

# Тканеинженерный подход

## К ЗАКРЫТИЮ СТОЙКИХ ПЕРФОРАЦИЙ БАРАБАННОЙ ПЕРЕПОНКИ

**В.М. СВИСТУШКИН<sup>1</sup>, П.С. ТИМАШЕВ<sup>2</sup>, А.В. ЗОЛотова<sup>1</sup>, Ж.Т. МОКОЯН<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр.1

<sup>2</sup> Институт регенеративной медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр.1

### Информация об авторах:

**Свистушкин Валерий Михайлович** – д.м.н., профессор, завкафедрой болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Тимашев Петр Сергеевич** – д.х.н., профессор, директор Института регенеративной медицины Федерального государственного авто-

номного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (916)782-07-67; e-mail: timashev.peter@gmail.com  
**Золотова Анна Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); тел.: +7 (985)996-45-07; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com  
**Мокоян Жанна Тиграновна** – ассистент кафедры болезней уха, горла и носа Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (915)366-16-64; e-mail: god\_zhan@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Данная статья посвящена тканеинженерному подходу к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки. В статье представлен краткий обзор литературы, посвященный различным направлениям тканевой инженерии барабанной перепонки на современном этапе.

**Ключевые слова:** тканевая инженерия барабанной перепонки, стойкие перфорации барабанной перепонки, скаффолд, факторы роста

**Для цитирования:** Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Золотова А.В., Мокоян Ж.Т. Тканеинженерный подход к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки. *Медицинский совет.* 2019; 8: 132-136. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Tissue engineering approach

## TO THE CLOSURE OF CHRONIC TYMPANIC MEMBRANE PERFORATIONS

**Valery M. SVISTUSHKIN<sup>1</sup>, Petr S. TIMASHEV<sup>2</sup>, Anna V. ZOLOTOVA<sup>1</sup>, Zhanna T. MOKOYAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

<sup>2</sup> Institute of Regenerative Medicine of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

### Author credentials:

**Svistushkin Valery Mikhailovich** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7(916) 677-96-09; e-mail: svvm3@yandex.ru

**Timashev Petr Sergeevich** – Dr. of Sci. (Chemistry), Professor, Director of the Institute of Regenerative Medicine of the Federal State Autonomous Educational

Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (916)782-07-67; e-mail: timashev.peter@gmail.com

**Zolotova Anna Vladimirovna** – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the

Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (985)996-45-07; e-mail: zolotova.anna.vl@gmail.com  
**Mokoyan Zhanna Tigranovna** – Assistant of the Department of Ear, Throat and Nose Diseases of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: +7 (915)366-16-64; e-mail: god\_zhan@mail.ru

The article is devoted to the tissue engineering approach to the chronic perforations closure. This paper contains a short literature review of contemporary tissue engineering techniques for the tympanic membrane.

**Keywords:** tissue engineering of the tympanic membrane, chronic tympanic membrane perforations, scaffold, growth factors

**For citing:** Svistushkin V.M., Timashev P.S., Zolotova A.V., Mokoyan Z.T. Tissue-engineering approach to closure of persistent eardrum perforations. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 8: 132-136. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

Процесс восприятия звуков складывается из трансформации механической энергии звуковых волн в биомеханический сигнал, который стимулирует специфические рецепторы, создающие нервный импульс. Этот процесс начинается с колебания барабанной перепонки под воздействием акустического давления [1]. Барабанная перепонка (БП) в своей большей натянутой части имеет трехслойную структуру, наружный эпидермальный слой представлен кератиноцитами, средний фиброзный слой содержит фибробласты и коллаген II и III типа, внутренний эпителиальный представлен плоским неороговевающим эпителием. Механические параметры барабанной перепонки, такие как упругость и эластичность, определяют средний фиброзный слой барабанной перепонки, в котором также можно выделить два слоя в зависимости от направления волокон. Внутренние волокна направлены циркулярно и представлены в основном коллагеном III типа, а наружные, радиально направленные, состоят в основном из коллагена II типа [2]. Барабанная перепонка не является однородной структурой, ее толщина варьирует от 30 до 150 мкм [3].

Ведущей причиной нарушения звукопроводения, или кондуктивной тугоухости, является нарушение целостности барабанной перепонки вследствие травмы или воспалительного процесса в среднем ухе [4]. Острые перфорации барабанной перепонки часто закрываются самостоятельно, однако, по разным данным, в 6–24% случаев становятся стойкими [5]. Это приводит к снижению слуха и к развитию хронического воспаления в среднем ухе, которое сопровождается периодическими выделениями из уха, болью в ухе, ушным шумом, головокружением.

В Центральном федеральном округе России в 2018 г. в структуре заболеваемости, по данным оториноларингологических стационаров, было зарегистрировано 37 861 случай госпитализации пациентов с заболеваниями среднего уха (в эту группу входят хронический средний отит и его осложнения), при этом летальность в этой группе составила 19 пациентов, из которых 17 случаев приходится на послеоперационную летальность.

По современным представлениям, стойкое нарушение целостности барабанной перепонки является абсолютно хирургической патологией. В настоящее время лечение пациентов со стойкой перфорацией барабанной пере-

понки предполагает выполнение хирургического вмешательства, направленного на закрытие перфорации барабанной перепонки, – мирингопластики или тимпанопластики. Эти операции относятся к высокотехнологичным методам лечения, являются дорогостоящими и предполагают длительную тампонаду наружного слухового прохода (в среднем около 14 дней). Классический подход к пластическому закрытию стойких перфораций барабанной перепонки предполагает использование аутоканной пациента – фасции височной мышцы, хряща и перихондрия. При этом вероятность положительного морфофункционального результата хирургического лечения варьирует от 75 до 92%, зависит от многих факторов, в том числе толщины используемого трансплантата, опыта хирурга, тщательности дезэпидермизации краев перфорации, и не исключает возникновения реперфорации барабанной перепонки [6].

Среди предлагаемых альтернативных методов лечения пациентов со стойкими перфорациями барабанной перепонки на современном этапе активно изучаются методы тканевой инженерии [7, 8].

Согласно основному принципу тканевой инженерии, для регенерации тканей необходимо взаимодействие трех базовых компонентов: мультипотентных клеток, скаффолда и регуляторных факторов. Число опубликованных работ, посвященных закрытию стойких перфораций БП с использованием тканеинженерных подходов, за последние 5 лет превышает 70. Среди них преобладают работы с использованием скаффолдов и регуляторных факторов, лишь 9 экспериментальных работ посвящены клеточным технологиям [9].

Скаффолд представляет собой соединительнотканый матрикс, обеспечивающий механический каркас для клеток и участвующий в регуляции дифференцировки клеток. Скаффолды, в свою очередь, подразделяются на биodeградируемые и биостабильные. Важным фактором для регенерации является соответствие биомеханических параметров используемого скаффолда параметрам межклеточного матрикса восстанавливаемой ткани. Так, например, для восстановления менее упругих тканей могут использоваться гелеобразные формы скаффолда. Чаще всего для закрытия перфораций барабанной перепонки применяются скаффолды на основе коллагена [10].

Основное разнообразие описанных в литературе тканеинженерных методик сводится к использованию различных регуляторных и ростовых факторов. В некоторых работах такие вещества используются изолированно в форме специальных капель, в других – являются лишь частью тканеинженерного конструкта [10].

Выделяют следующие основные проблемы, препятствующие регенерации барабанной перепонки: отсутствие структурной опоры, недостаточный ангиогенез, дефицит межклеточного матрикса, который ведет к недостаточной клеточной адгезии [10].

Тканевая инженерия оперирует двумя возможными подходами: «in vitro», предполагающий создание готового конструкта в специальных тканевых культурах и биореакторах, и «in vivo» [8].

Согласно основным канонам регенеративной медицины восстановление барабанной перепонки может быть достигнуто тремя способами: 1) создание на основе скаффолда, факторов роста и стволовых клеток конструкта для последующего закрытия дефекта; 2) введение в дефект скаффолда с последующим нанесением факторов роста в форме капель; 3) введение в дефект скаффолда, предварительно пропитанного раствором факторов роста [11].

Зарубежными авторами проведен ряд исследований, доказывающих эндогенный регенеративный потенциал барабанной перепонки. Согласно результатам, в области фиброзного кольца барабанной перепонки и рукоятки молоточка обнаружены фибробласты [12]. Данный вывод позволяет воспользоваться методикой тканевой инженерии *in situ*, то есть использовать лишь два компонента – скаффолд и регуляторный фактор для эффективного закрытия стойкой перфорации барабанной перепонки.

Процессы регенерации в барабанной перепонке несколько отличаются от других тканей, что обусловлено отсутствием опоры для миграции эпителиальных клеток. Именно по этой причине цель хирургических вмешательств сводится к воссозданию этой опоры посредством использования различных доступных аутоклеток пациента (фасции, хряща, перихондрия). Тканеинженерный подход сфокусирован на поиске новых материалов, близких по механическим свойствам к барабанной перепонке, и их использовании в качестве скаффолдов для достижения лучшей регенерации. Среди известных скаффолдов выделяют децеллюляризованные ткани и полимеры.

Децеллюляризованные ткани получают посредством удаления клеток из алло- и ксенографтов. Децеллюляризация позволяет сохранить большинство биологических и механических свойств межклеточного матрикса используемой ткани. Среди описанных скаффолдов такого типа выделяют децеллюляризованный коллаген (трупный или из свиной брюшины), препарат децеллюляризованной дермы (человеческий), препарат децеллюляризованного подслизистого слоя стенки тонкого кишечника (свиной) и др. [10]. В большинстве описанных работ децеллюляризованные матриксы использовались в условиях эксперимента, лишь препарат Аллодерм изучался в клиническом исследовании [13].

Использование децеллюляризованных алло- и ксено-трансплантатов в клинической практике весьма ограничено безопасностью и этическими аспектами. [14].

Таким образом, полимеры обладают существенными преимуществами. Размер, форма и структура полимерных скаффолдов переменны и могут быть изменены в зависимости от необходимых механических параметров. Более того, в настоящее время разработаны биосовместимые и биodeградируемые скаффолды, использование которых считается наиболее безопасным. При этом полимеры не способны полностью воспроизводить структуру нативной барабанной перепонки [9, 10].

На сегодняшний день количество работ, посвященных исследованию эффективности использования различных полимерных скаффолдов, наиболее велико среди работ в области регенеративной медицины барабанной перепонки. Несколько зарубежных клинических работ посвящено использованию желатиновой губки в сочетании с факторами роста [15]. По результатам проведенных исследований получены данные о биосовместимости данного материала, а также более быстром закрытии дефектов барабанной перепонки. Другой полимер (полилизин полимеризованный с латексом) использовался в качестве материала для тампонады наружного слухового прохода после традиционной тимпанопластики с использованием фасции височной мышцы, в ходе данной работы был отмечен выраженный ангиогенез и быстрая васкуляризация неомембраны [16]. Достаточное количество экспериментальных работ посвящено сокращению времени закрытия перфорации барабанной перепонки, а также восстановлению трехслойной структуры барабанной перепонки при использовании фиброина шелка для закрытия перфораций барабанной перепонки [17]. Также австралийскими авторами запатентована искусственная барабанная перепонка, созданная из фиброина шелка, которая рекомендуется для постоянного использования у пациентов, отказывающихся от хирургического вмешательства [18].

Еще одним полимерным материалом, активно изучаемым и в других областях тканевой инженерии, является хитозан. Хитозан представляет собой мукополисахарид, обладающий антибактериальными свойствами. Водорастворимые и водостойкие формы хитозана доказано усиливают регенерацию кожи, костной ткани и печени. В литературе представлены в основном экспериментальные сравнительные исследования, в ходе которых выявлено более быстрое закрытие острых и подострых перфораций барабанной перепонки, более плотная укладка коллагена в восстановленной ткани при использовании хитозана [19–21].

Использование полимера гиалуроновой кислоты, несмотря на высокую эффективность, по данным экспериментальных работ, не привело к более быстрому заживлению перфорации в клинических исследованиях [22].

Другой полимер, альгинат, полученный из морских водорослей, который использовался в экспериментальных работах, требует дальнейшего изучения безопасности [23].

Немаловажным компонентом тканеинженерного подхода являются факторы роста, стимулирующие миграцию и пролиферацию клеток [7, 10]. Выделяют пять основных факторов роста: эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста b (TGF-b). В тканевой инженерии барабанной перепонки большое количество исследований посвящено использованию ростовых факторов из первых двух групп. Эти биомолекулы, как упоминалось выше, могут использоваться в форме капель или устанавливаться вместе со скаффолдом.

Эпидермальный фактор роста стимулирует синтез ДНК, РНК, белков и гиалуроновой кислоты. Более того, существует высокая аффинность рецепторов к EGF в эпителиальных и стромальных клетках барабанной перепонки. Несмотря на то что количество рецепторов к EGF не увеличивается при возникновении дефекта, именно ингибирование этих рецепторов приводит к формированию стойкой перфорации барабанной перепонки [24].

Тем не менее при применении эпидермального фактора роста было отмечено развитие осложнений, в том числе и формирование холестеатомы [25].

Наиболее часто используемым и хорошо изученным среди семейства факторов роста фибробластов является основной фактор роста фибробластов b (FGF-b). Данный фактор роста вырабатывается после травмирования барабанной перепонки и усиливает регенерацию посредством активации различных механизмов. Основным фактор роста фибробластов работает преимущественно в наружном слое, где отмечается наибольшая концентрация специфических рецепторов к нему, однако эти рецепторы также расположены и в клетках внутреннего слоя барабанной перепонки [26]. В настоящее время эффективность использования фактора роста фибробластов при закрытии острых и стойких перфораций барабанной перепонки, в том числе и в комбинации с различными скаффолдами, доказана во многих экспериментальных работах [27, 28].

В ходе экспериментальной работы Nakuba получены данные о восстановлении трехслойной структуры барабанной перепонки при использовании желатинового скаффолда и фактора роста фибробластов. При этом положительный результат был достигнут у 100% живот-

ных основной группы, в то время как в контрольной группе, где использовался только желатиновый гель, полноценное закрытие дефекта наблюдалось у 61% [29].

Особый интерес представляют результаты пилотных клинических исследований. Так, в одной из опубликованных работ при прямой аппликации фактора роста фибробластов на края подострой перфорации БП у 11 из 12 пациентов произошло полное закрытие дефекта, в группе контроля спонтанное закрытие было отмечено лишь у 9 из 17 пациентов [30].

В рандомизированном клиническом исследовании Kanetani оценивал эффективность закрытия больших стойких дефектов барабанной перепонки с применением фактора роста фибробластов и коллагеновой губки. В основной группе после деэпидермизации краев перфорации дефект укрывался истонченным фрагментом желатиновой губки, пропитанной раствором фактора роста фибробластов, и фиксировался фибриновым клеем, в контрольной группе закрытие дефекта не проводилось. Полное закрытие дефекта наблюдалось у 52 из 53 пациентов основной группы и лишь у 1 из 10 пациентов контрольной группы [31].

Использование тканеинженерных клеточных технологий в настоящее время весьма ограничено и сводится лишь к экспериментальным исследованиям. В тканевой инженерии барабанной перепонки это обусловлено, с одной стороны, наличием ряда возможных труднопрогнозируемых побочных явлений, дороговизной испытаний и этическими аспектами, а с другой стороны, эндогенным регенеративным потенциалом барабанной перепонки и отсутствием острой необходимости использования стволовых клеток.

Таким образом, на современном этапе применение тканеинженерного подхода к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки представляется весьма актуальным. Преимуществами тканеинженерного подхода, по сравнению с классическим, является сохранение аутоканей пациента, уменьшение времени пребывания пациента в стационаре, экономическая выгода. Особенно перспективным является дальнейшее исследование эффективности и безопасности применения комбинации скаффолдов и факторов роста.



Поступила/Received 05.03.2019

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Salih W.H.M., Muyschondt P.G.G. & Dirckx J.J.J. Tympanic membrane pressure buffering function at quasi-static and low-frequency pressure variations. *Hearing Research*. 2017;353:49–56.
- Knutsson J., Bagger-Sjöbäck D., Von Unge M. Collagen type distribution in the healthy human tympanic membrane. *Otol Neurotol*. 2009;30(12):25–29.
- Volandri G., Di Puccio F., Forte P, Carmignani C. Biomechanics of the tympanic membrane. *J Biomech*. 2011;44(12):19–36.
- Косяков С.Я., Пчеленок Е.В. Современные подходы к лечению хронического гнойного среднего отита с холестеатомой. *Вестник оториноларингологии*. 2014;6:4–7. [Kosyakov S.Ya., Pchelenok E.V. Modern approaches to the treatment of chronic otitis with cholesteatoma. *Herald of Otorhinolaryngology [Vestnik otorinolaringologii]*. 2014;6:4–7.] (In Russ).
- Плужников М.С., Дискаленко В.В., Курмашова Л.М. Современное состояние проблемы хирургической реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха. *Вестник оториноларингологии*. 2006;5:63–66. [Pluzhnikov M.S., Diskalenko V.V., Kurmashova L.M. Modern state of the problem of surgical rehabilitation of patients with chronic inflammatory diseases of the middle ear. *Herald of Otorhinolaryngology [Vestnik otorinolaringologii]*. 2006;5:63–66.] (In Russ).
- Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Зеленкова В.Н., Лаврова А.С., Н.Р. Акмулдиева. Анализ эффективности тимпаноластики у больных хроническим перфоративным средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2014;6:8–11. [Garov E.V., Sidorina N.G., Zelenkova V.N., Lavrova A.S., Akmuldieva N.R. Analysis of the effectiveness of tympanoplasty in patients with chronic otitis. *Herald of Otorhinolaryngology [Vestnik otorinolaringologii]*. 2014;6:8–11.] (In Russ).
- Teh B.M., Marano R.J., Shen Y., Friedland P.L., Dilley R.J., & Atlas M.D. Tissue Engineering of the Tympanic Membrane. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2013;19(2):116–132.

8. Lott D.G. & Janus J.R. Tissue Engineering for Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(12):1722–1733.
9. Hong P., Bance M. & Gratzner P.F. Repair of tympanic membrane perforation using novel adjuvant therapies: A contemporary review of experimental and tissue engineering studies. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(1):3–12.
10. Villar-Fernandez M.A. & Lopez-Escamez J.A. Outlook for tissue engineering of the tympanic membrane. *Audiology Research*. 2015;5(1):9–19.
11. Immich A.P.S., Pennacchi P.C., Naves A.F., Felisbino S.L., Boemo R.L., Maria-Engler S.S. & Catalan, L.H. Improved tympanic membrane regeneration after myringoplastic surgery using an artificial biograft. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;73:48–58.
12. Knutsson J., Von Unge M., Rask-Andersen H. Localization of progenitor stem cells in the human tympanic membrane. *Audiol Neurootol*. 2011;16:63–69.
13. Benecke J.E. Tympanic Membrane Grafting With AlloDerm. *The Laryngoscope*. 2001;111(9):1525–1527.
14. Schwarz D., Pazen D., Gosz K., Schwarz S., Nünning M., Gostian A.-O. Beutner D. Acoustic Properties of Collagenous Matrices of Xenogenic Origin for Tympanic Membrane Reconstruction. *Otology & Neurotology*. 2016;37(6):692–697.
15. Hong P., Bance M., Gratzner P.F. Repair of tympanic membrane perforation using novel adjuvant therapies: a contemporary review of experimental and tissue engineering studies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013; 77:3–12.
16. Mota C., Danti S., D'Alessandro D., Trombi L., Ricci C., Puppi D. et al. Multiscale fabrication of biomimetic scaffolds for tympanic membrane tissue engineering. *Biofabrication*. 2015;7(2):15–19.
17. Shen Y., Redmond S.L., Teh B.M., Yan S., Wang Y., Atlas M.D., et al. Tympanic membrane repair using silk fibroin and acellular collagen scaffolds. *Laryngoscope*. 2013;123(19):76–82.
18. Rodney C. Perkins, inventor. Synthetic tympanic membrane. United States patent. US 4077069. 1977 Jan 14.
19. Kim J.H., Bae J.-H., Lim K.T., Choung P.H., Park J.S., Choi S.J., et al. Development of water-insoluble chitosan patch scaffold to repair traumatic tympanic membrane perforations. *J Biomed Mater Res A*. 2009;90(4):46–55.
20. Kim J., Choi S., Park J., Lim K.T., Choung P.H., Kim S.W., et al. Tympanic membrane regeneration using a water-soluble chitosan patch. *Tissue Eng A*. 2010;16(2):25–32.
21. Kim J., Kim S., Choi S., Lim K.T., Lee J.B., Seonwoo H., et al. A healing method of tympanic membrane perforations using three-dimensional porous chitosan scaffolds. *Tissue Eng A*. 2011;17(27):63–72.
22. Saliba I., Woods O. Hyaluronic acid fat graft myringoplasty: a minimally invasive technique. *Laryngoscope*. 2011;121(3):75–80.
23. Weber D.E., Semaan M.T., Wasman J.K., Beane R., Bonassar L.J., Megerian C.A. Tissue-engineered calcium alginate patches in the repair of chronic chinchilla tympanic membrane perforations. *Laryngoscope*. 2006;116(7):10–19.
24. Santa Maria P.L., Redmond S.L., Atlas M.D., Ghassemifar R. The role of epidermal growth factor in the healing tympanic membrane following perforation in rats. *Journal of Molecular Histology*. 2010;41(6):309–314.
25. Xie S., Wang X., Ren H., Liu X., Ren J., Liu W. HB-EGF expression as a potential biomarker of acquired middle ear cholesteatoma. *Acta Otolaryngol*. 2017;137(8):797–802.
26. Kakigi A., Uchida A., Nishimura M., Takeda T., Takeda S., Nakatani H. Expression of fibroblast growth factor receptors 1–4 in human chronic tympanic membrane perforation. *J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2010;71:67–70.
27. Kato M., Jackler R. Repair of chronic tympanic membrane perforations with fibroblast growth factor. *Otolaryngol Neck Surg*. 1996;115(5):38–47.
28. Fina M., Bresnick S., Baird A., Ryan A. Improved healing of tympanic membrane perforations with basic fibroblast growth factor. *Growth Factors*. 1991;5(2):65–72.
29. Hakuba N., Tabata Y., Hato N., Fujiwara T. and Gyo K. Gelatin Hydrogel With Basic Fibroblast Growth Factor for Tympanic Membrane Regeneration. *Otol Neurotol*. 2014;35(3):540–544.
30. Lou Z., Huang P., Yang J., Xiao J., Chang J. Direct application of bFGF without edge trimming on human subacute tympanic membrane perforation. *Am J of Otolaryngol*. 2016;2(37):156–161.
31. Kanemaru S.-I., Umeda H., Kitani Y., Nakamura T., Hirano S., Ito J. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otol Neurotol*. 2011;32(12):18–23.

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

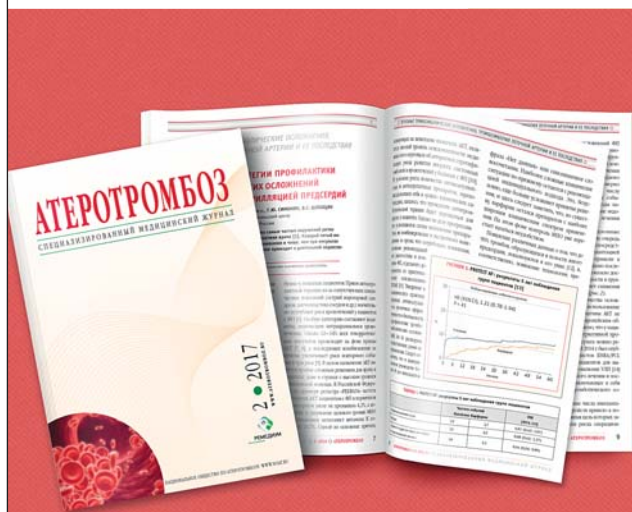
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



Реклама

[www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

- НОВОСТИ
- АРХИВ ВЫПУСКОВ

**РЕМЕДИУМ**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
remedium@remedium.ru