

Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах

И.Д. Дубинец¹, 89124728166@mail.ru, М.Ю. Коркмазов¹, А.И. Синицкий¹, Е.И. Даньшова², И.Н. Скирпичников³, М.В. Мокина⁴, Д.М. Мирзагалиев¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

² Областная клиническая больница №8; 454007, Россия, Челябинск, пр. Ленина, д. 3

³ Челябинская областная клиническая больница; 454076, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 70

⁴ Городская клиническая больница №6; 454017, Россия, Челябинск, ул. Румянцев, 28, лит. А

Резюме

Введение. По данным литературы, окислительный стресс описан как один из основных факторов патогенеза хронического гнойного среднего отита, поддерживающего воспалительный процесс на локальном уровне. Переход медиаторов воспаления на системный уровень сопряжен с риском развития отогенных гнойно-деструктивных осложнений. Исследование продуктов перекисного окисления липидов в сопоставлении с патоморфологическими изменениями структур височной кости позволит обосновать тактику хирургии.

Цель исследования – сопоставить уровни продуктов перекисного окисления липидов на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах в зависимости от характера патоморфологических изменений структур височной кости.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование 130 пациентов с хроническим гнойным средним отитом в возрасте 20–62 лет, поступивших для хирургического лечения. Для исследования показателей окислительного стресса на системном уровне использовалась сыворотка крови пациентов, на локальном уровне – образцы костной ткани височной кости, полученные у пациентов при хирургическом лечении хронического гнойного среднего отита. Проведено количественное определение первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта методом спектрофотометрии.

Результаты и обсуждение. В наблюдении у пациентов с морфологическими признаками гнойной деструкции височной кости выявлены локальные и системные маркеры активности воспаления, подтверждающие неблагоприятный исход, когда формируется остеонекроз структур височной кости при хроническом среднем отите с постоянной угрозой жизни пациента вследствие внутричерепных гнойных осложнений.

Выводы. Появление в незначительных концентрациях продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке у пациентов с хроническим гнойным средним отитом обосновывает необходимость заушного подхода при реконструктивно-санирующей отохирургии даже при минимальных проявлениях в клинике и данных МСКТ, т. к. на доклиническом уровне подтверждает остеонекротический тип ремоделирования костной ткани с риском отсроченного летального исхода.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, реконструктивно-санирующая отохирургия, костная ткань, сыворотка, спектрофотометрия, окислительный стресс

Для цитирования: Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Даньшова Е.И., Скирпичников И.Н., Мокина М.В., Мирзагалиев Д.М. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет.* 2021;(18):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media

Irina D. Dubinets¹, 89124728166@mail.ru, Musos Yu. Korkmazov¹, Anton I. Sinitskii¹, Ekaterina I. Danshova², Ilya N. Skirpichnikov³, Mariya V. Mokina⁴, Damir M. Mirzagaliyev^{1,3}

¹ South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 8; 3, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russia

³ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454076, Russia

⁴ City Clinical Hospital No. 6; 28, letter A, Rumyantsev St., Chelyabinsk, 454017, Russia

Abstract

Introduction. According to the literature, oxidative stress is described as one of the main factors in the pathogenesis of chronic suppurative otitis media, supporting the inflammatory process at the local level. The transition of inflammatory mediators to the systemic level is associated with the risk of developing ear purulent-destructive complications. The study of the products of lipid peroxidation in comparison with morphological changes in the structures of the temporal bone will justify the tactics of the operation.

Aim. Comparison of the levels of lipid peroxidation products at the local and systemic levels in chronic suppurative otitis media, depending on the nature of pathomorphological changes in the structures of the temporal bone.

Materials and methods. A prospective study of 130 patients with chronic suppurative otitis media at the age of 20–62 years with a verified diagnosis of chronic suppurative otitis media, admitted for surgical treatment, was carried out. To study the indicators of oxidative stress at the systemic level, the blood serum of patients was used; at the local level, the bone biomaterial obtained from patients during the surgical treatment of chronic suppurative otitis media was used. The quantitative determination of the primary, secondary and final products of peroxidation was carried out in the groups of patients with separate registration of lipoperoxides in the heptane and isopropanol phases of the lipid extract by spectrophotometry.

Results and discussion. In the observation of patients with morphological signs of purulent destruction of the temporal bone, not only a local level of inflammation activity, but also a systemic level of an unfavorable outcome was revealed in two variants: osteoproliferation or osteonecrosis of the bone tissue of the temporal bone in chronic purulent otitis media with a constant threat to the patient's life due to intracranial purulent complications.

Conclusion. The appearance in low concentrations of lipid peroxidation products in serum in patients with chronic purulent otitis media substantiates the need for a behind-the-ear approach in reconstructive-sanitizing otosurgery even with minimal clinical manifestations and CT scan data, since at the preclinical level it confirms the osteonecrotic type of bone remodeling with the risk of delayed death.

Keywords: chronic suppurative otitis media, reconstructive and sanitizing otosurgery, bone tissue, serum, spectrophotomerism, oxidative stress

For citation: Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskii A.I., Danshova E.I., Skirpichnikov I.N., Mokina M.V., Mirzagaliyev D.M. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из проблем современной оториноларингологии являются вопросы профилактики обострений хронического гнойного воспалительного процесса в полостях среднего уха и снижение риска развития отогенных внечерепных осложнений и летального исхода при развитии внутричерепных гнойных осложнений в любые сроки от начала заболевания [1–5].

Хронический гнойный средний отит (ХГСО) является заболеванием с постоянными рецидивами и отличается стойкостью и необратимостью воспаления, несмотря на лечение¹ [6–10]. Осложняющие клинические факторы для ХГСО включают мало проявляемые изменения перфорированной барабанной перепонки и ненадежный анамнез от пациента относительно частоты и продолжительности эпизодов обострения среднего отита из-за бессимптомного течения хронического заболевания, повсеместно распространенной селекции и выраженной диссеминации антибиотико-резистентных штаммов микроорганизмов, а также поздним обращением к отоларингологии вследствие развития тугоухости [11–14].

Анализ литературы показал, что процесс хронизации гнойного воспалительного процесса в полостях среднего уха запускается с рецидивов отореи при стойкой перфорации барабанной перепонки после перенесенного острого гнойного среднего отита с морфологическими изменениями, которые проявляются необратимым мукозитом слизистой оболочки среднего уха и склерозом костной ткани структур височной кости и поддерживаются рецидивирующей воспалительной патологией носа, носоглотки, околоносовых пазух и слуховой трубы [15–20].

Патоморфологические особенности хронизации воспалительного процесса в слизистой оболочке полостей среднего уха способствуют созданию условий для формирования патологического ремоделирования костной ткани по различным вариантам: остеонекроз, остеопролиферация и остеосклероз [21–23]. Пусковым моментом развития патологического ремоделирования костной ткани структур височной кости при ХГСО является локальное воспаление [24–27]. Течение любого патологического воспалительного процесса происходит на фоне образования активных форм кислорода, связанного с повышением интенсивности свободнорадикального окисления субстратов [28, 29]. В результате окисления в клетках происходит интенсивное разрушение органических молекул, в первую очередь липидов с накоплением продуктов их деструкции [30, 31]. Процессы свободнорадикального окисления вовлечены в регуляцию любого воспалительного и репаративного процесса, а чрезмерная активация процессов свободнорадикального окисления играет ключевую роль в развитии вторичной альтерации при воспалении [32]. К настоящему моменту продемонстрирован существенный вклад окислительного стресса в патогенез ХГСО как ключевого фактора, поддерживающего воспалительный процесс и способствующего хроническому течению и частым рецидивам среднего отита [33–40]. При этом переход медиаторов воспаления на системный уровень сопряжен с риском развития отогенных внутричерепных и внечерепных гнойных осложнений [41–47]. В связи с тем, что важная роль в патогенезе патологических состояний отводится ПОЛ, изучение этих процессов на практике представляет большой интерес. Поэтому исследование показателей ПОЛ при ХГСО стало перспективным направлением развития современной оториноларингологии. Одновременная количественная детекция продуктов свободнорадикальной деструкции липидов на местном и системном уровне с дальней-

¹ World Health Organization. Chronic suppurative otitis media: Burden of Illness and management options. Child and adolescent health and development: Prevention of blindness and deafness. Geneva, Switzerland, 2004. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42941/1/9241591587.pdf>; World Health Organization. CSOM: Diseases. 2014. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/otitis/en/#.

ших их сопоставлением при формировании воспалительного очага в условиях ХГСО может быть перспективна не только с точки зрения детализации патогенеза заболевания, но и преследовать прикладные цели, включающие разработку методов ранней диагностики, разработку мероприятий по первичной профилактике, прогноза течения заболевания, а также методов медикаментозной терапии и тактики хирургических вмешательств.

Цель исследования – сопоставить уровни продуктов перекисного окисления липидов на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах в зависимости от характера патоморфологических изменений структур височной кости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование 130 пациентов с верифицированным диагнозом ХГСО (55 мужчин и 75 женщин) в возрасте 20–62 лет ($43,18 \pm 17,35$), поступивших для хирургического лечения в областные клинические больницы г. Челябинска. Для исследования использовалась сыворотка крови пациентов, которые подписали добровольное информированное согласие об участии в исследовании (клиническое исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ от 11.11.2018 г.). В зависимости от характера патоморфологических изменений в полостях височной кости у больных, по данным МСКТ [15], пирамид височных костей и интраоперационной оценке структур среднего уха пациенты разделены на 4 группы (табл. 1):

- 1-ая группа сравнения представлена пациентами без активного воспаления в полости среднего уха, $n = 21$;
- 2-ая группа исследования – пациенты, у которых отмечается сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки антрума и барабанной полости, рубцовые сращения слуховых косточек, $n = 35$;
- 3-я группа исследования – пациенты, у которых отмечается сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, расширение и узурация стенок антрума и/или эпитимпанума, мукозит с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичная деструкция слуховых косточек, $n = 38$;
- 4-я группа исследования – пациенты, у которых отмечается сочетание деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозит с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичное отсутствие частей слуховых косточек, $n = 36$.

Для анализа осуществлялся забор крови у пациентов натошак (не менее 8 ч и не более 14 ч голода) с исключением приема лекарственных препаратов, алкоголя, курения, физических и эмоциональных стрессов накануне исследования².

По показаниям, санирующий этап операции представлен вариантами аттикоантромастоидотомии, включающий санацию полостей среднего уха с элементами облитерации неополостей и реконструкцией структур среднего уха³.

Выборочное взятие биоматериала у 73 пациентов зависело от объема отохирургии. Биоматериал получали из фрагментов слуховых косточек, тимпанальной и мастоидальной полостей. Фрагменты костной ткани, непосредственно после их получения, освобождали от мукопериста, тщательно промывали в 0,9% растворе натрия хлорида, предварительно охлажденном до $2-4^{\circ}\text{C}$, тщательно перемешивали (вортекс V-1, Biosan, Латвия) для удаления крови, центрифугировали при 800 g (центрифуга Eppendorf 5415R с ротором F-45-24-11, Германия) в течение 10 мин при 4°C , затем высушивали на фильтровальной бумаге, измельчали путем раздавливания тefлоновым прессом, взвешивали. Биоматериал хранили при -86°C до исследования (морозильная камера Thermo Forma 905, Thermo Fisher Scientific, США).

Проведено количественное определение первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления в сыворотке крови в группах пациентов с отдельной регистрацией липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта. В качестве экстрагента используется смесь гептана и изопропилового спирта, что позволяет разделять липидную вытяжку на фазы различной полярности путем добавления воды. При этом верхняя (гептановая) фаза концентрирует большую часть триацилглицеридов (резервных липидов), в то время как водно-спиртовая фаза содержит основное количество мембранных фосфолипидов (структурных липидов) [48–50]. В пробирку из химически устойчивого пластика вносится 0,5 мл исследуемого биологического материала. Добавляют 5 мл смеси гептан-изопропанола, пробирку закрывают пластиковой пробкой, резко встряхивают и помещают в лабораторный шейкер на 20 мин. Затем экстракт освобождают от белкового преципитата и других корпускулярных примесей центрифугированием. Осветленный экстракт переносится в высокие стеклянные пробирки и разбавляется 5 мл смеси гептан-изопропанола. В разбавленную липидную вытяжку вносится 2 мл раствора соляной кислоты ($\text{pH} = 2$) и в течение 30 мин происходит полное разделение экстракта на фазы. Верхняя (гептановая) фаза осторожно декантируется и переносится в отдельную пробирку. При этом следует избегать смешивания фаз, которое может привести к помутнению верхнего слоя. Водно-спиртовая часть липидной вытяжки освобождается от воды и растворенных в ней примесей при помощи добавления не менее 1 г сухого NaCl. После внесения соли пробирка встряхивается и в течение 30 мин происходит отделение водной фазы. Изопропанольная фаза декантируется, избегая ее контаминации водной фазой.

³ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.03.2007 г. №212 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным тубоимпанальным гнойным средним отитом и хроническим эпитимпано-антральным гнойным средним отитом (при оказании специализированной помощи)». Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/902275023>

² Технология выполнения простых медицинских услуг, инвазивных вмешательств. ГОСТ Р 52623.4-2015. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200119182>

УФ-спектрофотометрия (СФ-56, ОКБ Спектр, Россия) каждой фазы липидного экстракта осуществляется в кварцевых кюветах толщиной 1 см против соответствующего оптического контроля. Регистрация оптической плотности полученных экстрактов производится при четырех длинах волн: 220, 232, 278 и 400 нм. Результат выражается в виде индексов окисления (E232/E220, E278/E220, E400/E220), которые отражают относительный уровень первичных, вторичных и конечных продуктов ПОЛ соответственно [50].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 8.0, Windows. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25 процентиль) и «верхним» (UQ, 75 процентиль) квартилями. Достоверность межгрупповых различий подтверждали по U-критерию Манна – Уитни, по корреляционному коэффициенту Спирмена (Rs) [51]. Проверка статистических гипотез выполнялась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обследованные пациенты были разделены на 4 группы в сопоставлении с данными МСКТ и в зависимости от интраоперационной оценки морфологической картины в полостях среднего уха (табл. 1).

По данным МСКТ у пациентов определяли гомогенное патологическое содержимое в эпитимпануме, адитусе, частично в антруме, остеонекротические изменения в длинном отростке и теле наковальни, головке и коротком отростке молоточка, крыше барабанной полости и антрума, также задней грани пирамиды, склеротический или смешанный тип строения сосцевидного отростка, отсутствие пневматизации слуховой трубы, что совпадает с данными литературы [1]. ХГСО сопровождается умеренным усилением липопероксидации с накоплением молекулярных продуктов ПОЛ в костной ткани височной кости (табл. 2).

Вне зависимости от характера патоморфологических изменений в полостях височной кости у больных был выявлен прирост уровней гептан-растворимых продуктов перекисного окисления липидов. Следует отметить, что в группе пациентов с сочетанием деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозитом с грануляционными и/или полипозным процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичным или полным отсутствием частей слуховых косточек (4-я группа) выявленные изменения достигли наибольшей выраженности и сопровождались качественным перераспределением между полярными и неполярными продуктами ПОЛ (увеличение уровней гептан-растворимых продуктов при одновременном снижении изопропанол-растворимых продуктов липопероксидации). Учитывая, что изопропанольные экстракты тканей содержат преимущественно полярные липиды (фосфолипиды), обнаруженные изменения могут быть обусловлены активацией фосфолипазы A_2 , осуществляющей гидролиз сложноэфирных связей глицерофосфолипидов мембран с высвобождением полиненасыщенных жирных кислот, преимущественно экстрагируемых в гептановую фазу липидного экстракта, что сопоставимо с литературными данными и во многом объясняет полученные результаты о роли фосфолипазы A_2 в патогенезе ХГСО [33]. Усиление продукции неполярных молекулярных производных полиненасыщенных жирных кислот при активации фосфолипазы A_2 может способствовать поддержанию воспалительного процесса не только за счет повышения локальных уровней производных арахидоновой кислоты, но и приводить к накоплению устойчивых неполярных цитотоксических интермедиатов липопероксидации. прежде всего это касается конечных категорий продуктов ПОЛ (шиффовы основания), образующихся вследствие конъюгации карбонильных производных липопероксидации с азотсодержащими соединениями и являющихся структурной основой неметаболизируемых маркеров дистрофических процессов в клетке [50]. Как видно из данных, представленных в табл. 2, статистически значимый

● **Таблица 1.** Распределение пациентов с хроническим гнойным средним отитом в группы в зависимости от наличия патологических изменений в полостях среднего уха

● **Table 1.** The distribution of patients with chronic purulent otitis media in groups depending on the presence of pathological changes in the cavities of the middle ear

Группа	Характер морфологических изменений в полостях височной кости у больных по данным МСКТ пирамид височных костей и интраоперационной оценке структур среднего уха (n, всего пациентов)	Число пациентов по количеству образцов	
		сыворотка n = 130	кость n = 73
1	Тимпаносклероз, петрификаты и/или сухая перфорация барабанной перепонки	21	8
2	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом, и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки антрума и барабанной полости, рубцовые сращения слуховых косточек	35	24
3	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, расширение и узурация стенок антрума и/или эпитимпанума, мукозит с грануляционными и/или полипозным процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичная деструкция слуховых косточек	38	16
4	Сочетание деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозит с грануляционными и/или полипозным процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичное отсутствие частей слуховых косточек	36	25

● **Таблица 2.** Сравнительные показатели концентрации обратимых и необратимых первичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке и костной ткани в группах пациентов с хроническим гнойным средним отитом

● **Table 2.** Comparative indicators of the concentration of reversible and irreversible primary and final products of lipid peroxidation in serum and bone tissue in groups of patients with chronic purulent otitis media

Группа		Характер морфологических изменений в полостях височной кости у больных по данным МСКТ пирамид височных костей и интраоперационной оценке структур среднего уха			
		Тимпаносклероз с сухой перфорацией барабанной перепонки	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом, и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки барабанной полости, рубцы слуховых косточек	Сочетание склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозитом с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичная деструкция слуховых косточек	Сочетание деструкции ячеистой структуры сосцевидного отростка с холестеатомой, мукозит с грануляционными и/или полипозными процессами слизистой оболочки барабанной полости, частичное или отсутствие частей слуховых косточек
Биоматериал	ПОЛ	1	2	3	4
Сыворотка	Г1	0,62 (0,556–0,746)	0,59 (0,565–0,758)	0,66* (0,613–0,830)	0,65* (0,615–0,777)
	Г2	0,50 (0,461–0,561)	0,53 (0,480–0,567)	0,47 (0,440–0,531)	0,48* (0,436–0,532)
	Г3	0,09 (0,077–0,112)	0,11 (0,078–0,114)	0,09 (0,077–0,106)	0,10 (0,085–0,116)
	И1	0,48 (0,450–0,541)	0,50 (0,468–0,570)	0,49 (0,455–0,515)	0,49* (0,456–0,523)
	И2	0,22 (0,021–0,043)	0,27 (0,241–0,296)	0,23 (0,195–0,255)	0,24* (0,214–0,256)
	И3	0,03 (0,021–0,034)	0,03 (0,020–0,039)	0,03 (0,022–0,033)	0,03 (0,019–0,036)
Костная ткань	Г1	0,32 (0,271–0,396)	0,37* (0,323–0,449)	0,37* (0,311–0,468)	0,36* (0,308–0,429)
	Г2	0,26 (0,241–0,281)	0,28* (0,259–0,307)	0,27* (0,245–0,285)	0,28* (0,250–0,311)
	Г3	0,05 (0,034–0,073)	0,06* (0,047–0,071)	0,05 (0,042–0,065)	0,06* (0,050–0,069)
	И1	0,30 (0,259–0,368)	0,30 (0,253–0,334)	0,27 (0,261–0,307)	0,27* (0,262–0,302)
	И2	0,14 (0,120–0,156)	0,14 (0,121–0,148)	0,13 (0,108–0,148)	0,13* (0,116–0,149)
	И3	0,02 (0,013–0,019)	0,02 (0,012–0,022)	0,02 (0,018–0,021)	0,01 (0,010–0,019)

Примечание. Г1 – первичные гептан-растворимые диеновые конъюгаты; Г2 – вторичные гептан-растворимые кетодиены и сопряженные триены; Г3 – конечные гептан-растворимые основания Шиффа; И1 – первичные изопропанол-растворимые диеновые конъюгаты; И2 – вторичные изопропанол-растворимые кетодиены и сопряженные триены; И3 – конечные изопропанол-растворимые основания Шиффа; * – достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$

прирост уровня гептан-растворимых конечных продуктов ПОЛ зарегистрирован в костной ткани височной кости пациентов 2-й и 4-й групп. Накопление продуктов ПОЛ в очаге воспаления при ХГСО сопровождается повышением их содержания в системном кровотоке (табл. 2).

У пациентов 4-й группы выявлен одновременный прирост гептан- и изопропанол-растворимых первичных продуктов ПОЛ в крови, что указывает на относительно более высокий уровень диеновой конъюгации, соответствующей стадии инициации перекисного окисления липидов и указывает на поддержание высокой активности ПОЛ. Следует отметить, что изменения уровней вторичных продуктов липопероксидации в сыворотке крови пациентов

4-й группы имели тенденцию обратную изменениям, выявленным в костной ткани: статистически значимое повышение уровня изопропанол-растворимых продуктов при снижении уровня гептан-растворимых ($p < 0,05$). Относительно высокие уровни первичных гептан-растворимых продуктов ПОЛ были выявлены также в сыворотке крови пациентов 3-й группы, имеющих наименее выраженные признаки активности ПОЛ в очаге воспаления. В сыворотке крови пациентов 2-й группы не было зарегистрировано статически значимых изменений уровней продуктов липопероксидации, в сравнении с соответствующими показателями группы пациентов без активного воспаления в полости среднего уха.

Таким образом, ХГСО сопровождается активацией липопероксидации в очаге воспаления и накоплением продуктов ПОЛ в системном кровотоке. Причем проявления окислительного стресса как на локальном, так и на системном уровне во многом зависят от характера патоморфологических изменений структур височной кости. Сопоставляя локальные и системные уровни продуктов ПОЛ в каждой из обследованных групп пациентов, следует отметить, что наиболее выраженным локальным изменениям соответствовал наиболее выраженный прирост продуктов ПОЛ в 4-й группе. Анализ корреляционных взаимосвязей между локальными и системными уровнями продуктов ПОЛ у пациентов с ХГСО демонстрирует наличие статистически значимых зависимостей в группе пациентов с сочетанием склероза ячеистой структуры сосцевидного отростка с мукозитом и/или фиброзной дисплазией слизистой оболочки барабанной полости, рубцами слуховых косточек. Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений уровня продуктов ПОЛ в крови в данной группе пациентов, выявлены достоверные взаимосвязи между уровнями первичных продуктов липопероксидации в костной ткани и вторичных продуктов в сыворотке крови ($R_s = 0,78$; $p = 0,03$ (Γ_1 и Γ_2); $R_s = -0,96$; $p = 0,0004$ (I_1 и I_2) соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

При продолжающемся воспалительном процессе слизистой оболочки полостей среднего уха при ХГСО формируются необратимые патоморфологические изменения с деструктивной перестройкой мукопериоста с постепенным фиброзным утолщением костных стенок с очагами оссификации и склерозирования и прогрессирующим процессом нарушения ячеистой структуры сосцевидного отростка [21]. Сопоставление показателей, характеризующих окислительный стресс структур височной кости у пациентов с однообразием клинических проявлений хронического воспаления (перфорация, оторея) с различными морфологическими формами хронического гнойного среднего отита, демонстрирует прогрессирование патологического ремоделирования костной ткани по различным вариантам. При одинаковом пусковом моменте хронизации воспалительного процесса в полостях среднего уха вследствие острого гнойного среднего отита при рецидивах отореи и стойкой перфорации барабанной перепонки в дальнейшем воспалительные изменения разнятся патоморфологическими проявлениями от необратимого мукозита слизистой оболочки среднего уха до тотального остеосклероза костной ткани структур височной кости при благоприятном исходе. В случае неблагоприятного исхода возможны два варианта – остеопролиферация и остеонекроз костной ткани височной кости при ХГСО. Остеопролиферативный вариант формирования патологического типа ремоделирования костной ткани проявляется на локальном уровне и способствуют созданию условий для незавершенности активного воспалительного процесса при постоянном риске развития

отогенных внутричерепных и внечерепных гнойных осложнений. Остеонекротический тип ремоделирования костной ткани всегда проявляется на системном уровне и со временем приводит к развитию отогенных внечерепных и внутричерепных гнойных осложнений.

ВЫВОДЫ

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что для планирования и оценки объема saniрующего этапа отохирургии у пациентов с ХГСО могут использоваться биохимические маркёры окислительного стресса в сыворотке крови с целью подтверждения активности деструктивного хронического воспалительного процесса на локальном уровне и его проявления на системном уровне. Кроме того, маркёры указывают на то, что тяжесть заболевания не параллельна стрессу окисления, иными словами, окислительный стресс не отражает тяжести заболевания на локальном уровне. Но появление даже в незначительных концентрациях продуктов ПОЛ в виде конечных изопропанол-растворимых оснований Шиффа в сыворотке у пациентов с ХГСО обосновывает необходимость заушного подхода при реконструктивно-санирующей отохирургии даже при минимальных проявлениях в клинике и данных МСКТ. Для планирования и оценки объема saniрующего этапа отохирургии у пациентов с хроническим гнойным средним отитом могут использоваться биохимические маркёры окислительного стресса в сыворотке крови с целью подтверждения активности деструктивного хронического воспалительного процесса на локальном уровне и его проявления на системном уровне. Появление даже в незначительных концентрациях продуктов ПОЛ в виде конечных изопропанол-растворимых оснований Шиффа в сыворотке у пациентов с ХГСО обосновывает необходимость заушного подхода при реконструктивно-санирующей отохирургии даже при минимальных проявлениях в клинике и данных МСКТ, т. к. на доклиническом уровне подтверждает остеонекротический тип ремоделирования костной ткани с риском отсроченного летального исхода. Регистрация липопероксидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта методом спектрофотометрии достоверно позволяет дифференцировать гнойно-деструктивные заболевания височной кости, характеризующиеся разрежением костной ткани вследствие хронического гнойного воспаления, а также определять вариант трансформации костной ткани по патологическому типу. Результаты перспективны с точки зрения разработки новых прогностических подходов в отохирургии, предусматривающих использование морфологических методов исследования с анализом биомаркёров костной ткани височной кости. У пациентов с хроническим гнойным средним отитом в раннем послеоперационном периоде показана системная противовоспалительная терапия.



Поступила / Received 23.10.2021
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2021
Принята в печать / Accepted 15.11.2021

Список литературы

1. Пальчун В.Т. (ред.) *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 1012 с. Режим доступа: <https://www.gosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
2. Дубинец И.Д., Куренков Е.Л., Кофанов Р.В. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санирующей операции у больных с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2007;(5):11–14. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9576230>.
3. Chung J.H., Lee S.H., Woo S.Y., Kim S.W., Cho Y.S. Prevalence and associated factors of chronic suppurative otitis media: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2012. *Laryngoscope*. 2016;126(10):2351–2357. <https://doi.org/10.1002/lary.25981>.
4. Bae S.H., Kwak S.H., Nam G.S., Jung J. Meta-analysis of Delayed Facial Palsy Following Middle Ear Surgery. *Otol Neurotol*. 2019;40(8):1109–1115. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002318>.
5. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Коркмазов А.М., Смирнов А.А., Горбунов А.В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом по данным ЛОР отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):64–65. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
6. Гаров Е.В. Хронический гнойный средний отит: терминология, диагностика и лечебная тактика. *РМЖ*. 2011;19(6):390–393. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168619>.
7. Крюков А.И., Гаров Е.В. О классификации операций при хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2016;3(82):181–182. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139245>.
8. Тарасов Д.И., Федорова О.К., Пятакина О.К. *Заболевания среднего уха*. М.: Медицина; 1988. 285 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01001440808>.
9. Пятакина О.К., Крюков А.И., Гаров Е.В. О классификации хронического гнойного среднего отита. *Российская оториноларингология*. 2016;3(82):207–208. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139264>.
10. Дубинец И.Д. Классификационные критерии первичного диагноза хронического гнойного среднего отита. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):431–438. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924>.
11. Orji F.T., Dike B.O. Observations on the current bacteriological profile of chronic suppurative otitis media in South eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(2):124–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861532/>.
12. Li M.G., Hotez P.J., Vrabec J.T., Donovan D.T. Is chronic suppurative otitis media a neglected tropical disease? *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(3):e0003485. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003761>.
13. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Гаров Е.В., Пакина В.Р., Яновский В.В. Влияние микробной флоры на течение хронического гнойного среднего отита. *Медицинский совет*. 2014;(3):21–23. Режим доступа: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/521?locale=ru_RU.
14. Arvind N., Chand P., Vishrutha K.V. Microbiological profile of chronic suppurative otitis media. *Int J Biomed Res*. 2014;5(3):204–206. Available at: https://www.researchgate.net/publication/273503277_Microbiological_profile_of_Chronic_Suppurative_Otitis_Media.
15. Крюков А.И., Лучихин Л.А., Магомедов М.М., Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Карнеева О.В. и др. *Хронический гнойный средний отит: клинические рекомендации*. М.; СПб.; 2014. 33 с. Режим доступа: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/clinical-recommendations%202014/HGSO%202014.pdf>.
16. Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина А у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. Режим доступа: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/999>.
17. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
18. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д. Влияние низкочастотной ультразвуковой кавитации на двигательную активность функции мерцательного эпителия после интраназальных хирургических вмешательств. *Вестник оториноларингологии*. 2016;81(55):29–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636504>.
19. Шишева А.К., Коркмазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2011;26(243):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
20. Гизингер О.А., Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Состояние факторов антимикробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;11(20):117–119. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29826620>.
21. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Сычугов Г.В., Тюхай М.В. Варианты модификации костной ткани при хроническом среднем отите по данным световой и электронной микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(3):16–21. <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
22. Дубинец И.Д., Синицкий А.И., Коркмазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтин С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
23. Yeh C.F., Wu C.S., Huang C.Y., Tang C.H., Kuo T.Y., Tu T.Y. Chronic otitis media surgery and re-operation risk factor analysis: A nationwide retrospective cohort study of 18 895 patients. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(3):259–265. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1115550>.
24. Котельников Г.П. (ред.) *Междисциплинарные аспекты остеологии*. Самара: СамГМУ; 1999. 180 с. Режим доступа: <http://lib.vgm.ru/OpacUnicode/index.php?url=notices/index/IdNotice:7603/Source:default>.
25. Jane B. Lian Epigenetic pathways regulating bone homeostasis. *Bone*. 2015;81:731–732. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.036>.
26. Камиллов Ф.Х., Фаршатов Е.Р., Еникеев Д.А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция. *Фундаментальные исследования*. 2014;(7–4):836–842. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21952323>.
27. 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>.
28. Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(55):14–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
29. Vinel P.K., Grobovov S.I., Sinitskii A.I., Kolesnikov O.L. Modification of a spectrophotometric method for assessment of monoamine oxidase activity with 2,4-dinitrophenylhydrazine as a derivatizing reagent. *Anal Biochem*. 2021;629:114294. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114294>.
30. Синицкий А.И., Кочкина О.Т., Гробовой С.И. Влияние 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина на функциональное состояние митохондрий печени крыс in vitro. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(1):6–10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-1-8-12>.
31. Коркмазов А.М., Коркмазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;12(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
32. Дубинина Е.Е. *Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты*. СПб.: Медицинская пресса; 2006. 397 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19495143>.
33. Байке Е.В., Байке Е.Е. Современные представления о патогенезе хронического гнойного среднего отита. *Забайкальский медицинский вестник*. 2015;(1):161–167. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23170895>.
34. Testa D., Guerra G., Marcuccio G., Landolfo P.G., Motta G. Oxidative stress in chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol*. 2012;132(8):834–837. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.663504>.
35. Celik M., Koyuncu I. A comprehensive study of oxidative stress in patients with chronic otitis media. *ENT Updates*. 2020;10(1):238–243. <https://doi.org/10.32448/entupdates.630369>.
36. Aschner M., Nguyen T.T., Sinitskii A.I., Santamaria A., Bornhorst J., Ajsuvakova O.P. et al. Isolevuglandins (isoLGs) as toxic lipid peroxidation byproducts and their pathogenetic role in human diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021;162:266–273. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.024>.
37. Абрамов К.С., Давыдова Е.В., Осиков М.В., Огнева О.И., Синицкий А.И. Динамика изменений показателей свободно-радикального окисления при изолированном переломе бедренной кости в условиях системной озонотерапии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65(1):79–85. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.79-85>.
38. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Синицкий А.И., Учайев Д.А., Ангелович М.С. Изменение элементного состава височной кости у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2020;85(5):44–50. <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
39. Дубинец И.Д., Коркмазов М.Ю., Тюхай М.В. Роль структурных изменений костной ткани при выполнении различных видов реконструктивно-санирующих вмешательств при хроническом воспалении ЛОР органов. *Вестник оториноларингологии*. 2016;S5:15–16. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636491>.
40. Коркмазов М.Ю., Крюков А.И., Дубинец И.Д., Тюхай М.В., Учайев Д.А., Маркелов А.В. Классификация структурных изменений костной ткани при хроническом гнойном среднем отите. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
41. Goldberg A.L. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature*. 2003;426:895–899. <https://doi.org/10.1038/nature02263>.
42. Shigemitsu H., Egashira T., Kurono Y., Mogi G. Role of superoxide dismutase in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(4):327–331. <https://doi.org/10.1177/000348949810700411>.
43. Yarikas M., Doner F., Dogru H., Yasan H., Delibas N. The role of free oxygen radicals on the development of otitis media with effusion. *Int*

- J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2004;68(7):889–894. <https://doi.org/10.1016/j.jpjortl.2004.02.002>.
44. Atashi F., Modarressi A., Pepper M.S. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem Cells Develop.* 2015;24(10):1150–1163. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0484>.
 45. Shouhed D., Kha H.T., Richardson J.A., Amantea C.M., Hahn T.J., Parhami F. Osteogenic oxysterols inhibit the adverse effects of oxidative stress on osteogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Cell Biochem.* 2005;95(6):1276–1283. <https://doi.org/10.1002/jcb.20497>.
 46. Mody N., Parhami F., Sarafian T.A., Demer L.L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radical Biol Med.* 2001;31(4):509–519. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00610-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00610-4).
 47. Basu S., Michaëlsson K., Olofsson H., Johansson S., Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288(1):275–279. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5747>.
 48. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Рязань: РязГМУ; 2014. 60 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22950036>.
 49. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. *Вопросы медицинской химии.* 1989;35(1):127–131. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21854857>.
 50. Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И. Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. *Вопросы медицинской химии.* 1991;37(4):92–93. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21963251>.
 51. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. *Проблемы эндокринологии.* 1999;45(3):47–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41039711>.
-
- ## References
1. Palchun V.T. (ed.). *Otorhinolaryngology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. 1012 p. (In Russ.). Available at: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437469.html>.
 2. Dubinets I.D., Kurenkov E.L., Kofanov R.V. Influence of the nature of morphological changes in the mucous membrane of the middle ear on the course of reparative processes in the nontympanic membrane during reconstructive sanitizing surgery in patients with chronic otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2007;5(1):11–14. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=9576230>.
 3. Chung J.H., Lee S.H., Woo S.Y., Kim S.W., Cho Y.S. Prevalence and associated factors of chronic suppurative otitis media: Data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009–2012. *Laryngoscope.* 2016;126(10):2351–2357. <https://doi.org/10.1002/lary.25981>.
 4. Bae S.H., Kwak S.H., Nam G.S., Jung J. Meta-analysis of Delayed Facial Palsy Following Middle Ear Surgery. *Otol Neurotol.* 2019;40(8):1109–1115. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002318>.
 5. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Smirnov A.A., Gorbunov A.V. Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(S5):64–65. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32285725>.
 6. Garov E.V. Chronic purulent otitis media: terminology, diagnosis and treatment tactics. *RMJ.* 2011;19(6):390–393. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=20168619>.
 7. Kryukov A.I., Garov E.V. The classification of operations in chronic suppurative otitis media. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2016;3(82):181–182. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139245>.
 8. Tarasov D.I., Fedorova O.K., Bykova V.P. *Middle ear diseases*. Moscow: Medicine; 1988. 285 p. (In Russ.) Available at: <https://search.rsl.ru/record/01001440808>.
 9. Patyakina O.K., Kryukov A.I., Garov E.V. The classification of chronic suppurative otitis media. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology.* 2016;3(82):207–208. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26139264>.
 10. Dubinets I.D. Classification criteria for the primary diagnosis of chronic suppurative otitis media. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation.* 2020;26(6):431–438. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=45539924>.
 11. Orji F.T., Dike B.O. Observations on the current bacteriological profile of chronic suppurative otitis media in South eastern Nigeria. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5(2):124–128. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25861532/>.
 12. Li M.G., Hotez P.J., Vrabec J.T., Donovan D.T. Is chronic suppurative otitis media a neglected tropical disease? *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(3):e0003485. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003761>.
 13. Kryukov A.I., Ivoylov A.Y., Garov E.V., Pakina V.R., Yanovskiy V.V. Effect of microbial flora on the course of chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;5(3):21–23. (In Russ.) Available at: https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/521?locale=ru_RU.
 14. Arvind N., Chand P., Vishrutha K.V. Microbiological profile of chronic suppurative otitis media. *Int J Biomed Res.* 2014;5(3):204–206. Available at: https://www.researchgate.net/publication/273503277_Microbiological_profile_of_Chronic_Suppurative_Otitis_Media.
 15. Kryukov A.I., Luchikhin L.A., Magomedov M.M., Garov E.V., Sidorina N.G., Karneeva O.V. et al. *Chronic suppurative otitis media: clinical guidelines*. Moscow; St Petersburg; 2014. 33 p. Available at: <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recommendations/clinical-recommendations%202014/HGSO%202014.pdf>.
 16. Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnikov A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin A in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic suppurative otitis media against the background of the use of physical methods in complex therapy. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2021;24(2):297–304. (In Russ.) Available at: <https://www.rusimmun.ru/jour/article/view/999>.
 17. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods of correction of functional disorders of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the nasal cavity mucosa using ultrasonic cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 18. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D. Influence of low-frequency ultrasonic cavitation on the motor activity of the function of the ciliated epithelium after intranasal surgical interventions. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2016;81(S5):29–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27636504>.
 19. Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects of optimization of hospital care for patients with pathology of the nose and paranasal sinuses in a large industrial city. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the South Ural State University.* 2011;26(243):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
 20. Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of factors of antimicrobial protection of nasal secretions in patients operated on for curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2017;11(20):117–119. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29826620>.
 21. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Sychugov G.V., Tyukhay M.V. Variants of bone tissue modification in chronic otitis media according to light and electron microscopy. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2019;84(3):16–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198403116>.
 22. Dubinets I.D., Sinitskiy A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative modification of proteins of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal.* 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
 23. Yeh C.F., Wu C.S., Huang C.Y., Tang C.H., Kuo T.Y., Tu T.Y. Chronic otitis media surgery and re-operation risk factor analysis: A nationwide retrospective cohort study of 18 895 patients. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(3):259–265. <https://doi.org/10.3109/00016489.2015.1115550>.
 24. Kotelnikov G.P. (ed.). *Interdisciplinary Aspects of Osteology*. Samara: Samara State Medical University; 1999. 180 p. (In Russ.) Available at: <http://lib.tvgmu.ru/OpacUnicode/index.php?url=/notices/index/IdNotice/7603/Source:default>.
 25. Jane B. Lian Epigenetic pathways regulating bone homeostasis. *Bone.* 2015;81:731–732. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.036>.
 26. Kamilov F.K.H., Farshatova E.R., Enikeev D.A. Cellular-molecular mechanisms of bone tissue remodeling and its regulation. *Fundamentalnye issledovaniya = Basic Research.* 2014;7(4):836–842. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21952323>.
 27. 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.jpjortl.2005.07.022>.
 28. Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A. Possibilities of topical antioxidant protection of operated cavities in practical otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(S5):14–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285713>.
 29. Vinel P.K., Grobovoy S.I., Sinitskiy A.I., Kolesnikov O.L. Modification of a spectrophotometric method for assessment of monoamine oxidase activity with 2,4-dinitrophenylhydrazine as a derivatizing reagent. *Anal Biochem.* 2021;629:114294. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2021.114294>.
 30. Sinitskiy A.I., Kochkina O.T., Grobovoy S.I. Influence of 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine on the functional state of rat liver mitochondria in vitro. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2021;55(1):6–10. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-1-8-12>.
 31. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods for correcting functional disorders of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the nasal mucosa using ultrasonic cavitation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology.* 2018;12(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 32. Dubinina E.E. Oxygen metabolism products in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). *Physiological, clinical and biochemi-*

- cal aspects. St Petersburg: Medical Press; 2006. 397 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=19495143>.
33. Bayke E.V., Bayke E.E. Modern ideas about the pathogenesis of chronic suppurative otitis media. *Zabaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikali Medical Bulletin*. 2015;(1):161–167. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=23170895>.
 34. Testa D., Guerra G., Marcuccio G., Landolfo P.G., Motta G. Oxidative stress in chronic otitis media with effusion. *Acta Otolaryngol.* 2012;132(8):834–837. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.663504>.
 35. Celik M., Koyuncu I. A comprehensive study of oxidative stress in patients with chronic otitis media. *ENT Updates*. 2020;10(1):238–243. <https://doi.org/10.32448/entupdates.630369>.
 36. Aschner M., Nguyen T.T., Sinitskii A.I., Santamaria A., Bornhorst J., Ajsuvakova O.P. et al. Isolevuglandins (isoLGs) as toxic lipid peroxidation byproducts and their pathogenetic role in human diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021;162:266–273. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.024>.
 37. Abramov K.S., Davydova E.V., Osikov M.V., Ogneva O.I., Sinitskiy A.I. Dynamics of changes in indicators of free radical oxidation in an isolated fracture of the femur in conditions of systemic ozone therapy. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya = Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2021;65(1):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2021.01.79-85>.
 38. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskiy A.I., Uchaev D.A., Angelovich M.S. Changes in the elemental composition of the temporal bone in patients with chronic suppurative otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2020;85(5):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20208505144>.
 39. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Tyukhai M.V. The role of structural changes in bone tissue in the performance of various types of reconstructive and sanitizing interventions in chronic inflammation of ENT organs. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2016;(55):15–16. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27636491>.
 40. Korkmazov M.Yu., Kryukov A.I., Dubinets I.D., Tyukhai M.V., Uchaev D.A., Markelov A.V. Classification of structural changes in bone tissue in chronic purulent otitis media. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2019;84(1):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198401112>.
 41. Goldberg A.L. Protein degradation and protection against misfolded or damaged proteins. *Nature*. 2003;426:895–899. <https://doi.org/10.1038/nature02263>.
 42. Shigemi H., Egashira T., Kuroki Y., Mogi G. Role of superoxide dismutase in otitis media with effusion. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(4):327–331. <https://doi.org/10.1177/000348949810700411>.
 43. Yarikas M., Doner F., Dogru H., Yasan H., Delibas N. The role of free oxygen radicals on the development of otitis media with effusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(7):889–894. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.02.002>.
 44. Atashi F., Modarressi A., Pepper M.S. The role of reactive oxygen species in mesenchymal stem cell adipogenic and osteogenic differentiation: a review. *Stem Cells Developm.* 2015;24(10):1150–1163. <https://doi.org/10.1089/scd.2014.0484>.
 45. Shouhed D., Kha H.T., Richardson J.A., Amantea C.M., Hahn T.J., Parhami F. Osteogenic oxysterols inhibit the adverse effects of oxidative stress on osteogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Cell Biochem*. 2005;95(6):1276–1283. <https://doi.org/10.1002/jcb.20497>.
 46. Mody N., Parhami F., Sarafian T.A., Demer L.L. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells. *Free Radical Biol Med*. 2001;31(4):509–519. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00610-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00610-4).
 47. Basu S., Michaëlsson K., Olofsson H., Johansson S., Melhus H. Association between oxidative stress and bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;288(1):275–279. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5747>.
 48. Fomina M.A., Abalenikhina Yu.V. A method of complex assessment of the content of oxidative modification products of proteins in tissues and biological fluids. Ryazan: Ryazan State Medical University; 2014. 60 p. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=22950036>.
 49. Volchegorsky I.A., Nalimov A.G., Yarovinsky B.G., Lifshits R.I. Comparison of different approaches to the determination of lipid peroxidation products in heptane-isopropanol extracts of blood. *Voprosy meditsinskoj khimii = Questions of Medicinal Chemistry*. 1989;35(1):127–131. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21854857>.
 50. Lvovskaya E.I., Volchegorskiy I.A., Shemyakov S.E., Lifshits R.I. Spectrophotometric determination of end products of lipid peroxidation. *Voprosy meditsinskoj khimii = Questions of medicinal chemistry*. 1991;37(4):92–93. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21963251>.
 51. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. Clinical epidemiology. Evidence-Based Medicine Fundamentals. *Problemy ehndokrinologii = Endocrinology Problems*. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=41039711>.

Информация об авторах:

Дубинец Ирина Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>; 89124728166@mail.ru

Коркмазов Мусос Юсуфович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>; korkmazov09@gmail.com

Синицкий Антон Иванович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биохимии имени Р.И. Лифшица, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>; sinitskiyai@yandex.ru

Даньшова Екатерина Ивановна, врач-оториноларинголог, областная клиническая больница №8; 454007, Россия, Челябинск, проспект Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5905-0745>; chernyhei@mail.ru

Скирпичников Илья Николаевич, заведующий отделением оториноларингологии, Челябинская областная клиническая больница; 454076, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 70; <https://orcid.org/0000-0003-1564-7555>; 070173@mail.ru

Мокина Мария Владимировна, врач-оториноларинголог, городская клиническая больница №6; 454017, Россия, Челябинск, ул. Румянцева, 28, лит. А; <https://orcid.org/0000-0002-1961-6644>; masha0587@rambler.ru

Мирзагалиев Дамир Маратович, студент 6-го курса, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; <https://orcid.org/0000-0002-9060-8364>; xbit111@mail.ru

Information of authors:

Irina D. Dubinets, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7085-113X>; 89124728166@mail.ru

Musos Yu. Korkmazov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8642-0166>; korkmazov09@gmail.com

Anton I. Sinitskiy, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Biological Chemistry (Biochemistry) named after R.I. Lifshits, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>; sinitskiyai@yandex.ru

Ekaterina I. Danshova, Otorhinolaryngologist, Regional Clinical Hospital No. 8; 3, Lenin Ave., Chelyabinsk, 454007, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-0745>; chernyhei@mail.ru

Iliya N. Skirpichnikov, Head of Otorhinolaryngology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; 70, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1564-7555>; 070173@mail.ru

Mariya V. Mokina, Otorhinolaryngologist, City Clinical Hospital No. 6; 28, letter A, Rumyantsev St., Chelyabinsk, 454017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1961-6644>; masha0587@rambler.ru

Damir M. Mirzagaliyev, 6th Year Student, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9060-8364>; xbit111@mail.ru