по Wnt3a (группа белков сигнального пути Wnt, синтезируемых именно у человека), который активирует гены, ответственные за раннюю и позднюю стадии остеогенеза [41].

Существует мнение, что тимпаносклероз и атеросклероз имеют общие гистопатологические и патофизиологические элементы, хотя и проявляются в разных органах [42, 43]. Сходство харак-

теризуется увеличением коллагеновых волокон в собственной пластинке как слизистой оболочки среднего уха, так и во внутренней эластической мембране артерий и наличием кальцинированных участков, которые также возникают из кальцифицируемых пузырьков. Атеросклероз также протекает по сценарию хронического воспаления, где задействуются пути Wnt, накапливается кальций и наблюдаются явления оссификации под действием тех же факторов, которые регулируют процессы при тимпаносклерозе [44]. Поскольку для обоих этих заболеваний характерно наличие факторов риска, которые, тем не менее, не являются гарантией развития патологического процесса, существует мнение, что индивидуальный характер тканевой реакции зависит от генетических факторов [3].

Еще одно направление исследований посвящено поиску возможного инфекционного возбудителя тимпаносклероза. Его взаимосвязь со специфическими возбудителями, такими как *M. Tuberculosis*, *Tr. Pallidum* и прочими, отрицается. Предпринимались также попытки найти взаимосвязь тимпаносклероза с *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae*, однако в смывах из барабанной полости у пациентов с тимпаносклерозом данные инфекционные агенты не были обнаружены [45].

Заключение

Несмотря на множество ранее проведенных морфологических, иммунологических, гистохимических и электронно-микроскопических исследований, этиопатогенетические аспекты тимпаносклероза до конца не ясны.

Можно с уверенностью говорить о том, что тимпаносклероз является неспецифическим заболеванием, а инициирующим фактором его развития может быть острый воспалительный процесс в среднем ухе любой этиологии. Но, в то время как механизм формирования характерных склеротических очагов и стадийность процесса изучены и описаны, до сих пор не ясно, почему у одних пациентов клинически значимые очаги тимпаносклероза формируются уже в детском возрасте после единичного эпизода воспалительного заболевания среднего уха, а у других пациентов, страдающих хроническим отитом, не выявляют никаких проявлений тимпаносклероза даже в зрелом возрасте.

Поэтому в целях разработки мер профилактики и дополнительных методов лечения тимпаносклероза необходимо дальнейшее изучение генетических факторов, механизмов кальциевого обмена и других этиопатогенетических аспектов этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Forséni M., Bagger-Sjöbäck D., Hultcrantz M. A study of inflammatory mediators in the human tympanosclerotic middle ear. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001; 127(5):559-564. <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.559>
2. Гусева А. Л. Этиологические и патогенетические аспекты хронического гнойного среднего отита и его комплексная терапия: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007. 27 с.
Guseva A. L. Etiological and pathogenetic aspects of chronic purulent otitis media and its complex therapy: Abstract of Cand. Sci. (Medicine) Dissertation. Moscow, 2007. 27 p. (In Russ.)
3. Forséni M, Eriksson A, Bagger-Sjöbäck D, Nilsson J, Hultcrantz M. Development of tympanosclerosis: can predicting factors be identified? *Am J Otol.* 1997;18(3):298-303. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-72962-6_5
4. Skinner DW, Lesser THJ, Richards SH. A 15-years follow-up of a controlled trial of the use of grommets in glue ear. *Clin. Otolaryngol.* 1988;13(5):341-346. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1988.tb00763>
5. Tos M, Stangerup SE. Hearing loss in tympanosclerosis caused by grommets. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989; 115(8):931-935. <https://doi.org/10.1001/archotol.1989.01860320041015>
6. Tos M, Stangerup SE, Holm-Jensen S, Sørensen CH. Spontaneous course of secretory otitis and changes of the eardrum. *Arch Otolaryngol.* 1984;110(5):2819. <https://doi.org/10.1001/archotol.1984.00800310005002>
7. Magnuson K, Hellström S. Early structural changes in the rat tympanic membrane during pneumococcal otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1994;251:393-398. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00181964>
8. Karlidağ T, İlhan N, Kaygusuz I, Keleş E, Yalçın S. Comparison of free radicals and antioxidant enzymes in chronic otitis media with and without tympanosclerosis. *Laryngoscope.* 2004;114(1):85-89. <https://doi.org/10.1097/00005537-200401000-00014>
9. Akyigit A, Yalcin Ş, Etem EÖ, Kaygusuz I, Karlidağ T, Keles E. Genetic polymorphisms affecting antioxidant enzymes are present in tympanosclerosis patients. *J Laryngol Otol.* 2016;130(10):928-933. <https://doi.org/10.1017/S0022215116008732>
10. Ozcan C, Polat G, Görür K, Talas DU, Bağdatoğlu O, Cinel I. The effect of local administration of N-acetylcysteine in perforated rat tympanic membrane: an experimental study in myringosclerosis. *Pharmacol Res.* 2002;45(1):5-9. <https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0906>
11. Spratley JE, Hellström SO, Mattsson CK, Pais-Clemente M. Topical ascorbic acid reduces myringosclerosis in perforated tympanic membranes. A study in the rat. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001; 110(6):585-591. <https://doi.org/10.1177/000348940111000615>
12. Dündar R, İnan S, Muluk NB, Cingi C, İlknur AE, Katılmış H. Inhibitory effect of N-acetyl cysteine and ascorbic acid on the development of myringosclerosis: an experimental study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(7):1019-1025. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.029>

13. Song JJ, Kwon SK, Cho CG, Park SW. The effect of caffeic acid phenethyl ester on the prevention of experimentally induced myringosclerosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(8):1287-1291. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2007.05.003>
14. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115-126. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>
15. Oh DY, Olefsky JM. Medicine. Wnt fans the flames in obesity. *Science.* 2010;329(5990):397-368. <https://doi.org/10.1126/science.1193404>
16. Raustyte G, Cayé-Thomasen P, Hermansson A, Andersen H, Thomsen J. Calcium deposition and expression of bone modelling markers in the tympanic membrane following acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2006;70(3):529-539. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2005.07.022>
17. Tos M. Pathogenesis of tympanosclerosis, in: Tos M. (Ed.), *Surgical Solutions to Conductive Hearing Loss*, Thieme Verlag, Stuttgart, Germany, 2000, pp. 4-7.
18. Mattsson C, Magnuson K, Hellstrom S. Myringotomy: a prerequisite for the development of myringosclerosis? *Laryngoscope.* 1998;108:102-106. <https://doi.org/10.1097/00005537-199801000-00019>
19. Forséni Flodin M, Hultcrantz M. Possible inflammatory mediators in tympanosclerosis development. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2002;63(2):149-154. https://www.researchgate.net/publication/11410870_Possible_inflammatory_mediators_in_tympanosclerosis_development
20. De Carvalho Leal M, Ferreira Bento R, da Silva Caldas Neto S, Caldas N, Alves Peixoto C, Delgado Lessa FJ. Influence of hypercalcemia in the formation of tympanosclerosis in rats. *Otol Neurotol.* 2006;27(1):27-32. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000187049.66168.04>
21. Bradshaw AD, Sage EH. SPARC, a matricellular protein that functions in cellular differentiation and tissue response to injury. *J Clin Invest.* 2001;107(9):1049-1054. doi: 10.1172/JCI12939.
22. Makiishi-Shimobayashi C., Tsujimura T., Iwasaki T., Kakihana M., Shimano K., Terada N. Localization of osteopontin at calcification sites of cholesteatoma: possible role as a regulator of deposition of calcium phosphate in the middle ear. *Auris Nasus Larynx.* 2004;31(1): 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2003.11.010>
23. Huang HM, Wu PN, Cui Y, Ge RM, Zhang L. Expression of OPG and RANKL in a rat model of tympanosclerosis. *Chin J Otolaryngol.* 2013;2:302-305. https://www.researchgate.net/publication/319349418_Expression_of_OPG_RANKL_in_the_rat_dental_pulp_tissue_of_periodontitis_combined_with_vascular_calcification_and_its_clinical_significance
24. Zehnder AF, Kristiansen AG, Adams JC, Merchant SN, McKenna MJ. Osteoprotegerin in the inner ear may inhibit bone remodeling in the otic capsule. *Laryngoscope.* 2005;115(1):172-177. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000150702.28451.35>
25. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):139-46. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2008.03.018>
26. Миниакметова Р. Р., Симбирцев А. С., Аникин И. А., Тырнова Е. В., Начаров П. В. Остеотропные цитокины при хроническом среднем отите с тимпаносклерозом. *Российская оториноларингология.* 2010;2(45):56-63. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14568267>
Miniakhmetova R. R., Simbirtsev A. S., Anikin I. A., Tyrnova E. V., Nacharov P. V. Osteotropic cytokines in chronic otitis media with tympanosclerosis. *Russian Otolaryngology.* 2010;2(45):56-63. (In Russ.) <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=14568267>
27. Sweetwyne MT, Brekken RA, Workman G, Bradshaw AD, Carbon J, Siadak AW. Functional analysis of the matricellular protein SPARC with novel monoclonal antibodies. *J Histochem Cytochem.* 2004;52(6):723-733. <https://doi.org/10.1369/jhc.3A6153.2004>
28. Qiu J, Wang Y, Guo W, Xu L, Mou Y, Cui L. Role of TGF- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in the pathogenesis of tympanosclerosis. *Exp Ther Med.* 2021; 1(1):6. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9438>
29. Yan W, Li J, Chai R, Guo W, Xu L, Han Y. Combining use of captopril and losartan attenuates the progress of *Streptococcus pneumoniae*-induced tympanosclerosis through the suppression of TGF- β 1 expression. *PLoS One.* 2014; 9(10): e11620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.011620>
30. Katagiri T, Watabe T. Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(6):a021899. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021899>
31. Liu X, Li Y, Zheng Y, Zhang Z. Expression and localization of macrophages and BMP2 in mucosa of tympanosclerosis. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2009;23(7):298-301.
32. Liu TM, Lee EH. Transcriptional regulatory cascades in Runx2-dependent bone development. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013;19(3):254-263. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0527>
33. Tompkins KA. Wnt proteins in mineralized tissue development and homeostasis. *Connect Tissue Res.* 2011;52(6):448-58. <https://doi.org/10.3109/03008207.2011.616610>
34. Mill C, George SJ. Wnt signalling in smooth muscle cells and its role in cardiovascular disorders. *Cardiovasc Res.* 2012; 95(2):233-240. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvs141>
35. Albanese I, Khan K, Barratt B, Al-Kindi H, Schwertani A. Atherosclerotic Calcification: Wnt Is the Hint. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(4):e007356. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007356>
36. Kramer I, Loots GG, Studer A, Keller H, Kneissel M. Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):178-189. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090730>
37. Moester MJ, Papapoulos SE, Löwik CW, van Bezooijen RL. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(2):99-107. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9372-1>
38. Shi J, Ying H, Du J, Shen B. Serum Sclerostin Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2017;(2):9295313. <https://doi.org/10.1155/2017/9295313>

39. Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, Schneider R, Dohmen G, Autschbach R. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study. *J Heart Valve Dis.* 2013;22(3):317-325. https://www.researchgate.net/publication/258037010_Sclerostin_as_a_potential_novel_biomarker_for_aortic_valve_calcification_an_in-vivo_and_ex-vivo_study
40. Huang Y, Wang X, Wu F, Lu Y, Liang G, Liu A. The Possible Role of Sclerostin in the Pathogenesis of Tympanosclerosis. *Audiol Neurotol.* 2021;26(2):102-110. <https://doi.org/10.1159/000508692>
41. Sebastian A, Hum NR, Muruges DK, Hatsell S, Economides AN, Loots GG. Wnt co-receptors Lrp5 and Lrp6 differentially mediate Wnt3a signaling in osteoblasts. *PLoS One.* 2017;12(11):e0188264. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188264>
42. Pirodda A, Ferri GG, Bruzzi C, Marini M, Faggioli G. Possible relationship between tympanosclerosis and atherosclerosis. *Acta Otolaryngol.* 2004;124(5):574-576. <https://doi.org/10.1080/00016480310014822>
43. Koç A, Üneri C. Ultrastructural comparison between tympanosclerosis and atherosclerosis. *Türk Otolarengoloji Arşivi.* 2005;43(3):137-144. https://www.researchgate.net/publication/242721649_Ultrastructural_Comparison_Between_Tympanosclerosis_and_Atherosclerosis
44. Jenny NS, Tracy RP, Ogg MS, Luong le A, Kuller LH, Arnold AM. In the elderly, interleukin-6 plasma levels and the -174G>C polymorphism are associated with the development of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(12):2066-2071. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000040224.49362.60>
45. Dinç AE, Cömert F, Damar M, Şevik Eliçora S, Erdem D, Işık H. Role of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori in the development of tympanosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(4):889-892. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3645-2>

Вклад авторов

Сбор материала, написание статьи — И. М. Дьяков
 Написание статьи, редактирование — И. И. Чернушевич
 Сбор материала, редактирование — А. А. Валькова, А. В. Мамедова

Contribution of authors

Collecting material, writing the article — I. M. D'yakov
 Article writing, editing — I. I. Chernushevich
 Collection of material, editing — A. A. Val'kova, A. V. Mamedova

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах

Дьяков Илья Михайлович — врач-оториноларинголог, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); ilya.dyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>

Чернушевич Игорь Иванович — доктор медицинских наук, доцент, врач-оториноларинголог, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии наружного, среднего и внутреннего уха, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); igorist@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-1446>

Валькова Анастасия Александровна — врач-оториноларинголог, аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); anastasi.valkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8792-9450>

Мамедова Александра Валерьевна — клинический ординатор 1-го года обучения, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); aleksandramamedova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1595-1050>

Information about authors

Ilya M. D'yakov — Otorhinolaryngologist, Junior Researcher of the Research Department of Pathology of External, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); ilya.dyakov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2700-5544>

Igor' I. Chernushevich — Doctor of Sciences (Med.), Otorhinolaryngologist, Associate Professor, Senior Researcher of the Research Department of Pathology of External, Middle and Inner Ear, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); igorist@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1808-1446>

Anastasiya A. Val'kova — Otorhinolaryngologist, Postgraduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); anastasi.valkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-8792-9450>

Aleksandra V. Mamedova — Resident of the 1st Year of Study, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 190013); aleksandramamedova@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0000-1595-1050>

Поступила / Received 27.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2025

Принята в печать / Accepted 02.09.2025