



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

9 (83) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Б.Б. ХАСАНОВ
Д.А. ХАСАНОВА
Б.З. ХАМДАМОВ
Э.Б. ХАККУЛОВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (84)

2025

октябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616.284-004-02-092

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОТОСКЛЕРОЗА ПРИ УЧАСТИИ ГЕНА TGFB1

Хушвакова Нилуфар Журакулова, <https://orcid.org/0009-0000-6717-2067>
Хамракулова Наргиза Орзуевна, <https://orcid.org/0009-0000-5783-3570>
Махмудова Саодат Курбонбековна, <https://orcid.org/0000-0003-4073-1898>
Хакимов Низомиддин Кошкарлович, nizomiddinxakimov21@gmail.com

Самаркандский государственный медицинский университет Узбекистан, г.Самарканд ул.Амира
Темура, Тел: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ Резюме

Отосклероз является одной из наиболее распространённых причин прогрессирующей тугоухости, характеризующейся нарушением ремоделирования костной ткани в области капсулы лабиринта. Современные исследования указывают на значительную роль генетических факторов в патогенезе заболевания. Особое внимание уделяется гену TGFB1, который регулирует процессы костного ремоделирования, остеогенеза и фиброза. Полиморфизмы TGFB1 ассоциированы с повышенным риском развития отосклероза, что подтверждается данными популяционных исследований. Анализ молекулярно-генетических особенностей данного гена позволяет глубже понять механизмы формирования патологических очагов и открывает перспективы для разработки персонализированных диагностических и терапевтических подходов. Обзор современных данных о роли TGFB1 в патогенезе отосклероза подчеркивает важность генетического подхода в изучении данного заболевания.

Ключевые слова: отосклероз, генетика, TGFB1, костное ремоделирование, полиморфизм, тугоухость.

GENETIC ASPECTS OF OTOSCLEROSIS INVOLVING THE TGFB1 GENE

Khushvakova Nilyufar Jurakulovna, <https://orcid.org/0009-0000-6717-2067>
Khamrakulova Nargiza Orzuevna, <https://orcid.org/0009-0000-5783-3570>
Makhmudova Saodat Kurbonbekovna, <https://orcid.org/0000-0003-4073-1898>
Khakimov Nizomiddin Koshkarovich, nizomiddinxakimov21@gmail.com

Samarkand State Medical University Uzbekistan, Samarkand, st. Amir Temur,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ Resume

Otosclerosis is one of the most common causes of progressive hearing loss, characterized by impaired bone remodeling in the otic capsule. Recent studies highlight the significant role of genetic factors in the pathogenesis of the disease. Particular attention is given to the TGFB1 gene, which regulates bone remodeling, osteogenesis, and fibrosis. Polymorphisms of TGFB1 have been associated with an increased risk of otosclerosis, as confirmed by population-based studies. Molecular and genetic analysis of this gene provides deeper insights into the mechanisms of pathological lesion formation and opens prospects for the development of personalized diagnostic and therapeutic approaches. A review of current data on the role of TGFB1 in the pathogenesis of otosclerosis emphasizes the importance of a genetic perspective in studying this condition.

Key words: otosclerosis, genetics, TGFB1, bone remodeling, polymorphism, hearing loss.

ОТОСКЛЕРОЗДА TGFB1 ГЕНИ ИШТИРОКИНИНГ ГЕНЕТИК АСОСЛАРИ

Xushvakova Nilyufar Jurakulovna, <https://orcid.org/0009-0000-6717-2067>
Xamrakulova Nargiza Orzuevna, <https://orcid.org/0009-0000-5783-3570>
Maxmudova Saodat Kurbonbekovna, <https://orcid.org/0000-0003-4073-1898>
Xakimov Nizomiddin Koshkarovich, nizomiddinxakimov21@gmail.com

Samarqand davlat tibbiyot universiteti O'zbekiston, Samarqand, st. Amir Temur,
Tel: +99818 66 2330841 E-mail: sammi@sammi.uz

✓ **Резюме**

*Отосклероз эшитиш қобилиятининг прогрессив йўқолишига олиб келувчи энг кўп учрайдиган сабаблардан бири бўлиб, лабиринт капсуласида суяк тўқимасининг ремоделланиши бузилиши билан характерланади. Замонавий тадқиқотлар ушбу касаллик патогенезида генетик омилларнинг катта аҳамиятга эга эканлигини кўрсатмоқда. Хусусан, суяк ремоделланиши, остеогенез ва фиброз жараёнларини бошқарувчи *TGFBI* генига алоҳида эътибор қаратилмоқда. *TGFBI* генининг полиморфизмлари отосклероз ривожланиш хавфини ошириши тўғрисида турли популяцияларда ўтказилган тадқиқотлар билан тасдиқланган. Ушбу генининг молекуляр-генетик хусусиятларини таҳлил қилиш патологик ўчоқлар шаклланиш механизмларини чуқурроқ англаш имконини бериб, индивидуал диагностика ва терапевтик усуллари ривожлантириш истиқболларини очиб беради. *TGFBI*нинг отосклероз патогенезидаги роли ҳақидаги замонавий маълумотлар генетик ёндашувнинг аҳамиятини таъкидлайди.*

*Калит сўзлар: отосклероз, генетика, *TGFBI*, суяк ремоделланиши, полиморфизм, эшитиш йўқолиши.*

Актуальность

Отосклероз является одним из наиболее значимых заболеваний среднего уха, приводящих к развитию прогрессирующей тугоухости. Заболевание характеризуется патологическим ремоделированием костной ткани капсулы лабиринта, что приводит к формированию склеротических очагов и нарушению подвижности слуховых косточек. В результате развивается кондуктивная или смешанная форма тугоухости, которая без своевременного лечения может существенно снижать качество жизни пациента.

Актуальность изучения отосклероза определяется его распространённостью и социальной значимостью. По данным эпидемиологических исследований, заболевание встречается примерно у 0,3–0,4% населения, при этом у женщин оно диагностируется чаще, чем у мужчин. Первые клинические проявления обычно формируются в возрасте от 20 до 40 лет, то есть в период наибольшей профессиональной и социальной активности. Это делает отосклероз не только медицинской, но и социально-экономической проблемой [2,6].

Современные представления о патогенезе заболевания включают как внешние, так и внутренние факторы, однако ключевая роль отводится генетической предрасположенности. Известно, что у пациентов с семейными формами отосклероза заболевание развивается значительно раньше, чем при спорадических случаях, что указывает на наследственный характер патологии. В последние годы проведён ряд молекулярно-генетических исследований, позволивших выявить гены-кандидаты, вовлечённые в процессы костного ремоделирования.

Особое внимание уделяется гену *TGFBI*, который играет важную роль в регуляции остеогенеза, фиброза и ремоделирования костной ткани. Полиморфизмы данного гена ассоциированы с повышенным риском формирования патологических изменений в капсуле лабиринта. Изучение молекулярных механизмов, связанных с *TGFBI*, открывает новые возможности для понимания патогенеза отосклероза и разработки персонализированных подходов к его диагностике и лечению [5,9].

Материалы и методы. Отосклероз представляет собой хроническое заболевание костной капсулы лабиринта, характеризующееся патологическим ремоделированием костной ткани с формированием очагов остеоспонгиоза и последующим развитием склероза [6]. Морфологической основой процесса является нарушение равновесия между костной резорбцией и новообразованием кости, что приводит к появлению участков незрелой губчатой ткани в области овального окна и стремени. В начальной стадии заболевания в зоне патологического очага наблюдается усиленная остеокластическая активность, сопровождающаяся резорбцией зрелой костной ткани. Эти участки постепенно замещаются незрелой спонгиозной костью с выраженной васкуляризацией. Данный этап описывается как стадия «активного отосклероза». В дальнейшем формируется более плотная и слабо васкуляризированная ткань, что соответствует стадии склероза. Наиболее характерной локализацией очагов является передняя часть овального окна и область основания стремени, что объясняет клиническое развитие кондуктивной тугоухости (табл.1) [3,5]. Ведущим

симптомом является прогрессирующее снижение слуха, которое первоначально имеет кондуктивный характер вследствие фиксации стремени, а затем может приобретать смешанный компонент при вовлечении улитковых структур. Заболевание, как правило, двустороннее, но степень выраженности изменений в каждом ухе может различаться. Более чем у половины пациентов отмечается тиннитус различной интенсивности. Вестибулярные расстройства (головокружение, неустойчивость) встречаются реже и не являются ведущими симптомами. Заболевание развивается постепенно, чаще всего манифестирует в возрасте от 20 до 40 лет и имеет склонность к неуклонной прогрессии. В отсутствие лечения отосклероз приводит к выраженной тугоухости, существенно снижающей качество жизни и социальную адаптацию пациентов [1,4].

Таблица 1. Морфологические стадии отосклероза и их клинические проявления

Стадия	Морфологическая характеристика	Клинические проявления
Активная (остеоспонгиозная)	<ul style="list-style-type: none"> - Усиленная остеокластическая резорбция зрелой костной ткани. - Формирование очагов незрелой губчатой кости. - Выраженная васкуляризация поражённых участков. 	<ul style="list-style-type: none"> - Первые симптомы снижения слуха (кондуктивная тугоухость). - Шум в ушах (тиннитус). - Редко – лёгкие вестибулярные расстройства.
Переходная	<ul style="list-style-type: none"> - Сочетание активных зон резорбции и участков ремоделированной кости. - Уменьшение васкуляризации. - Частичное уплотнение ткани. 	<ul style="list-style-type: none"> - Прогессирующее снижение слуха. - Усиление тиннитуса. - Начальные признаки смешанной тугоухости при вовлечении улитки.
Склеротическая	<ul style="list-style-type: none"> - Преобладание плотной, слабо васкуляризированной костной ткани. - Очаги отосклероза в области овального окна и основания стремени. 	<ul style="list-style-type: none"> - Выраженная тугоухость (кондуктивная или смешанная). - Стойкий тиннитус. - Возможное значительное ограничение слухового восприятия.

Отосклероз представляет собой хроническое заболевание костной капсулы лабиринта, характеризующееся нарушением процессов костного ремоделирования и формированием очагов патологического остеогенеза. Этиологические факторы данного состояния долгое время оставались предметом дискуссий, что обусловило формирование различных концепций его происхождения.

Классические представления основывались на гипотезах о роли инфекционно-воспалительных и иммунных механизмов. В частности, обсуждалось участие вируса кори, выявленного в костных очагах при морфологическом и молекулярном анализе. Ряд исследований указывал на наличие хронического воспалительного ответа и аутоиммунных процессов, способных инициировать патологическую перестройку костной ткани в области лабиринтной капсулы. Эти наблюдения легли в основу представлений о вторичном характере костных изменений, возникающих на фоне экзогенных воздействий.

Современные взгляды рассматривают отосклероз как заболевание мультифакторной природы, в основе которого лежит сложное взаимодействие генетических, эпигенетических и внешнесредовых факторов. Установлено, что ключевую роль играет дисбаланс в регуляции процессов костного ремоделирования, включающий нарушение соотношения активности остеобластов и остеокластов. Особое значение придается молекулярным сигналам, регулирующим костное образование, среди которых выделяется трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), а также другие медиаторы межклеточного взаимодействия.

Наследуемость заболевания подтверждается как клиническими наблюдениями, так и молекулярно-генетическими исследованиями. Семейные формы отосклероза описаны в многочисленных популяциях, что указывает на наличие наследственной предрасположенности. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью, что

объясняет вариабельность клинических проявлений и различную степень тяжести заболевания даже внутри одной семьи [15,18].

Современные представления о патогенезе отосклероза подтверждают ведущую роль наследственных факторов в развитии заболевания. Накопленные клинические и молекулярно-генетические данные свидетельствуют о том, что отосклероз имеет полигенную природу, а его формирование связано с комбинацией генетической предрасположенности и влияния внешних факторов. Среди наиболее изученных генов-кандидатов выделяются *COL1A1*, *RELN*, *BMP2*, *ACTA2*, *FGF2* и ряд других. Их функциональная активность ассоциирована с регуляцией костного метаболизма, межклеточного взаимодействия и дифференцировки клеток костной ткани. Так, *COL1A1*, кодирующий коллаген I типа, играет ключевую роль в формировании костного матрикса, и его полиморфизмы были связаны с повышенным риском нарушений ремоделирования. Ген *RELN* регулирует миграцию клеток и межклеточную сигнализацию, что потенциально отражается на патологической перестройке костной капсулы лабиринта. *BMP2*, относящийся к семейству костных морфогенетических белков, участвует в дифференцировке остеобластов и модулирует баланс между остеогенезом и резорбцией [10,14,19].

Ассоциативные исследования позволили выявить связь между определёнными локусами и развитием отосклероза. Обнаружены регионы, содержащие потенциальные гены-кандидаты, вовлечённые в регуляцию костного метаболизма и иммунного ответа. В ряде популяционных исследований показано, что наличие определённых аллелей повышает риск формирования очагов патологического остеогенеза. Вместе с тем, результаты остаются вариабельными в зависимости от этнической принадлежности исследуемых групп, что указывает на сложность и неоднородность генетической основы заболевания.

Среди множества генов-кандидатов наибольший интерес вызывает *TGFBI*, кодирующий трансформирующий фактор роста $\beta 1$. Этот цитокин выступает универсальным регулятором процессов костного ремоделирования, влияя на пролиферацию и дифференцировку остеобластов и остеокластов. Полиморфизмы гена *TGFBI* (например, C-509T и Leu10Pro) ассоциированы с изменением уровня экспрессии белка, что приводит к нарушению регуляции костного метаболизма в области лабиринтной капсулы. Клинические исследования подтверждают, что носительство определённых вариантов гена может повышать риск развития отосклероза и определять индивидуальные особенности клинического течения заболевания [7].

Ген *TGFBI* локализуется на длинном плече 19-й хромосомы (19q13.2) и кодирует одноимённый цитокин, относящийся к семейству трансформирующих факторов роста β . Синтезируемый белок первоначально образуется в виде неактивного предшественника, который после процессинга секретируется в составе латентного комплекса. Активация TGF- $\beta 1$ происходит под действием протеолитических ферментов и приводит к высвобождению функциональной формы, способной связываться со специфическими рецепторами клеточной поверхности. Этот процесс запускает внутриклеточные сигнальные каскады, в частности пути Smad-зависимой и Smad-независимой регуляции, которые обеспечивают широкий спектр биологических эффектов.

Физиологическая роль TGF- $\beta 1$ многогранна, и особое значение она имеет в регуляции костного метаболизма и иммунного гомеостаза. Одним из ключевых направлений его действия является регуляция дифференцировки остеобластов и остеокластов. На ранних этапах развития остеобластов TGF- $\beta 1$ стимулирует их пролиферацию и синтетическую активность, однако на поздних стадиях способен ингибировать дифференцировку и минерализацию костного матрикса. Такой дуализм действия обеспечивает поддержание динамического равновесия между созидательными и резорбтивными процессами. Кроме того, TGF- $\beta 1$ косвенно влияет на остеокластогенез за счёт модуляции экспрессии сигнальных молекул остеобластами, тем самым опосредованно регулируя процессы костной резорбции.

Не менее важной функцией TGF- $\beta 1$ является контроль межклеточного взаимодействия в костной ткани. Он регулирует синтез и организацию компонентов внеклеточного матрикса, включая коллагены, протеогликаны и адгезивные гликопротеины, что обеспечивает оптимальные условия для структурной стабильности костной ткани. Также данный цитокин

влияет на адгезивные свойства клеток, их миграцию и механизмы межклеточной коммуникации, играя тем самым ключевую роль в процессах ремоделирования.

Третьим важным направлением его активности выступает участие в иммунной регуляции. TGF- β 1 выполняет функции иммуносупрессивного медиатора: он подавляет избыточную активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, способствует развитию регуляторных Т-клеток и поддержанию иммунологической толерантности. Эти механизмы позволяют ограничивать чрезмерный воспалительный ответ, защищая ткани от аутоиммунного повреждения [11,14].

Таким образом, *TGFB1* представляет собой универсальный ген-регулятор, продукт которого интегрирует костный и иммунный метаболизм. Его физиологическая активность обеспечивает тонкий баланс между образованием костной ткани и контролем воспалительных процессов. Нарушения в экспрессии или функциональной активности TGF- β 1 могут приводить к дестабилизации этих механизмов и становиться пусковым фактором развития патологических состояний, включая отосклероз.

За последние два десятилетия было проведено множество целевых ассоциативных исследований и секвенирующих обследований, направленных на оценку вклада полиморфизмов и редких вариантов гена *TGFB1* в предрасположенность к отосклерозу. В целом совокупность публикаций демонстрирует устойчивый, но неоднородный сигнал: в ряде популяций наблюдается статистически значимая ассоциация между некоторыми функциональными вариантами *TGFB1* и развитием отосклероза, тогда как в других когортах подобной связи не выявлено [17].

В европейских и смешанных популяциях несколько исследований и мета-анализов указывали на ассоциацию общих полиморфизмов (включая варианты в промоторной области и кодирующие замены, такие как описанные Leu10Pro и T263I), причём носительство определённых аллелей коррелировало с повышенным уровнем экспрессии TGF- β 1 или с изменениями секреции белка, что рассматривалось как механизм, способствующий патологическому остеогенезу в отике. В частности, крупные ассоциативные исследования и повторные анализы подтвердили участие локусов, включающих *TGFB1*, среди прочих кандидатов, обнаруженных при геном-широких скринингах. Вместе с тем на уровне отдельных популяционных исследований наблюдалась значительная вариативность: некоторые европейские выборки показали сильную ассоциацию, тогда как другие (например, исследования в польской когорте) не подтвердили этих результатов, что подчёркивает межпопуляционную гетерогенность и возможное влияние локальной генетической структуры.

В азиатских популяциях данные также неоднозначны. В ряде работ были выявлены как подтверждающие ассоциации редкие функциональные варианты и некоторые общие SNP, так и отрицательные результаты: в отдельных исследованиях зависимость между классическими «риск-аллелями» *TGFB1* и отосклерозом отсутствовала или была слабой, что может отражать различия в частотах аллелей, эффект-размерах или наличии других локальных модифицирующих факторов. Анализы семейных когор и отдельные описания де-ново-мутаций указывают на то, что в отдельных семьях или этнических группах редкие, возможно высокоэффективные варианты *TGFB1* могут играть заметную роль [16].

Смешанные популяции и большие многоцентровые исследования, включая недавние геном-широкие скрининги и анализы биобанков, подтвердили, что *TGFB1* входит в перечень перспективных кандидатов и сигнальных путей, связанных с регуляцией костного ремоделирования при отосклерозе, но при этом подчеркнули, что для устойчивого доказательства необходимы репликации и функциональные исследования. Крупный GWAS с анализом данных из популяционных биобанков выделял несколько локусов, релевантных для заболевания, и отмечал, что потеря функции *TGFB1* встречается крайне редко, что делает интерпретацию эффектов общих и редких вариантов задачей для последующих функциональных работ.

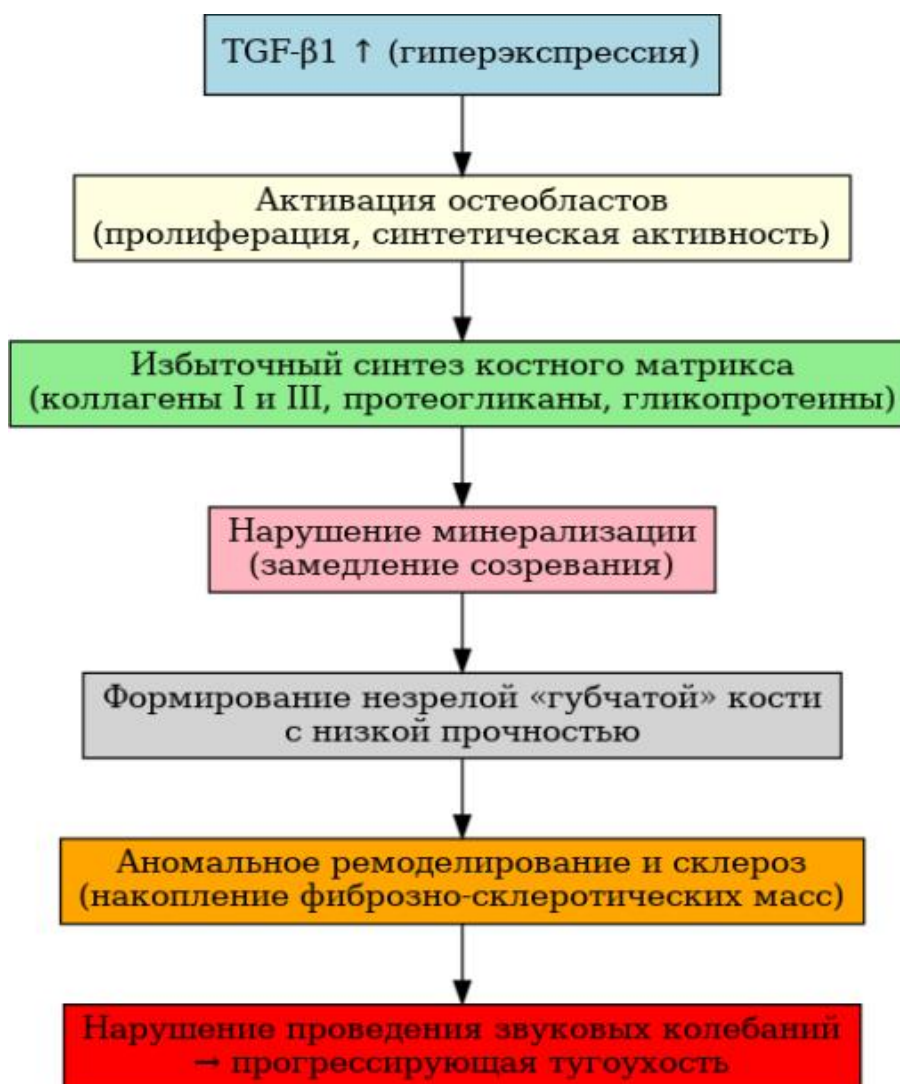
Если сравнивать частоты «риск-аллелей» у больных и у контрольных групп, общая картина следующая: в когортах, где ассоциация была зарегистрирована, наблюдается статистически значимое повышение доли носителей соответствующих аллелей среди пациентов по сравнению с контролями; однако величина этого различия варьирует и часто является умеренной (малый—умеренный OR), что согласуется с многофакторной природой заболевания. В ряде исследований сообщалось также о наличии редких нонсенс- или миссенс-вариант, выявленных только у пациентов и отсутствующих в контролях, что указывает на возможный вклад редких, высокоэффективных мутаций в отдельных семейных случаях. Одновременно в некоторых популяциях частоты аллелей у больных и контролей статистически не отличались, что

подчёркивает необходимость учитывать этнический фон и тщательно подбирать матчи по популяционной структуре при case-control анализах [16].

Совокупность популяционных и ассоциативных данных указывает на значимую, но неполную и популяционно-специфичную роль *TGFBI* в развитии отосклероза: ген может вносить вклад как через общие полиморфизмы, модифицирующие уровень экспрессии и секрецию цитокина, так и через редкие функциональные варианты, присутствующие в отдельных семьях или этнических группах. Для окончательного уточнения вклада необходимы крупные этнически стратифицированные мета-анализы, глубокое секвенирование в расширенных когортах и функциональные исследования, направленные на верификацию биологического эффекта конкретных вариантов.

Многочисленные исследования указывают на то, что TGF- β 1 способен модулировать ангиогенез в очаге отосклеротических изменений. На ранних стадиях заболевания отмечается повышенная васкуляризация костной ткани вблизи очага, что связано с активацией эндотелиальных клеток и экспрессией факторов роста сосудов, индуцируемых TGF- β 1. Усиленный ангиогенез обеспечивает доставку клеточных элементов и медиаторов, но одновременно создаёт условия для нестабильности матрикса и патологической перестройки костной ткани. При прогрессировании процесса наблюдается дисбаланс между проангиогенными и антиангиогенными сигналами, что способствует формированию склеротических очагов с низкой васкуляризацией. Таким образом, TGF- β 1 участвует в фазово-зависимой регуляции сосудистого компонента — от гиперваскуляризации к сосудистой редукции [12,13].

Рис. 1. Избыточная экспрессия TGF- β 1 при отосклерозе



В норме TGF- β 1 обеспечивает динамическое равновесие между процессами костеобразования и резорбции, стимулируя пролиферацию остеобластов на ранних стадиях их дифференцировки и регулируя экспрессию компонентов внеклеточного матрикса. Однако при нарушении регуляции и хронически повышенной продукции этого фактора запускается каскад процессов, приводящий к патологическому склерозированию.

Во-первых, избыточный уровень TGF- β 1 стимулирует гиперпродукцию коллагена I и III типов, протеогликанов и гликопротеинов, что приводит к накоплению плотного костного матрикса в области очага. Такая ткань отличается низкой механической устойчивостью и нарушенной архитектурой. Во-вторых, TGF- β 1 ингибирует полноценную минерализацию вновь синтезированного матрикса, вследствие чего формируется незрелая, “губчатая” кость с нарушенной структурной организацией. Это создаёт основу для неравномерного ремоделирования и ослабляет упругие свойства капсулы лабиринта. В-третьих, повышенная экспрессия TGF- β 1 способствует дисбалансу взаимодействия остеобластов и остеокластов: чрезмерный синтез матрикса сочетается с замедленной его утилизацией. В результате в очаге отосклероза накапливаются фиброзно-склеротические массы, нарушающие нормальное проведение звуковых колебаний. (Рис.1) [8,20].

Изучение генетических аспектов отосклероза, в частности роли гена TGFB1, имеет важное клиническое значение, поскольку открывает новые возможности для диагностики и терапии данного заболевания. Одним из перспективных направлений является внедрение генетического тестирования, позволяющего использовать полиморфизмы TGFB1 в качестве маркеров предрасположенности к отосклерозу. Это может способствовать ранней стратификации риска среди пациентов с семейной отягощённостью, а также выбору более индивидуализированных подходов к наблюдению и лечению.

Не менее значимым направлением представляется разработка таргетных терапевтических стратегий, основанных на модуляции сигнальных путей TGF- β 1. Потенциальное использование ингибиторов или модуляторов данного цитокина может позволить скорректировать патологический дисбаланс между синтезом и резорбцией костного матрикса, что, в свою очередь, откроет новые горизонты в лечении отосклероза и профилактике прогрессирования тугоухости.

Вместе с тем, для окончательного определения патогенетической роли TGFB1 необходимы масштабные мультицентровые генетические исследования, охватывающие различные этнические группы и популяции. Это позволит не только уточнить значимость отдельных полиморфизмов, но и выявить возможные взаимодействия между генетическими и средовыми факторами.

Интеграция генетических данных в клиническую практику, а также развитие направленных терапевтических подходов, могут существенно изменить парадигму ведения пациентов с отосклерозом, обеспечивая переход от симптоматического лечения к патогенетически обоснованной терапии.

Заключение

Современные данные свидетельствуют о том, что отосклероз представляет собой мультифакторное заболевание, в патогенезе которого ключевую роль играют наследственные механизмы. Особое значение придаётся гену TGFB1, регулирующему процессы костного ремоделирования и иммунного ответа. Избыточная экспрессия его продукта приводит к дисбалансу между синтезом и минерализацией костного матрикса, что формирует морфологическую основу патологических изменений в области капсулы лабиринта.

Результаты популяционных и ассоциативных исследований демонстрируют значимые различия в частоте носительства определённых аллелей TGFB1 у пациентов с отосклерозом по сравнению с контрольными группами, что подтверждает его роль в предрасположенности к заболеванию.

Клиническая значимость генетических исследований заключается в возможности разработки тестов предрасположенности и внедрения таргетных терапевтических стратегий, направленных на модуляцию активности TGF- β 1. Вместе с тем, окончательное подтверждение

патогенетической роли TGFB1 требует проведения масштабных мультицентровых исследований с участием различных этнических групп.

Таким образом, дальнейшее углублённое изучение генетической регуляции костного ремоделирования открывает перспективы перехода от традиционного симптоматического подхода к персонализированной, патогенетически обоснованной терапии отосклероза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Алещик И. Ч., Хоров О. Г., Ракова С. Н. Отосклероз у детей // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета. 2018; 38-41 стр.
2. Байбакова Е. В. и др. Отосклероз. Клинические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. – 2016.
3. Бойко Н. В., Колесников В. Н., Анохина Е. А. Дифференциальная диагностика отосклероза // РМЖ. 2017;25(6):404-408.
4. Еловигов А. М., Подлужная М. Я. Медико-демографическая характеристика больных отосклерозом в Пермском крае // Российская оториноларингология. – 2010;3:73-78.
5. Свистушкин В. М., Синьков Э. В., Стожкова И. В. Этиопатогенетические аспекты отосклероза // Российская оториноларингология. 2021;20/5(114):68-74.
6. Юсупов А.Д., Орлова Ю.Ю., Сергеев А.В. Отосклероз // Методы профилактики и лечения заболеваний ЛОР-органов. 2022; 238-243 стр.
7. Chen H. J. et al. Role of gene polymorphisms/haplotypes and plasma level of TGF- β 1 in susceptibility to in-stent restenosis following coronary implantation of bare metal stent in Chinese Han patients // International Heart Journal. 2018;59(1):161-169.
8. Janssens K. et al. Transforming growth factor- β 1 to the bone // Endocrine reviews. – 2005;26(6):743-774.
9. Mowat A.J. et al. Evidence of distinct RELN and TGFB1 genetic associations in familial and non-familial otosclerosis in a British population // Human Genetics. – 2018;137(5):357-363.
10. Priyadarshi S. et al. The risks of RELN polymorphisms and its expression in the development of otosclerosis // Plos one. 2022;17(6):e0269558.
11. Schrauwen I., Van Camp G. The etiology of otosclerosis: a combination of genes and environment // The Laryngoscope. 2010;120(6):1195-1202.
12. Sommen M. et al. Genetic association analysis in a clinically and histologically confirmed otosclerosis population confirms association with the TGFB1 gene but suggests an association of the RELN gene with a clinically indistinguishable otosclerosis-like phenotype // Otology & Neurotology. 2014;35(6):1058-1064.
13. Sürmelioglu Ö., Korkut N., Jenkins H. A. Otosclerosis //Otology Updates. – Cham: Springer Nature Switzerland, 2025; 519-533 pp.
14. Tavernier L. J. M. et al. Genetics of otosclerosis: finally catching up with other complex traits? // Human Genetics. 2022;141(3):939-950.
15. Thomas J. P., Minovi A., Dazert S. Current aspects of etiology, diagnosis and therapy of otosclerosis // Otolaryngologia Polska. 2011;65(3):162-170.
16. Thys M. et al. Detection of rare nonsynonymous variants in TGFB1 in otosclerosis patients // Annals of human genetics. 2009;7(2):171-175.
17. Thys M. et al. The coding polymorphism T263I in TGF- β 1 is associated with otosclerosis in two independent populations // Human molecular genetics. 2007;16(17):2021-2030.
18. Thys M., Van Camp G. Genetics of otosclerosis // Otology & Neurotology. 2009;30(8):1021-1032.
19. Zhang Y. et al. Analysis of the genetic characteristics of a Chinese family with otosclerosis // Ear, Nose & Throat Journal. 2021;100(5):774S-780S.
20. Zou M. L. et al. The Smad dependent TGF- β and BMP signaling pathway in bone remodeling and therapies // Frontiers in molecular biosciences. 2021;8:593310.

Поступила 20.09.2025