

Возможности закрытия перфорации перегородки носа: от прошлого к будущему

В.В. Лобачева[✉], viktorina.loba4ewa@ya.ru, **В.М. Свистушкин, А.В. Золотова, М.В. Свистушкин, Е.А. Шевчик, И.А. Тычкина**

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Лечение перфораций перегородки носа остается сложной проблемой оториноларингологии. В статье обсуждается применение различных методов восстановления перфорации перегородки носа (ППН), описаны виды и варианты хирургического лечения в историческом аспекте. Данные операции имеют ряд недостатков, таких как сложность взятия материала, риск развития воспалительной реакции и образование фиброзной ткани при дегенерации трансплантата, а также другие послеоперационные осложнения, приводящие к рецидиву заболевания. Проведен краткий обзор эффективности различных алло- и ауто трансплантатов, применяемых с целью устранения дефекта перегородки носа. Проанализированы публикации в зарубежной литературе по разработке и применению методов регенеративной медицины с целью устранения перфорации перегородки носа. Достижения результата зависят от используемых технологий и вида импланта для регенерации тканей. Выделяют отдельное использование стромальных клеток, скаффолдов, факторов роста или их комбинаций. Подобный подход позволяет восстановить поврежденную ткань за счет целенаправленной и контролируемой дифференцировки клеток, сопровождающейся синтезом межклеточного матрикса и снижением воспалительных процессов. На данный момент в доклинических и клинических исследованиях обращают на себя особое внимание прогениторные клетки стромального происхождения. Чаще всего применяются мезенхимальные стромальные клетки (МСК) костного мозга, жировой и других тканей. При имплантации в поврежденную область регенераторный эффект мезенхимальных стромальных клеток реализуется через секрецию широкого спектра противовоспалительных медиаторов, цитокинов и трофических факторов. Положительные эффекты от клеточной терапии данного типа клеток не должны ассоциироваться с дифференцировкой имплантированных клеток в клетки поврежденных тканей. Описано применение различных материалов для лечения ППН с оценкой их эффективности и дальнейшей перспективы.

Ключевые слова: регенеративная медицина, имплант, аллотрансплантат, аутоотрансплантат, мезенхимальные стромальные клетки

Для цитирования: Лобачева В.В., Свиштушкин В.М., Золотова А.В., Свиштушкин М.В., Шевчик Е.А., Тычкина И.А. Возможности закрытия перфорации перегородки носа: от прошлого к будущему. *Медицинский совет*. 2023;17(7):112–117. <https://doi.org/10.21518/ms2023-059>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities for nasal septum perforation healing: from the past to the future

Viktoria V. Lobacheva✉, **Valery M. Svistushkin**, **Anna V. Zolotova**, **Mikhail V. Svistushkin**, **Elena A. Shevchik**, **Irina A. Tychkina**
Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The article discusses application of various methods for nasal septum perforation healing (NSP). The types and options of surgical treatment in the historical aspect are described. These operations have a number of disadvantages, such as: the complexity of the material taking, the risk of inflammatory reaction and scar formation, as well as other postoperative complications leading to a relapse of the disease. Effectiveness of various allo- and autografts that used to restore the defect of the nasal septum is observed. Publications of regenerative medicine methods to eliminate perforation of the nasal septum are analyzed. Implantation of stromal cells, scaffolds; growth factors or their combinations is used. Such approaches make possible the restoration of the damaged tissue due to targeted and controlled cell differentiation, accompanied by the synthesis of the intercellular matrix and a decrease in inflammatory processes. In preclinical and clinical studies, special attention is paid to stromal cells. Mesenchymal stromal cells (MSCs) of bone marrow, adipose and other tissues are most often used. The regenerative effects of mesenchymal stromal cells are realized through the secretion of a wide range of anti-inflammatory mediators, cytokines and trophic factors, the positive effects of cell therapy of this type of cells should not be associated with the differentiation of implanted cells into cells of damaged tissues. The use of various materials for the treatment of NSP is also described with an assessment of their effectiveness and future prospects.

Keywords: regenerative medicine, implant, allograft, autograft, mesenchymal stromal cells

For citation: Lobacheva V.V., Svistushkin V.M., Zolotova A.V., Svistushkin M.V., Shevchik E.A., Tychkina I.A. Possibilities for nasal septum perforation healing: from the past to the future. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(7):112–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-059>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одной из распространенных проблем, которая способствует снижению функции носового дыхания, является перфорация перегородки носа (ППН). По данным различных исследований, частота возникновения указанной патологии составляет 0,9–2,05% [1, 2].

В открытом проспективном клиническом исследовании L.K. Døsen и R. Naeve установили, что перфорация перегородки носа в 39,2% вызвана ее подслизистой резекцией. В последующем процент уменьшился до 14,7%, что, по мнению авторов, обусловлено внедрением в практику тканесберегающих методов операций – различных вариантов септопластики [3].

К другим причинам нарушения целостности перегородки носа относят различные патологические процессы, такие как травмы носа, болезни соединительной ткани, инфекционные заболевания, заболевания крови, злокачественные процессы в полости носа, интраназальные препараты [2–5]. Нарушение нормальных взаимоотношений между хрящевой, соединительной и эпителиальной тканями, ухудшение питания хряща приводят к развитию стойкой перфорации. ППН создает турбулентные потоки, в результате чего происходит нарушение увлажнения слизистой оболочки [6].

В клинической практике данная патология может проявляться не только затруднением носового дыхания, но и рецидивирующими носовыми кровотечениями, сухостью в носу, образованием корок в полости носа, нарушением обоняния. Небольшие перфорации перегородки носа иногда вызывают свист при дыхании. Перфорации больших размеров могут привести к деформации наружного носа за счет потери поддержки спинки носа. Дефекты в задних отделах перегородки носа часто носят бессимптомный характер, также как и перфорации с полной эпителизацией краев [7, 8].

Общепринято, что бессимптомная перфорация перегородки носа не требует лечебных мероприятий. В случае наличия жалоб у пациента требуется проведение хирургического лечения [9].

ФОРМИРОВАНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЗАКРЫТИЯ ПЕРФОРАЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

По данным международной литературы, впервые термин «восстановление перфорации перегородки носа» описан в 1949 г. Seeley. В статье проанализированы данные за последние 15 лет, где применялись методы интраназальных лоскутов нижней носовой раковины по Goldstein, Ch. Jackson, F.J. Pratt и McGivern. Большая часть операций сопровождалась развитием вторичной инфекции и, как следствие, отторжением лоскута с формированием повторной, еще большей в размерах, перфорации, развитием синехий полости носа с последующим выраженным затруднением носового дыхания [10].

Уже в 1964 году H.K. Ismail обращает внимание на частую встречаемость пациентов, страдающих

от перфорации перегородки носа, и одновременно на недостаточную информацию в медицинской литературе. Автор предложил использование свободного лоскута слизистой оболочки средней носовой раковины, размером несколько превышающим диаметр перфорации. В результате наблюдения в 30% случаев произошло отторжение трансплантата [11]. Позднее использовался носогубный кожный лоскут для восстановления большого дефекта. Интраназальное размещение кожного лоскута не может поддерживать мукоцилиарный клиренс, что также способствует атрофическому риниту и, как результат, рецидиву перфорации перегородки носа [12]. При этом для восстановления целостности перегородки носа и стойкого результата необходимо активное кровоснабжение лоскута [13].

J. Gollom в 1968 г. предложил решение проблемы, применяя лоскут слизистой оболочки, выделенный с обеих сторон перегородки носа и васкуляризованный ветвями решетчатых артерий. Результатом подобной техники явилось полное закрытие дефекта перегородки носа в 86% случаев в группе из 18 пациентов [14].

Тем не менее в большинстве случаев, вплоть до 1990 г., в ринохирургии использовались в основном интраназальные ауто- и аллотрансплантаты. Неудовлетворительные результаты и осложнения их использования обозначили необходимость поиска новых графтов. Meyer, а позднее и Schultz-Coulon при больших дефектах выполняли закрытие перфорации перегородки носа в три этапа. Хрящ из ребра, ушной раковины или части перегородки носа извлекался и фиксировался в подслизистом кармане перегородки. На втором этапе слизистую оболочку с хрящевым трансплантатом переносили на питающей ножке для закрытия дефекта перегородки. На третьем этапе проводили отсечение питающей ножки. Сроки между каждым этапом были различны, но составляли не менее 5 нед. и включали в себя обязательный послеоперационный уход [15]. Этот фактор, а также длительность и кратность хирургических манипуляций увеличивают число дней нетрудоспособности, что приводит к снижению качества жизни пациента [16].

В литературе также описано применение лоскутов слизистой оболочки рта и щеки, однако в данной области отсутствует выстилка мерцательным эпителием, а следовательно, снижется ряд функций носа [17]. Фиксация лоскута шовным материалом при отсутствии мукоперихондрия и мукопериоста может привести к разрыву лоскута, таким образом, формируется реперфорация [18–22]. С целью исключения указанного осложнения предложено имплантировать между листками слизистой оболочки ауто- и аллотрансплантаты и/или другие инертные синтетические материалы [23, 24].

Зарубежные авторы использовали человеческий бесклеточный кожный аллотрансплантат. Отмечена проблематичность фиксации трансплантата, что приводило к расхождению листков слизистой оболочки [25]. Также описано применение пластины биоактивного стекла,

которую устанавливали между листками слизистой оболочки в области дефекта перегородки, тем самым имитируя хрящ. За средний период наблюдения 28 мес. в половине случаев отмечена реперфорация перегородки носа [26].

Отечественные авторы для закрытия ППН до 2 см в диаметре использовали белково-тромбоцитарно-хрящевую мембрану совместно с лоскутом преддверия полости рта на питающей ножке. Анализ результатов у 6 пациентов на сроках 3, 6 и 12 мес. показал полное и стойкое восстановление дефекта перегородки носа у всех пациентов [27].

Еще одна техника закрытия перфорации перегородки предполагает использование возвратного трансептального лоскута на ветвях решетчатых артерий [28, 29]. Методика является перспективной, однако необходимо больше сведений об отдаленных результатах.

Несмотря на явные сложности хирургической техники закрытия перфорации перегородки носа, данное направление неустанно покоряет новые ступени на пути к успеху. Следует отметить, что современные операции по закрытию перфораций перегородки носа, как правило, являются длительными, многоэтапными и имеют риск образования синехий, рубцов в послеоперационном периоде [30]. Отсутствие единой хирургической тактики восстановления перфорации перегородки носа стимулирует активный поиск альтернативных решений, одним из которых могут стать возможности методов регенеративной медицины.

Регенеративная медицина – область медицины, которая изучает восстановление тканей и органов благодаря дифференцировке, а также целенаправленной и контролируемой пролиферации клеток, сопровождающейся синтезом межклеточного матрикса и снижением воспалительных процессов [31].

Достижения результата зависят от используемых технологий и вида импланта для регенерации тканей. Выделяют отдельное использование стволовых клеток, скаффолдов, факторов роста или их комбинации [32].

Скаффолд представляет собой каркас, который является благоприятной и естественной средой для клеток и при этом полностью повторяет форму дефекта повреждения [33]. К основным методикам, используемым при изготовлении скаффолдов на основе биополимеров, синтетических полимеров и неорганических комплексов, относится децеллюляризация, электроспиннинг, 3D-принтинг [34].

На данный момент в доклинических и клинических исследованиях особое внимание обращают на себя прогениторные клетки различного происхождения. Чаще всего применяются мезенхимальные стромальные клетки (МСК), их главным источником является костный мозг, жировая и другие ткани. Они оказывают активное паракринное действие на регенеративный процесс тканей [35]. Также оптимизированы методы получения, культивирования и дифференцировки МСК, что незамедлительно вызвало повышенный интерес в клинической практике [36].

ВОЗМОЖНОСТИ МЕТОДОВ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ В ЗАКРЫТИИ ПЕРФОРАЦИИ ПЕРЕГОРОДКИ НОСА

В работах на животных моделях показаны положительные результаты применения различных скаффолдов, таких как политетрафторэтилен (Gore-Tex®), глутаральдегид бычьего перикарда, двухфазный фосфат кальция, полипропиленовые пленки, пористый полиэтилен высокой плотности, различные модификации целлюлозы [37–45]. Следует отметить, что методы регенеративной медицины с использованием клеточной терапии и тканеинженерных конструкций достаточно скудно представлены в исследованиях по закрытию перфорации перегородки носа. В то же время появление к настоящему времени клеточных продуктов на основе хондроцитов, являющихся основным элементом гиалинового хряща перегородки носа, представляет значительный интерес.

A. Shokri et al. создали в хряще перегородки носа 24 новозеландских кроликов дефекты 4 × 7 мм. Затем животные случайным образом распределили на 4 группы: первая – контрольная, вторая – с имплантацией в дефект скаффолда эластин-желатин-гиалуроновой кислоты, третья группа с имплантацией в дефект скаффолда эластин-желатин-гиалуроновой кислоты, несущего в себе аутологичные хондроциты ушной раковины, и четвертая группа с имплантацией в дефект скаффолда эластин-желатин-гиалуроновой кислоты, несущего в себе гомологичные хондроциты ушной раковины, имплантированные в дефекты. После 4-месячного периода наблюдения результаты оценивались компьютерной томографией (КТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) с последующим гистологическим исследованием перегородки носа кролика. Третья группа показала большую регенерацию в соответствии с данными КТ, МРТ и данным морфологического анализа. Лучший результат достигался при предварительном нанесении на скаффолд аутологичных хондроцитов [46, 47].

В 2022 г. в Швейцарии начата разработка методики трансплантации лоскутом височно-теменной фасции с аутологичными хондроцитами, расширенных и культивируемых на коллагеновых мембранах типа I/III в течение 2 нед. для получения позже внеклеточного матрикса (по данным clinicaltrials.gov). Перед хирургическим вмешательством и после него в течение 6 нед., 3, 6 и 12 мес. субъективные симптомы пациентов регистрируются с помощью двух анкет: оценка симптомов обструкции носа, визуальная аналоговая шкала, риноманометрия, акустическая ринометрия, эндоскопия, компьютерная томография. На сегодняшний день результаты этого исследования еще не предоставлены [48].

Значительные перспективы представляет собой использование других типов клеток, например стромальных клеток костномозгового резерва, либо жировой ткани в комплексе с несущими их скаффолдами. При имплантации в поврежденную область регенераторный эффект мезенхимальных стволовых клеток реализуется через секрецию широкого спектра противовоспалительных

медиаторов, цитокинов и трофических факторов, положительные эффекты от клеточной терапии данного типа клеток не должны ассоциироваться с дифференцировкой имплантированных клеток в клетки поврежденных тканей [35, 49]. В оториноларингологии данный тип клеток подробно изучен в экспериментах по восстановлению рубцов голосовых складок и апробирован в первых клинических исследованиях по этому направлению [50, 51].

В 2022 г. был предложен альтернативный метод индуцирования регенерации хряща перегородки носа *in vivo* на модели перфорации кролика диаметром 5 мм с помощью скаффолда гелатин-метакрилат желатина, несущего в себе фактор роста и мезенхимальные стволовые клетки. Гелатин-метакрилат желатина представляет светоотверждающий гидрогель, обладающий механическими свойствами, биосовместимостью, контролируемой деградацией. Однако чистый гелатин-метакрилат желатина эффективно не устраняет дефекты хряща перегородки носа из-за его ограниченной способности индуцировать хондрогенную дифференцировку. Таким образом, экзогенные цитокины добавляются в гелатин-метакрилат желатина для улучшения его биологической функции. Трансформирующий фактор роста – это многофункциональный полипептид, который может способствовать хондрогенной дифференциации костных мезенхимальных стволовых клеток путем транскрипционной активации сигнального пути Smad. По результатам окрашивания гематоксилином и эозином, сафранином О и толуидинового синего через 4, 12 и 24 нед. после операции дефекты хряща перегородки носа продемонстрировали более лучшую регенерацию у кроликов группы со скаффолдом гелатин-метакрилата желатина, несущего в себе фактор роста и мезенхимальные стволовые клетки [47].

Исследование по применению коллагеновой мембраны мезенхимальными стволовыми клетками пуповины с целью оценки эффективности начато с октября 2016 г. и продолжается по настоящее время. У семи из восьми пациентов в период с марта 2017 г. по октябрь 2019 г. перфорация восстановлена эндоскопической «сэндвич»-технологией с коллагеновой мембраной и мезенхимальными стволовыми клетками пуповины. По результатам пациенты значительно повысили баллы по опроснику ВАШ через 1 мес. после операции ($1,1 \pm 0,4$) по сравнению с предоперационным периодом ($5,9 \pm 0,7$) ($p < 0,05$). Подобная альтернатива восстановления целостности перегородки носа значительно упрощает и снижает период восстановления пациента, нахождения в стационаре. Авторы отмечают необходимость дальнейших исследований в этом направлении [52].

На наш взгляд, значительный интерес представляет развитие технологий регенеративной медицины, в которых используются продукты, содержащие стромальные клетки в составе выделенной фракции, но при этом не производится культивирование клеток вне организма человека, что, соответственно, в ряде стран значительно облегчает получение разрешений на клинические испытания. Так, стромально-васкулярная фракция жировой ткани активно применяется в травматологии при

консервативном ведении остеоартроза, в дерматологии – при лечении кожных ран, а также в урологии [53–56].

На базе кафедры болезней уха, горла и носа ИКМ им. Н.В. Склифосовского совместно с научно-технологическим парком биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проводится экспериментальное исследование мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани в животной модели перфорации перегородки носа. Липоаспират жировой ткани, содержащий уникальную смесь 4 различных типов аутологичных стволовых клеток в чрезвычайно богатой среде цитокинов, обладает превосходными ангиогенными свойствами как *in vivo*, так и *in vitro*, а также способностью быстро улучшать реэпителизацию [57].

Шести кроликам под контролем эндоскопа в условиях общей анестезии выполнена перфорация перегородки носа диаметром 4 мм, закрытая в последующем конструктом, представленным коллагеновым скаффолдом, пропитанным стромально-васкулярной фракцией жировой ткани. В течение месяца наблюдения полное закрытие перфорации произошло у 4 животных, у 2 кроликов – ее существенное уменьшение в размерах. По результатам гистологического исследования происходит восстановление не только слизистой оболочки, но и хрящевой ткани перегородки носа, что также подтверждено данными иммуногистохимии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение перфораций перегородки носа остается узкой и сложной проблемой оториноларингологии. Проблема пластического восстановления связана с ограниченными размерами васкуляризированных лоскутов из местных тканей и необычайными техническими трудностями их формирования; успех операции во многом зависит от размера перфорации, регенеративного потенциала тканей пациента, мастерства и опыта хирурга. На протяжении многих лет в доклинических и клинических исследованиях продолжается поиск оптимального материала, который мог бы служить основой для регенерации слизистой оболочки и хряща перегородки носа.

За последние несколько лет в большом количестве экспериментальных исследований продемонстрированы перспективы использования различных материалов для закрытия перфораций перегородки носа. В то же время количество проводимых клинических испытаний остается сравнительно небольшим, особенно в отношении клеточных технологий.

Остаются открытыми многие вопросы в изучении механизмов восстановления хряща и слизистой оболочки перегородки носа, выбора наиболее эффективного источника клеток и подбора скаффолдов. Однако перспективность продолжения экспериментов в данном направлении очевидна, так же как и последующее внедрение в клиническую практику.



Поступила / Received 27.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 15.03.2023
Принята в печать / Accepted 17.03.2023

Список литературы / References

- Oberg D., Akerlund A., Johansson L., Bende M. Prevalence of nasal septal perforation: the Skövde population-based study. *Rhinology*. 2003;41(2):72–75. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12868370>.
- Gold M., Boyack I., Caputo N., Pearlman A. Imaging prevalence of nasal septal perforation in an urban population. *Clin Imaging*. 2017;43:80–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2017.02.002>.
- Dösen L.K., Haye R. Nasal septal perforation 1981–2005: changes in etiology, gender and size. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2007;7:1. <https://doi.org/10.1186/1472-6815-7-1>.
- Friedman M., Ibrahim H., Ramakrishnan V. Inferior turbinate flap for repair of nasal septal perforation. *Laryngoscope*. 2003;113(8):1425–1428. <https://doi.org/10.1097/00005537-200308000-00031>.
- Kridel R.W.H., Delaney S.W. Approach to Correction of Septal Perforation. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019;27(4):443–449. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2019.07.002>.
- Riechelmann H., Rettinger G. Three-step reconstruction of complex saddle nose deformities. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(3):334–338. <https://doi.org/10.1001/archotol.130.3.334>.
- Paris J., Facon F., Thomassin J.M. Saddle nose surgery: long term aesthetic outcomes of support grafts. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 2006;127(1–2):37–40. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16886528>.
- Zijderveld S.A., ten Bruggenkatte C.M., van Den Bergh J.P.A., Schulten E.A.J.M. Fractures of the iliac crest after split-thickness bone grafting for preprosthetic surgery: report of 3 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(7):781–786. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2003.12.018>.
- Kimura K.S., Ortiz A.S., Stephan S.J. Repair of Septal Perforations. *Facial Plast Surg*. 2022;38(4):332–338. <https://doi.org/10.1055/a-1883-0539>.
- Seely R.C. Repair of the septal perforation a rhinologic problem. A rhinoplastic approach (author's technique). *Laryngoscope*. 1949;59(2):130–146. <https://doi.org/10.1288/00005537-194902000-00003>.
- Ismail H.K. Closure of septal perforations. A new technique. *J Laryngol Otol*. 1964;78:620–623. <https://doi.org/10.1017/s0022215100062502>.
- Bridger G.P. Surgical closure of septal perforations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;112(12):1283–1285. <https://doi.org/10.1001/archotol.1986.03780120047008>.
- Woolford T.J., Jones N.S. Repair of nasal septal perforations using local mucosal flaps and a composite cartilage graft. *J Laryngol Otol*. 2001;115(1):22–25. <https://doi.org/10.1258/0022215011906939>.
- Gollom J. Perforation of the Nasal Septum: The Reverse Flap Technique. *Arch Otolaryngol*. 1968;88(5):518–522. <https://doi.org/10.1001/archotol.1968.00770010520012>.
- Schultz-Coulon H.J. Nasal septum repair-plasty with pedicled flap technique in 126 patients – an analysis. *Laryngorhinotologie*. 1997;76(8):466–474. (In German.) <https://doi.org/10.1055/s-2007-997462>.
- Meyer R. Repair techniques in perforations of the nasal septum. *Ann Chir Plast Esthet*. 1992;37(2):154–161. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1456715>.
- Kogan L., Gilbey P., Samet A., Talmon Y. Nasal septal perforation repair using oral mucosal flaps. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(5):373–375. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17591376>.
- Tang S., Kacker A. Should intranasal splints be used after nasal septal surgery? *Laryngoscope*. 2012;122(8):1647–1648. <https://doi.org/10.1002/lary.23324>.
- Raol N., Olson K. A novel technique to repair moderate-sized nasoseptal perforations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138(8):714–716. <https://doi.org/10.1001/archoto.2012.1204>.
- Passali D., Spinosi M.C., Salerni L., Cassano M., Rodriguez H., Passali F.M., Bellussi L.M. Surgical treatment of nasal septal perforations: SIR (Italian Society of Rhinology) experts opinion. *Acta Otorinolaringol Esp (Engl Ed)*. 2017;68(4):191–196. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2016.10.001>.
- Neumann A., Morales-Minovi C.A., Schultz-Coulon H.J. Closure of nasal septum perforations by bridge flaps. *Acta Otorinolaringol Esp*. 2011;62(1):31–39. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2010.09.006>.
- Пискунов Г.З. Операция при искривлении перегородки носа: практические аспекты. *Российская ринология*. 2018;2(5):54–57. <https://doi.org/10.17116/roslino.2018.26254>.
- Piskunov G. Surgical interventions for the correction of the deflected septum of the nose: practical aspects. *Russian Rhinology*. 2018;2(5):54–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/roslino.2018.26254>.
- Chhabra N., Houser S.M. Endonasal repair of septal perforations using a rotational mucosal flap and acellular dermal interposition graft. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012;2(5):392–396. <https://doi.org/10.1002/alr.21030>.
- Beckmann N., Ponnappan A., Campana J., Ramakrishnan V.R. Posterior septal resection: a simple surgical option for management of nasal septal perforation. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;140(2):150–154. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5996>.
- Kridel R.W.H., Delaney S.W. Discussion: Acellular Human Dermal Allograft as a Graft for Nasal Septal Perforation Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2018;141(6):1525–1527. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000004434>.
- Stoor P., Grénman R. Bioactive glass and turbinate flaps in the repair of nasal septal perforations. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113(8):655–661. <https://doi.org/10.1177/000348940411300811>.
- Апостолоиди К.Г., Епифанов С.А., Крайник И.В., Бекша И.С., Крайник А.И., Михайлов В.В. Пластическая операция устранения деформации и перфорации перегородки носа. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2011;3(5):113–115. Режим доступа: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/9ce/magazine_2011_3.pdf.
- Апостолоиди К.Г., Епифанов С.А., Крайник И.В., Бекша И.С., Крайник А.И., Михайлов В.В. Plastic operation of elimination of deformation and perforation internal septum. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2011;3(5):113–115. (In Russ.) Available at: https://www.pirogov-vestnik.ru/upload/uf/9ce/magazine_2011_3.pdf.
- Русецкий Ю.Ю., Спиранская О.А., Сергеева Н.С., Липский К.Б., Садиков И.С. Эндоскопическое закрытие перфорации перегородки носа у детей возвратным транссептальным лоскутом на ветвях решетчатых артерий. *Вестник оториноларингологии*. 2019;4(2):25–27. <https://doi.org/10.17116/otorino.2019.404125>.
- Rusetsky Yu.Yu., Spiranskaya O.A., Sergeeva N.S., Lipsky K.B., Sadikov I.S. Endoscopic closure of septal perforation in children with a vascularized flap on the ethmoidal artery. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;4(2):25–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino.2019.404125>.
- Castellnuovo P., Ferrelli F., Khodaei I., Palma P. Anterior ethmoidal artery septal flap for the management of septal perforation. *Arch Facial Plast Surg*. 2011;13(6):411–414. <https://doi.org/10.1001/archfacial.2011.44>.
- Kaya E., Cingi C., Olgun Y., Soken H., Pinarbasli Ö. Three Layer Interlocking: A Novel Technique for Repairing a Nasal Septum Perforation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015;124(3):212–215. <https://doi.org/10.1177/0003489414550859>.
- Selvarajah J., Saim A.B., Bt Hj Idrus R., Lokanathan Y. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(2):480. <https://doi.org/10.3390/ijms21020480>.
- Sampogna G., Guraya S.Y., Forgione A. Regenerative medicine: Historical roots and potential strategies in modern medicine. *J Microsc Ultrastruct*. 2015;3(3):101–107. <https://doi.org/10.1016/j.jmau.2015.05.002>.
- Dvir T., Timko B.P., Kohane D.S., Langer R. Nanotechnological strategies for engineering complex tissues. *Nat Nanotechnol*. 2011;6(1):13–22. <https://doi.org/10.1038/nnano.2010.246>.
- Imaizumi M., Li-Jessen N.Y.K., Sato Y., Yang D.T., Thibeault S.L. Retention of Human-Induced Pluripotent Stem Cells (hiPS) With Injectable HA Hydrogels for Vocal Fold Engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(4):304–314. <https://doi.org/10.1177/0003489417691296>.
- Caplan A.L. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(6):1445–1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>.
- Han Y., Li X., Zhang Y., Han Y., Chang F., Ding J. Mesenchymal Stem Cells for Regenerative Medicine. *Cells*. 2019;8(8):886. <https://doi.org/10.3390/cells8080886>.
- Mola F., Keskin G., Ozturk M., Muezzinoglu B. The comparison of acellular dermal matrix (Alloderm), Dacron, Gore-Tex, and autologous cartilage graft materials in an experimental animal model for nasal septal repair surgery. *Am J Rhinol*. 2007;21(3):330–334. <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.2975>.
- Jasso-Victoria R., Olmos-Zuñiga J.R., Gutierrez-Marcos L.M., Sotres-Vega A., Manjarrez Velazquez J.R., Gaxiola-Gaxiola M. et al. Usefulness of bovine pericardium as interpositional graft in the surgical repair of nasal septal perforations (experimental study). *J Invest Surg*. 2003;16(4):209–217. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12893497>.
- de Gabory L., Bareille R., Stoll D., Bordenave L., Fricain J.C. Biphasic calcium phosphate to repair nasal septum: the first in vitro and in vivo study. *Acta Biomater*. 2010;6(3):909–919. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.08.018>.
- Martinez Neto E.E., Dolci J.E.L. Nasal septal perforation closure with bacterial cellulose in rabbits. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(4):442–449. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942010000400007>.
- Yildirim G., Onar V., Sayin I., Onol S.D., Aydin T. The reconstruction of nasal septal perforation with high density porous polyethylene covered with fascia lata: an experimental study on rabbit model. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011;4(3):137–141. <https://doi.org/10.3342/ceo.2011.4.3.137>.
- Elsaesser A.F., Bermueller C., Schwarz S., Koerber L., Breiter R., Rotter N. In vitro cytotoxicity and in vivo effects of a decellularized xenogenic collagen scaffold in nasal cartilage repair. *Tissue Eng Part A*. 2014;20(11–12):1668–1678. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2013.0365>.
- Hernández Martínez V.M., García Benavides L., Totsuka Sutto S.E., Cardona Muñoz E.G., Campos Bayardo T.I., Pascoe Gonzalez S. Effectiveness of degradable and non-degradable implants to close large septal perforations in an experimental model. *J Plast Surg Hand Surg*. 2016;50(4):222–226. <https://doi.org/10.3109/2006656X.2016.1152973>.
- Yücebaş K., Taşkın U., Oktay M.F., Tansuker H.D., Erdil M., Altınay S. et al. Polypropylene mesh for nasal septal perforation repair: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(1):261–266. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4237-5>.
- Kim J.W., Woo K., Kim J.M., Choi M.E., Kim Y.M., Yang S.G. et al. Effect of expanding nanocellulose sponge on nasal mucosal defects in an animal model. *Regen Biomater*. 2020;7(1):47–52. <https://doi.org/10.1093/rb/rbz054>.
- Kim S.J., Jung S.Y., Lee M.J., Bae J.H., Kim H.S. Porcine Tracheal Mucosa-Derived Decellularized Patch to Prevent Septal Perforation in a Rabbit Model. *Am J Rhinol Allergy*. 2021;35(4):417–425. <https://doi.org/10.1177/1945892420961971>.
- Shokri A., Ramezani K., Jamalpour M.R., Mohammadi C., Vahdatinia F., Irani A.D. et al. In vivo efficacy of 3D-printed elastin-gelatin-hyaluronic acid scaffolds for regeneration of nasal septal cartilage defects. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2022;110(3):614–624. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34940>.
- Vavrina I. *Nasal Septum Perforation Treatment Using Tissue Engineered Cartilage Graft (NSP)*. 2020. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04633928>.

49. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>.
50. Svistushkin M.V., Kotova S.L., Shekhter A.B., Svistushkin V.M., Akovantseva A.A., Frolova A.A. et al. Collagen fibrillar structures in vocal fold scarring and repair using stem cell therapy: a detailed histological, immunohistochemical and atomic force microscopy study. *J Microsc.* 2019;274(1):55–68. <https://doi.org/10.1111/jmi.12784>.
51. Mattei A., Magalon J., Bertrand B., Philandrianos C., Veran J., Giovanni A. Cell therapy and vocal fold scarring. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(5):339–345. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.06.006>.
52. Wang H., Zhu C., Xu Z., Wei X., Shen H., Wang L. et al. Clinical application of collagen membrane with umbilical cord-derived mesenchymal stem cells to repair nasal septal perforation. *Biomed Mater.* 2021;17(1). <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ac33c0>.
53. Hong Z., Chen J., Zhang S., Zhao C., Bi M., Chen X. et al. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial. *Int Orthop.* 2019;43(5):1123–1134. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-4099-0>.
54. Deptuła M., Brzezicka A., Skoniecka A., Zieliński J., Piśkuła M. Adipose-derived stromal cells for nonhealing wounds: Emerging opportunities and challenges. *Med Res Rev.* 2021;41(4): 2130–2171. <https://doi.org/10.1002/med.21789>.
55. Lee M.H., Kang B.Y., Wong C.C., Li A.W., Naseer N., Ibrahim S.A. et al. A systematic review of autologous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) for the treatment of acute cutaneous wounds. *Arch Dermatol Res.* 2022;314(5):417–425. <https://doi.org/10.1007/s00403-021-02242-x>.
56. Haahr M.K., Jensen C.H., Toyserkani N.M., Andersen D.C., Damkier P., Sørensen J.A. et al. Safety and Potential Effect of a Single Intracavernous Injection of Autologous Adipose-Derived Regenerative Cells in Patients with Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy: An Open-Label Phase I Clinical Trial. *EBioMedicine.* 2016;5:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.024>.
57. Lander E. Autologous Stromal Vascular Fraction: A New Era of Personal Cell Therapy. *J Stem Cells Res Devel Ther.* 2018;4:1–6. <https://doi.org/10.24966/SRDT-2060/100011>.

Вклад авторов:

Концепция статьи и написание текста – Лобачева В.В., Золотова А.В., Шевчик Е.А., Свистушкин М.В.

Сбор и обработка материала – Лобачева В.В.

Обзор литературы – Тыхкина И.А.

Перевод на английский язык и анализ материала – Золотова А.В.

Редактирование и утверждение окончательного варианта статьи – Свистушкин В.М.

Contribution of authors:

Concept of the article and text development – Viktoria V. Lobacheva, Anna V. Zolotova, Elena A. Shevchik, Mikhail V. Svistushkin

Collection and processing of material – Viktoria V. Lobacheva

Literature review – Irina A. Tyckina

Translation into English and material analysis – Anna V. Zolotova

Editing and approval of the final version of the article – Valery M. Svistushkin

Информация об авторах:

Лобачева Виктория Викторовна, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7734-6892>; viktoria.lobacheva@ya.ru

Свистушкин Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, директор клиники болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

Золотова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>; zolotova.anna.vl@gmail.com

Свистушкин Михаил Валерьевич, к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>; svistmih@live.ru

Шевчик Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; elena.shevchik@gmail.com

Тыхкина Ирина Андреевна, студент, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2464-0742>; tychkina010203@mail.ru

Information about the authors:

Viktoria V. Lobacheva, Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7734-6892>; viktoria.lobacheva@ya.ru

Valery M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Director of the Ear, Throat and Nose Diseases Clinic, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7414-1293>; svvm3@yandex.ru

Anna V. Zolotova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3700-7367>; zolotova.anna.vl@gmail.com

Mikhail V. Svistushkin, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8552-1395>; svistushkin1@gmail.com

Elena A. Shevchik, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicines, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0051-3792>; elena.shevchik@gmail.com

Irina A. Tyckina, Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2464-0742>; tychkina010203@mail.ru