

© Team of authors, 2026 / © Коллектив авторов, 2026
3.1.3. Otorhinolaryngology / 3.1.3. Оториноларингология

Experimental study of the combined use of biopolymer materials for nonsurgical induction of occlusion in persistent tympanic membrane perforations

M.V. Svistushkin¹, G.N. Nikiforova¹, V.I. Sevastianov², N.V. Perova², N.B. Serejnikova¹, I.A. Zinchenko¹, A.A. Platonova¹, V.A. Kudryavtseva¹, P.I. Lazareva¹, V.M. Svistushkin¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Autonomous Non-Profit Organization "Institute of Medical and Biological Research and Technologies", Moscow, Russia

Contacts: Mikhail Valerievich Svistushkin – e-mail: svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru

Экспериментальное исследование совместного применения биополимерных материалов для нехирургической индукции окклюзии стойких перфораций барабанной перепонки

М.В. Свистушкин¹, Г.Н. Никифорова¹, В.И. Севастьянов², Н.В. Перова², Н.Б. Сережникова¹, И.А. Зинченко¹, А.А. Платонова¹, В.А. Кудрявцева¹, П.И. Лазарева¹, В.М. Свистушкин¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», Москва, Россия

Контакты: Свистушкин Михаил Валерьевич – e-mail: svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru

生物聚合物材料联合应用用于持续性鼓膜穿孔非手术闭合诱导的实验研究

M.V. Svistushkin¹, G.N. Nikiforova¹, V.I. Sevastianov², N.V. Perova², N.B. Serejnikova¹, I.A. Zinchenko¹, A.A. Platonova¹, V.A. Kudryavtseva¹, P.I. Lazareva¹, V.M. Svistushkin¹

¹俄罗斯联邦卫生部谢切诺夫第一莫斯科国立医科大学 (谢切诺夫大学), 莫斯科, 俄罗斯

²自主非营利组织“医学与生物学研究及技术研究所”, 莫斯科, 俄罗斯

Contacts: Mikhail Valerievich Svistushkin – e-mail: svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru

Objective. To evaluate the efficacy of combined application of an extracellular matrix biomimetic – a collagen-containing microheterogeneous hydrogel – and a biopolymer membrane based on a bacterial copolymer for the repair of persistent tympanic membrane perforations in an experimental animal model.

Material and methods. The study was conducted in 12 male laboratory chinchillas with an experimentally induced model of persistent tympanic membrane perforation. Both tympanic membranes from each animal were included and allocated into three groups: an experimental group (n=9), a control group without biopolymer treatment (n=9), and an intact group (n=6). In the experimental group, following dissection of the epidermal edge of the perforation, the defect was treated with a collagen-containing hydrogel and covered with a resorbable biopolymer membrane. In the control group, only edge dissection was performed. Animals were monitored endoscopically throughout the observation period. Euthanasia was performed on postoperative days 14 and 35, followed by histological examination of the tympanic membrane.

Results. In the control group (n = 6), no spontaneous closure of persistent tympanic membrane perforations was observed by postoperative day 35; defects persisted and, in some cases, increased in size. In contrast, complete closure was achieved in all cases in the experimental group (n=6) by day 35. The former perforation site was barely discernible and closely resembled intact membrane tissue.

Conclusion. The combined use of a collagen-containing microheterogeneous hydrogel and a biopolymer membrane, together with epidermal edge dissection, promotes complete anatomical closure and more physiologically appropriate morphological restoration of persistent tympanic membrane perforations.

Keywords: Tympanic membrane; tympanic membrane perforation; persistent perforation; regenerative medicine; tissue engineering; biopolymer; extracellular matrix biomimetic; hydrogel; membrane.

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

Financing. The work was completed without sponsorship.

For citation: Svistushkin M.V., Nikiforova G.N., Sevastianov V.I., Perova N.V., Serejnikova N.B., Zinchenko I.A., Platonova A.A., Kudryavtseva V.A., Lazareva P.I., Svistushkin V.M. Experimental study of the combined use of biopolymer materials for nonsurgical induction of occlusion in persistent tympanic membrane perforations. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(3):46–58

Doi: 10.25792/HN.2026.14.3.46-58

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, drawings, photographs of patients.

Цель исследования. Изучить возможности совместного применения биомиметика внеклеточного матрикса – коллагенсодержащего микрогетерогенного гидрогеля и биополимерной мембраны на основе бактериального сополимера в восстановлении стойких перфораций барабанной перепонки (БП) в эксперименте на лабораторных животных.

Материал и методы. Экспериментальная работа выполнена на 12 самцах лабораторных шиншил, у которых формировалась модель стойкой перфорации БП. В эксперименте были задействованы обе БП каждого животного, которые были распределены в 3 группы: опытную (n=9), контрольную без применения биополимерных материалов (n=9) и интактную (n=6). В опытной группе после диссекции эпидермального края перфорации выполнялось закрытие дефекта с применением коллагенсодержащего гидрогеля и резорбируемой мембраны, в контрольной группе проводилась только диссекция эпидермального края. За животными осуществлялось динамическое наблюдение с эндоскопическим контролем. Вывод животных из эксперимента проводился на 14-е и 35-е сутки после операции с последующим морфологическим исследованием тканей БП.

Результаты. В контрольной группе (n=6) к 35-м суткам после операции закрытия стойких перфораций БП не отмечено ни в одном из случаев, наблюдалось сохранение или увеличение размеров дефектов. В опытной группе (n=6) с применением биополимерных материалов к 35-м суткам достигнуто полное закрытие перфораций БП во всех случаях наблюдения, область прежнего дефекта была слабо заметна и мало отличима от неповрежденных участков БП.

Заключение. Совместное применение коллагенсодержащего гетерогенного гидрогеля и биополимерной мембраны в сочетании с диссекцией эпидермального края при лечении стойких перфораций БП способствует полному анатомическому и более верному морфологическому восстановлению ткани, приближенной к интактной БП.

Ключевые слова: барабанная перепонка, перфорация барабанной перепонки, стойкая перфорация, регенеративная медицина, тканеинженерные технологии, биополимеры, биомиметик внеклеточного матрикса, гидрогель, мембрана

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Источники финансирования отсутствуют.

Для цитирования: Свистушкин М.В., Никифорова Г.Н., Севастьянов В.И., Перова Н.В., Серезникова Н.Б., Зинченко И.А., Платонова А.А., Кудрявцева В.А., Лазарева П.И., Свистушкин В.М. Экспериментальное исследование совместного применения биополимерных материалов для нехирургической индукции окклюзии стойких перфораций барабанной перепонки. *Head and Neck. Голова и шея. Российский журнал.* 2026;14(3):46–58

Doi: 10.25792/HN.2026.14.3.46-58

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

研究目的: 评估细胞外基质仿生材料——含胶原微异质水凝胶与基于细菌共聚物的生物聚合物膜联合应用, 在实验动物模型中修复持续性鼓膜穿孔的效果。

材料与方法: 选取12只雄性实验用毛丝鼠, 建立持续性鼓膜穿孔模型。每只动物双侧鼓膜均纳入研究, 并分为三组: 实验组 (n=9)、未进行生物聚合物处理的对照组 (n=9) 及完整组 (n=6)。实验组在对穿孔边缘表皮进行切开处理后, 于缺损处填充含胶原水凝胶并覆盖可吸收生物聚合物膜; 对照组仅行边缘切开处理。观察期间进行内镜随访。分别于术后第14天和第35天处死动物, 并对鼓膜进行组织学检查。

结果: 对照组 (n=6) 在术后第35天未见持续性鼓膜穿孔自发闭合, 缺损持续存在, 部分病例甚至扩大。相比之下, 实验组 (n=6) 于第35天均实现完全闭合, 原穿孔区域几乎不可辨识, 其结构与正常鼓膜组织高度相似。

结论: 含胶原微异质水凝胶与生物聚合物膜联合应用, 并结合穿孔边缘表皮切开处理, 可促进持续性鼓膜穿孔的完全解剖性闭合, 并实现更接近生理状态的形态学修复。

关键词: 鼓膜; 鼓膜穿孔; 持续性穿孔; 再生医学; 组织工程; 生物聚合物; 细胞外基质仿生材料; 水凝胶; 膜

利益冲突: 作者声明无利益冲突。

经费来源: 本研究未获得任何经费资助。

引用格式: Svistushkin M.V., Nikiforova G.N., Sevastianov V.I., Perova N.V., Serejnikova N.B., Zinchenko I.A., Platonova A.A., Kudryavtseva V.A., Lazareva P.I., Svistushkin V.M. Experimental study of the combined use of biopolymer materials for nonsurgical induction of occlusion in persistent tympanic membrane perforations. *Head and Neck. Russian Journal.* 2026;14(3):46–58

Doi: 10.25792/HN.2026.14.3.46-58

作者对所呈现数据的原创性以及发表插图材料 (表格、图示、患者照片) 的可能性负责。

Введение

Барабанная перепонка (БП) представляет собой уникальную структуру, обладающую особыми анатомическими, гистологическими и механо-вибрационными свойствами и принципиально отличающуюся по своему строению и функциям от других органов человека. Ее нормальное функционирование обеспечивается трехслойной структурой с упорядоченным расположением коллагеновых волокон в фиброзном (среднем) слое и общей толщиной около 0,1 мм [1].

Перфорации БП относятся к числу распространенных патологий в оториноларингологической практике. По статистике, их распространенность составляет от 4,5 до 30 случаев на 1000 человек в разных странах мира. Перфорации БП возникают преимущественно вследствие травматического или инфекционно-воспалительного генеза [2]. Перфорации БП бывают острые и стойкие (хронические). Острые перфорации представляют собой свежие дефекты, которые чаще всего заживают самостоятельно в течение нескольких недель. Однако в силу ряда неблагоприятных факторов перфорации БП могут персистировать и становиться стойкими, которые уже не способны к самостоятельному восстановлению. Стойкими перфорациями БП называются состояния длительностью более 3 месяцев [3].

Хронизация перфораций БП наблюдается в 6–24% случаев [4]. В роли факторов, способствующих этому, могут выступать морфофункциональные и гистофункциональные особенности. Среди морфофункциональных особенностей наиболее значимым фактором, по мнению специалистов, является сопутствующая дисфункция слуховой трубы, которая присутствует у 1–5% взрослого и 40% детского населения [5, 6]. Локализация перфорации в передних отделах БП также прогностически неблагоприятная особенность. По данным исследования С.Н. Кочеров (2016), при лечении перфораций в передних отделах они сохраняются после лечения в 72% случаев по сравнению с 20% при перфорациях в задних отделах [7]. По данным проведенного Н.Е. Тап и соавт. мета-анализа (2016), большой размер перфораций также статистически хуже сказывается на заживление дефекта [8]. Пожилой возраст также прогностически неблагоприятен (F. Orji, 2008) [9]. Среди гистофункциональных особенностей, способствующих хронизации перфораций БП, ключевую роль играют нарушения процессов репарации тканей в области дефекта. Так, по данным Н.В. Gladstone и соавт. (1995), эпителиальный слой по краям перфорации может подворачиваться внутрь и соединяться со слизистой оболочкой среднего уха, что приводит к эпителизации краев дефекта, их утолщению и формированию стойкой перфорации [10]. Недостаточность структурной опоры для восстановления эпителиального слоя также рассматривается как фактор, препятствующий заживлению (W.L. Griffin, 1979) [11]. Кроме того, повреждение зон роста эпителия, что возможно при тотальных и субтотальных перфорациях, ограничивает репаративный потенциал БП (С.Р. Amoils,

1992) [12]. Отдельное значение придается недостаточности факторов роста в области дефекта, что ассоциируется с замедлением и неполноценностью репаративных процессов (H. Kaftan, 2008) [13].

Стойкие перфорации БП могут быть как самостоятельным заболеванием при незаживлении острого повреждения в течение 3 месяцев, так и одним из проявлений хронического инфекционно-воспалительного процесса среднего уха, в частности хронического гнойного среднего отита (ХГСО). При этом сохраняется проблема терминологии и классификации в отношении стойких перфораций БП в профессиональном сообществе. В клинической практике такие перфорации нередко относят к ХГСО независимо от наличия гноетечения и инфекционно-воспалительной этиологии. Этот вопрос на протяжении длительного времени остается предметом обсуждения среди врачей во всем мире. Еще в 1998 г. С.Д. Bluestone отмечал, что стойкие перфорации БП в условиях отсутствия инфекции среднего уха не стоит включать в состав ХГСО, более точно их стоит называть просто стойкими перфорациями БП [14]. Схожее мнение отмечают и в 2023 г. М. Khairkar и соавт., так же указывающие, что следует отличать ХГСО с гноетечением от сухих стойких перфораций БП без инфекции среднего уха [15]. Вопрос рассмотрения стойких перфораций БП как самостоятельное заболевание давно актуален. Не стоит путать стойкие перфорации БП, сопровождающиеся гноетечением и образующиеся в результате хронического повреждения инфекционно-воспалительного генеза при ХГСО, и незажившие сухие стойкие перфорации БП, образующиеся в результате острого травматического воздействия, баротравмы, неудачного шунтирования БП, постпаратенезной этиологии и др. Тактика лечения при этих двух видах перфораций может принципиально отличаться.

В настоящее время активно рассматривается новая патогенетическая классификация перфораций БП, предложенная F. Selaimen и соавт. в 2021 г., основанная на анализе 1003 перфораций. Авторы рассматривают 2 механизма формирования повреждения: «изнутри-наружу» и «снаружи-внутри», указывающее не анатомическое направление разрыва, а патогенетическое направление процесса. Перфорации по типу «изнутри-наружу» возникает как результат острого повреждения БП, когда внутреннее давление в среднем ухе прорывает интактную БП изнутри в сторону наружного слухового прохода (баротравма, острый средний отит, прямое механическое повреждение). Такие перфорации не сопровождаются признаками ретракции БП и лучше поддаются лечению. Перфорации по типу «снаружи-внутри» формируются как конечный этап длительного хронического процесса, начинающегося с ретракции БП вследствие дисфункции слуховой трубы. Они формируются по механизму хронического отрицательного давления в среднем ухе и приводят к ишемии, атрофии и истончению БП, а как следствие – разрыву и формированию стойкой перфорации. Данный механизм травмы происходит при ХГСО и внешне сопровождается

признаками ретракции БП, медиализацией рукоятки молоточка и хуже поддается лечению [16].

В настоящее время основным методом лечения пациентов со стойкой перфорацией БП остается мирингопластика – технологически сложная и дорогостоящая операция. Несмотря на разнообразие хирургических техник и существенный прогресс в повышении эффективности операции, ее проведение требует использования аутологических тканей, что связано с дополнительной травматизацией, а применяемые аутоплантаты отличаются от нативной БП по своей структуре, что в ряде случаев ограничивает полноценное восстановление ее механических и звукопроводящих свойств [17–20]. По данным литературы, вероятность положительного морфофункционального результата варьируется от 67 до 93% и зависит от множества факторов (N. Al Busaidi, 2024, A. Aliyeva, 2024, M. Naderpour, 2016) [21–23].

Учитывая данные особенности, многие специалисты выдвигают предположение, что не все стойкие перфорации БП требуют полнообъемных операций мирингопластики. В случае сухих стойких перфораций БП без сопутствующей дисфункции слуховой трубы возможно проведение менее инвазивных вмешательств, которые легче переносятся пациентами, экономически выгоднее и не уступают в эффективности лечения [17, 24–26].

На сегодняшний день существует много работ о применении биологических клеев, разнообразных скаффолдов и мембран, факторов роста, живых прогениторных клеток (в первую очередь мезенхимных стромальных клеток), биоэквивалентов и др. Многие из этих исследований находятся на клиническом этапе с участием пациентов. Методы нехирургической индукции

окклюзии перфораций БП с использованием технологий регенеративной медицины демонстрируют надежность, безопасность и высокую эффективность в лечении стойких перфораций БП [27–32].

Цель исследования

Изучить возможность совместного применения биомиметика внеклеточного матрикса – коллагенсодержащего гетерогенного гидрогеля и биополимерной мембраны на основе бактериального сополимера, в восстановлении стойких перфораций БП в эксперименте на лабораторных животных.

Материал и методы

Данная работа представляет собой экспериментальное контролируемое исследование, проведенное на 12 самцах лабораторных шиншиллы в возрасте от 9 месяцев до 2 лет и с массой тела 400–550 г. Исследование на животных было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №12–24 от 16.05.2024). В качестве экспериментальной модели использовалась моделируемая стойкая перфорация БП шиншиллы. В исследовании были задействованы обе БП каждой шиншиллы (n=24). Животные в эксперименте были распределены в 3 группы: опытную группу (n=9), у которых перфорации БП закрывали коллагенсодержащим гидрогелем в инъекционной форме и резорбируемой мембраной из бактериального сополимера, контрольную группу (n=9) и интактную группу (n=6) (рис. 1).

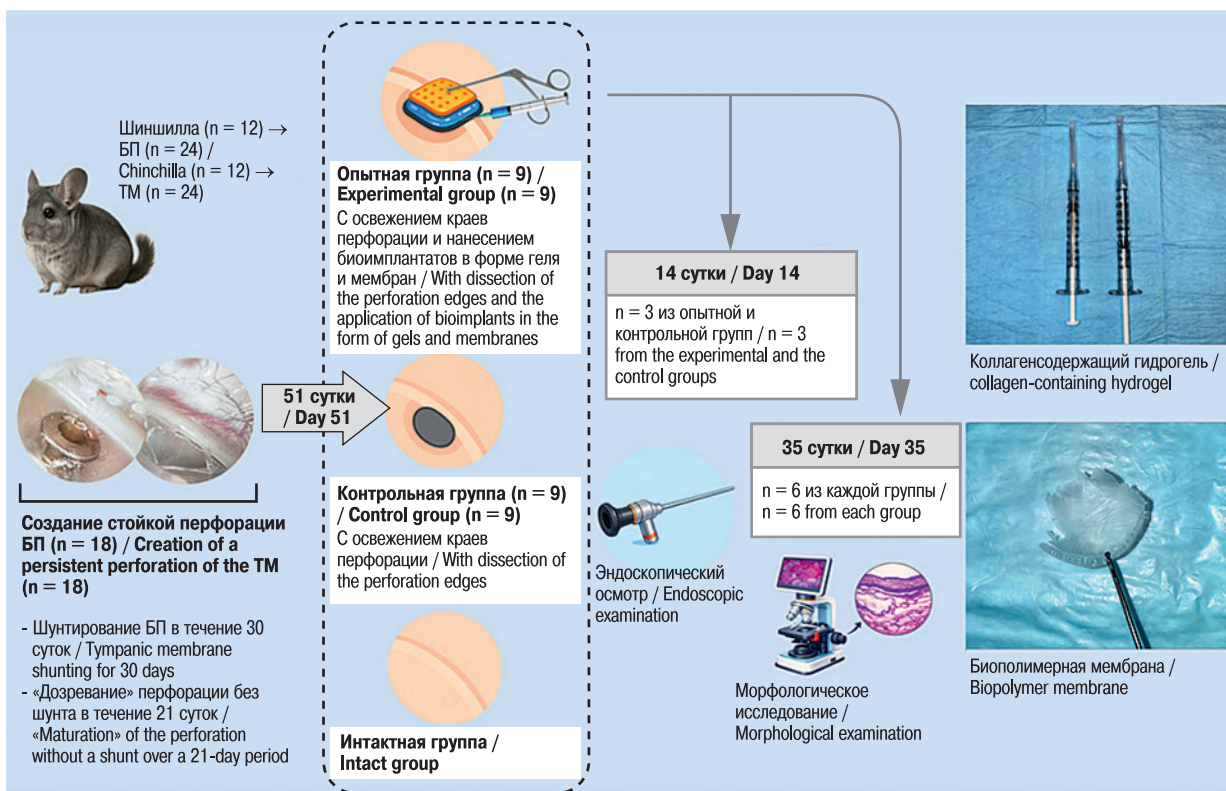


Рис. 1. Схема исследования. Фотографии применяемого биомиметика внеклеточного матрикса – коллагенсодержащего микрогетерогенного гидрогеля и биополимерной мембраны на основе бактериального сополимера

Fig. 1. Study design. Photos of the extracellular matrix biomimetic in use – a collagen-containing microheterogeneous hydrogel and a biopolymer membrane based on a bacterial copolymer

Коллагенсодержащий гидрогелевый биомиметик внеклеточного матрикса и биополимерная мембрана на основе бактериального сополимера. В качестве коллагенсодержащего биомиметика внеклеточного матрикса применяли зарегистрированное на территории Российской Федерации медицинское изделие – композиция гетерогенного имплантируемого геля Сферо®Гель» (АО «БИОМИР сервис», РФ) в инъекционной форме в варианте исполнения Сферо®Гель medium [33, 34]. Биополимерная композиция геля включает коллагенсодержащий экстракт мягких тканей животного происхождения, формирующий гомогенную фазу (30%), а также микронизированную фракцию частично гидролизованного и сшитого коллагена животного происхождения, составляющую гетерогенную фазу (70%). Средний диаметр коллагеновых микрочастиц составляет 40–100 мкм. Препарат представляет собой прозрачный, слегка опалесцирующий гидрогель в шприце объемом 1,0 мл, расфасованный в одноразовые шприцы объемом 1,0 мл (рис. 1).

В качестве резорбируемого пленочного биоимплантата использовали зарегистрированное в Российской Федерации медицинское изделие – мембрана имплантируемая биополимерная ЭластоПОБ® (АО «БИОМИР сервис», РФ) [35]. Мембрана изготавливается на основе сополимера β -оксибутирата и β -оксивалерата в форме прозрачной пленки толщиной 35–50 \times 10⁻³ мм (рис. 1).

Создание экспериментальной модели стойкой перфорации БП. Для обеспечения безболезненности манипуляций и миорелаксации животных использовалась аналгоседация путем внутримышечного введения тилетамина/золазепамом из расчета 10–15 мг на 1 кг массы тела шиншиллы и раствора ксилазина 1–2 мг на 1 кг массы тела. После достижения необходимого уровня седации и снижения мышечного тонуса животное фиксировалось ассистентом в положение на боку. Для работы с БП использовался трансканальный доступ с применением ригидный эндоскоп 0° диаметром 2,7 мм.

На первом этапе в эксперименте у животных опытной (n=9) и контрольной (n=9) групп производилось создание модели стойкой перфорации БП по методике, разработанной коллективом авторов Сеченовского Университета (рис. 2, А–D) [36]. Для этого в заднем квадранте БП формировали мириногическое отверстие с помощью отиатрической микроиглы. После чего по окружности перфорации выполняли 4 радиальных надреза на 12 часов, 3, 6 и 9 часов, а образованные лоскуты треугольной формы подворачивали внутрь перфорации к медиальной поверхности БП. Далее, в получившийся дефект БП также с помощью микроиглы устанавливали титановый тимпаностомический шунт. Через 30 суток шунт извлекали и в последующие 21 сутки за сформированной перфорацией БП проводили динамическое наблюдение с целью контроля отсутствия тенденции к самостоятельному заживлению. После указанного срока перфорация БП считалась стойкой (хронической).

Закрывание стойких перфораций БП с применением биоимплантатов геля и мембран. После формирования модели стойкой перфорации БП вторым этапом в эксперименте в опытной группе (n=9) проводили закрытие перфораций с применением биоимплантатов (рис. 2, Е–F). Для этого вначале была выполнена диссекция эпидермального края стойкой перфорации («освежение краев») по методике, разработанной коллективом авторов Сеченовского Университета [32]. После чего на обработанные края стойкой перфорации наносили коллагенсодержащий гидрогель в объеме 0,07–0,1 мл с помощью иглы и одноразового порционного шприца. Поверх гидрогеля на

область перфорации накладывали резорбируемую мембрану. Размер мембраны выбирали интраоперационно, вырезали ножницами. Размер и форма мембраны подбирали из расчета, что она должна полностью покрывать область дефекта и частично заходить поверх краев неповрежденной БП. Фиксацию мембраны силиконовыми протекторами не проводили, введение ушных тампонов не выполняли.

В контрольной группе (n=9) закрытие стойких перфораций БП биополимерными материалами не проводили. У животных этой группы выполняли только диссекцию эпидермального края перфорации («освежение краев») по методике, описанной ранее.

В послеоперационном периоде проводили антибактериальную терапию: цефтриаксон внутримышечно из расчета 20 мг на 1 кг массы тела животного 1 раз в сутки в течение 3 дней. За животными динамическое наблюдение с эндоскопическим контролем выполняли на 14-е и 35-е сутки. На 14-е сутки из эксперимента выводили 3 животных: опытная группа (n=3), контрольная группа (n=3). Оставшиеся 9 животных выводили из эксперимента на 35-е сутки: опытная группа (n=6), контрольная группа (n=6), интактная группа (n=6). Животных выводили из эксперимента путем внутримышечной инъекции летальной дозы тилетамина/золазепамом, после чего выполняли забор биопрепарата височной кости с БП для дальнейшего морфологического исследования.

Морфологическое исследование. Образцы фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине HistoSafe (БиоВитрум, Россия) в течение 24 часов, декальцинировали в растворе СофтиДек (БиоВитрум, Россия) в течение 5–7 дней, обезжировали в изопропиловом спирте (БиоВитрум, Россия) в автоматическом гистопроцессоре Eprelia STP120 (Thermo Fisher Scientific, США) и заливали в парафин (БиоВитрум, Россия) с использованием станции для заливки биологических тканей HistoStar (Thermo Fisher Scientific, США). На ротационном микротоме Leica RM 2125RTS (Leica Microsystems, Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 4 мкм, расправляли их на водяной бане Leica HI 1210 (Leica Microsystems, Германия) и помещали на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном (Menzel, Германия). Препараты высушивали в термостате при температуре 37 °C в соответствии со стандартными протоколами. После окрашивания срезы дегидратировали в изопропиловом спирте, просветляли в ксилоле (DiaPath, Италия) и заключали в монтирующую среду Витрогель (БиоВитрум, Россия). Гистопрепараты были оцифрованы на гистосканере NanoZoomer S20MD (Hamamatsu, Япония) для проведения морфологического анализа. В программе NDP.view2 на гистосканах при увеличении 50x через каждые 200 мкм измеряли толщину БП. Также оценивали морфологические признаки выраженности фиброза, воспаления и васкуляризации, очагов хондрогенеза в БП по полуколичественной морфометрической 5-балльной шкале, разработанной коллективом авторов Сеченовского Университета (где 0 – нет, 4 – максимальная интенсивность) [37].

Статистический анализ экспериментальных данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPadPrism 10.00 для Windows (GraphPad Software, США). Нормальность распределения определяли с помощью теста Шапиро–Уилка ($0,05$). Достоверность различий оценивали с помощью однофакторного анализа ANOVA с тестом множественного сравнения Тьюки (для нормального распределения) или с помощью теста Краскела–Уоллиса с тестом множественного сравнения Данна. Р-значения $\leq 0,05$ считались статистически значимыми. Результаты статистического анализа были представлены в виде

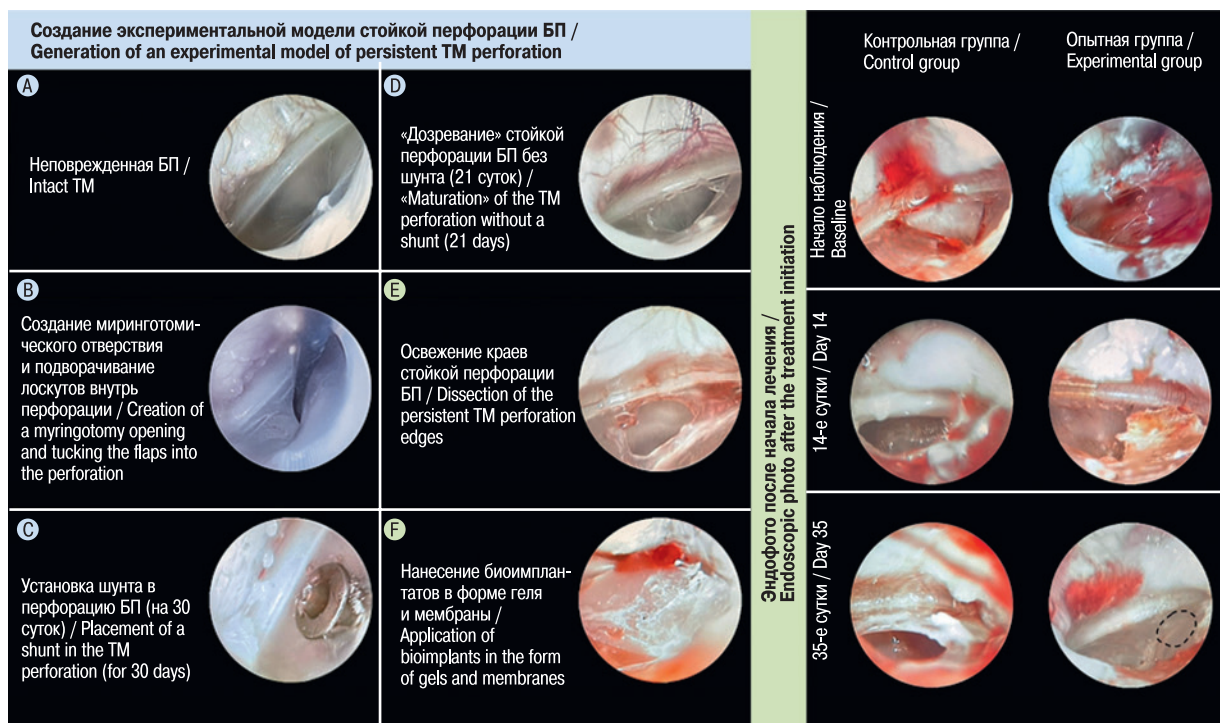


Рис. 2. Создание экспериментальной модели стойкой перфорации БП (А–D) и методика закрытия стойких перфораций с применением коллагенсодержащего гидрогеля и биополимерной мембраны (Е–F). Эндоскопические фото от начала наблюдения и через 14, 35 суток после проведенного лечения

Верхняя панель изображений (эндоскопические фото после лечения) – освежение краев стойкой перфорации БП в контрольной группе. Освежение краев стойкой перфорации БП и нанесение биоимплантатов в форме геля и мембраны в опытной группе. Центральная панель изображений (эндоскопические фото после лечения) – эндоскопические фото БП спустя 14 суток после операции. Стойкая перфорация БП в контрольной группе. Аплицированный биоимплантат резорбируемой мембраны над областью дефекта в опытной группе. Нижняя панель изображений (эндоскопические фото после лечения) – эндоскопические фото БП спустя 35 суток после операции. Стойкая перфорация БП в контрольной группе. Восстановленная область БП в опытной группе.

Fig. 2. Generation of an experimental model of persistent tympanic membrane perforation (A – D) and the technique for closure of persistent perforations using a collagen-containing hydrogel and a biopolymer membrane (E–F). Endoscopic images at baseline and at Day 14 and Day 35 after treatment.

Upper panel (post-treatment endoscopic images) – edge dissection (de-epithelialization) of the persistent tympanic membrane perforation in the control group; edge dissection and application of bioimplants (hydrogel and membrane) in the experimental group. Middle panel (post-treatment endoscopic images) – tympanic membrane on Day 14 postoperatively. Persistent tympanic membrane perforation in the control group; a resorbable membrane bioimplant applied over the defect area in the experimental group. Lower panel (post-treatment endoscopic images) – tympanic membrane on Day 35 postoperatively. Persistent tympanic membrane perforation in the control group; restored tympanic membrane area in the experimental group.

гистограмм средних значений и стандартного отклонения или медианных значений и интерквартильного размаха.

Результаты

Эффективность закрытия стойких перфораций БП. На 14-е сутки после операции ни одна из стойких перфораций БП у животных не закрылась, однако в опытной группе наблюдалась четкая тенденция к уменьшению размеров перфораций по сравнению с контрольной группой, в которой размеры стойких перфораций БП оставались неизменными, а в ряде случаев увеличивались (размеры перфораций в опытной группе оценивались у животных, выводимых из эксперимента в контрольный срок, после удаления с поверхности БП биополимерной мембраны). Крайя дефектов в контрольной группе имели грубый орозолевый вид. В опытной группе область перфорации была покрыта аплицированной к поверхности БП биополимерной

мембраной, случаев ее смещения с области дефекта выявлено не было (рис. 2).

На 35-е сутки после операции в контрольной группе (n=6) ни одна из стойких перфораций БП не закрылась. Крайя дефектов имели грубый орозолевый вид и в ряде случаев были покрыты сухими корками. В опытной группе (n=6) с применением биополимерных материалов стойкие перфорации БП закрылись во всех 6 случаях. Область прежнего дефекта была слабо заметна и мало отличима от неповрежденных участков БП. В половине случаев наблюдения нерезорбированные части мембраны самопроизвольно удалились с поверхности БП, в другой половине случаев были удалены с помощью аспиратора с ушной канюлей (рис. 2).

Морфологическое исследование. В норме БП (интактная группа) очень тонкая ($6,37 \pm 1,49$ мкм) и имеет слоистую структуру: между двумя эпителиальными слоями расположен волокнистый слой из продольно ориентированных коллагеновых волокон (рис. 3).

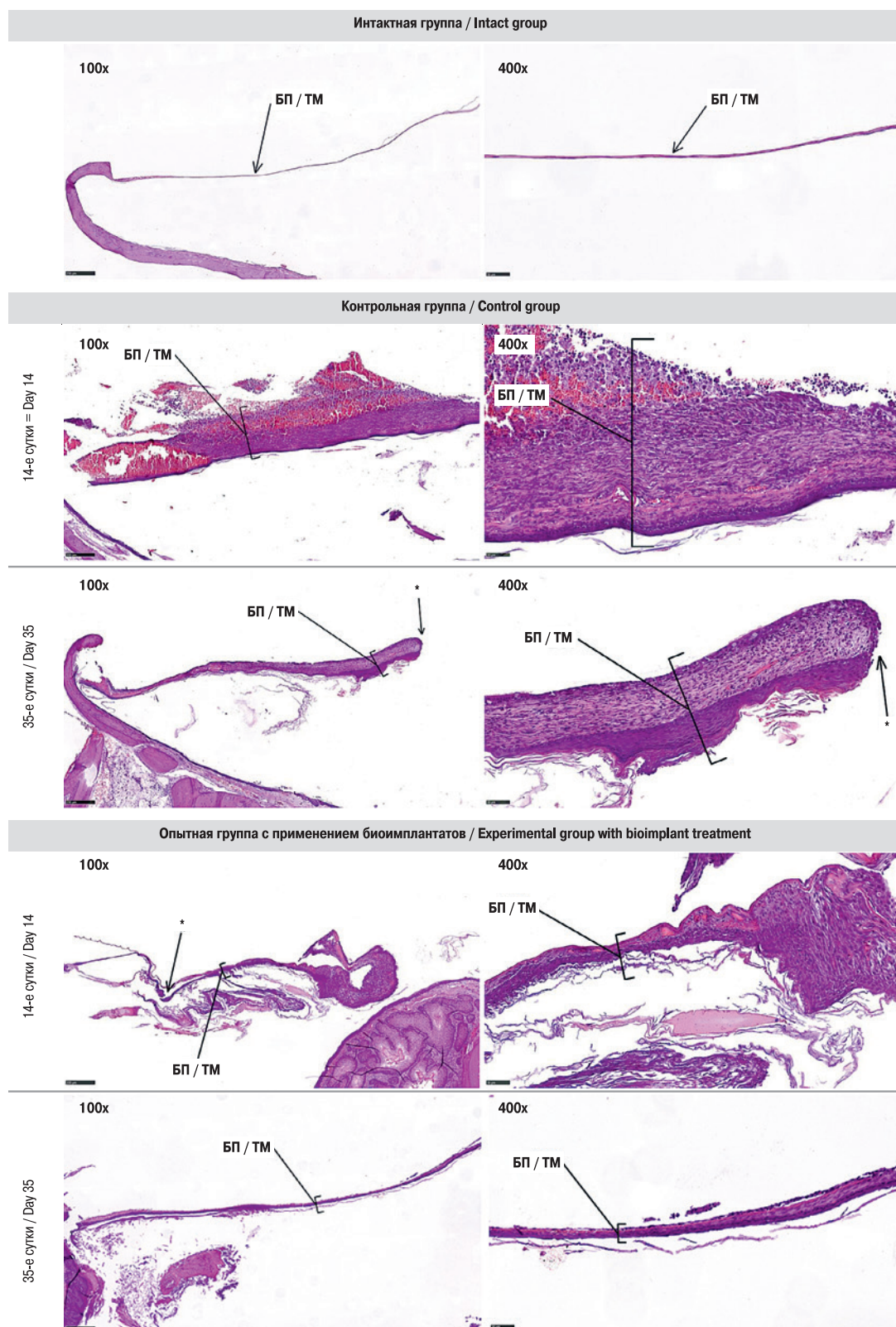


Рис. 3. Морфологическое строение БП в норме и через 14, 35 суток после лечения
Окраска гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 100$, $\times 400$.

* – края стойкой перфорации.

Fig. 3. Morphological structure of the tympanic membrane under normal conditions and on days 14 and 35 after treatment. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 100$, $\times 400$

* – margins of the persistent perforation.

В контрольной группе на 14-е сутки после операции перфорации БП не закрывались ни в одном из случаев наблюдения. По краям дефекта БП была резко утолщена ($366,20 \pm 202,10$ мкм) и представляла собой толстый слой волокнистой соединительной ткани из продольно ориентированных коллагеновых волокон с фибробластами между ними, со значительной инфильтрацией иммунными клетками (макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы). На 35-е сутки перфорация в контрольной группе по-прежнему не была закрыта. БП в области дефекта была представлена более тонким ($120,66 \pm 57,99$ мкм) и плотным слоем волокнистой соединительной ткани, чем на 14-е сутки после операции. В фиброзной ткани снижались васкуляризация и воспалительная инфильтрация, она была покрыта дифференцированным эпителием: с одной стороны, железистым эпителием, а с другой, многослойным плоским эпителием (рис. 3).

В опытной группе с применением коллагенсодержащего гидрогелевого биомиметика внеклеточного матрикса и биополимерной мембраны из бактериального сополимера на 14-е сутки ни одна из стойких перфораций БП также не закрылась. По краям дефекта БП была утолщена ($109,46 \pm 116,58$ мкм), однако по сравнению с контрольной группой не настолько выражено, а в области дефекта формировался тонкий слой более зрелой волокнистой соединительной ткани из плотно расположенных и продольно ориентированных коллагеновых волокон с умеренной васкуляризацией и слабой лимфо-макрофагальной инфильтрацией. При этом фиброзная ткань с одной из сторон была покрыта многослойным плоским эпителием и в одном случае содержала зачатки хондрогенеза. На 35-е сутки после операции в опытной группе происходило полное закрытие дефектов БП. В области бывшей перфорации БП была слегка

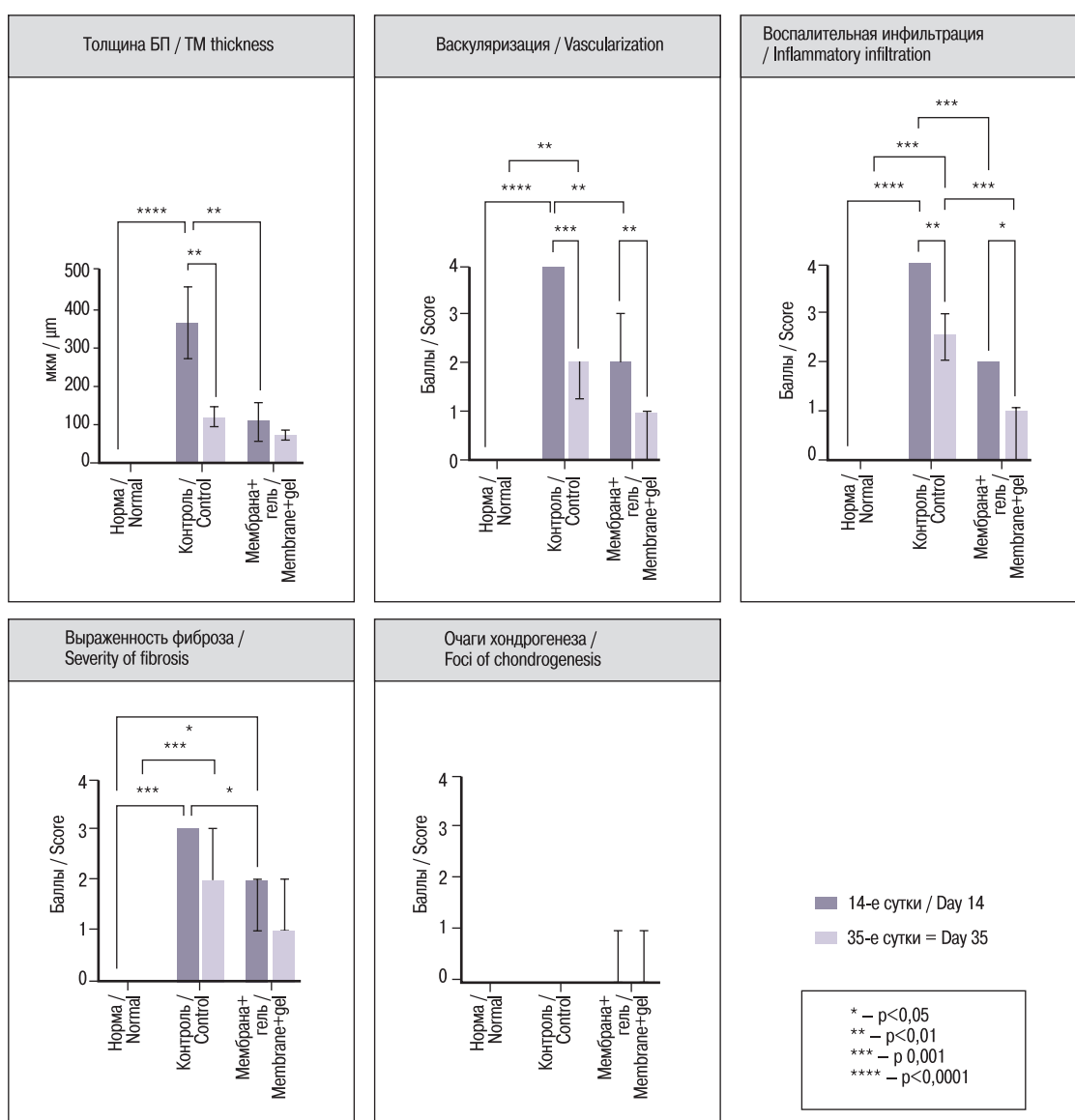


Рис. 4. Статистический анализ морфологического строения восстановленных барабанных перепонок через 14 и 35 суток после лечения перфораций

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p 0,001, **** – p<0,0001.

Fig. 4. Statistical analysis of morphological parameters of regenerated tympanic membranes on days 14 and 35 after treatment

* – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p 0,001, **** – p<0,0001.

утолщена ($77,64 \pm 22,19$ мкм) и представлена тонким и плотным рубцом. Рубец с обеих сторон был покрыт дифференцированным эпителием нормальной структуры и состоял из плотно расположенных и продольно ориентированных коллагеновых волокон с расположенными между ними многочисленными фибробластами. В фиброзной ткани отсутствовала воспалительная инфильтрация, и содержание сосудов было минимальным. В единичных случаях в некоторых участках рубца встречались небольшие очаги новообразованного хряща (рис. 3).

Статистический анализ. По результатам морфометрической оценки морфологическая организация восстановленной БП в опытной группе с применением биополимерных материалов была более физиологически полноценной по сравнению с контрольной группой и в наибольшей степени приближалась к интактной группе. В опытной группе отмечались меньшая толщина восстановленной БП, менее выраженные фиброзные изменения и воспалительная инфильтрация, более физиологичный характер васкуляризации зоны дефекта по сравнению с контролем. Статистический анализ выявил достоверные межгрупповые различия по большинству оцениваемых полуколичественных параметров (рис. 4).

Толщина БП в интактной группе составила $6,37 \pm 1,49$ мкм. На 14-е сутки толщина в контрольной группе была значительно выше и составила $366,20 \pm 202,10$ мкм, тогда как в опытной группе – $109,46 \pm 116,58$ мкм ($p=0,0047$). На 35-е сутки толщина БП в области дефекта составила $120,66 \pm 57,99$ мкм в контрольной группе и $77,64 \pm 22,19$ мкм в опытной группе. На 14-е сутки степень фиброза составила $3,0 \pm 0,0$ балла в контрольной группе и $1,67 \pm 0,58$ балла в опытной группе ($p=0,0289$), тогда как на 35-е сутки показатель снизился до $2,25 \pm 0,50$ и $1,33 \pm 0,58$ балла соответственно. Показатель воспалительной инфильтрации на 14-е сутки составил $4,0 \pm 0,0$ балла в контрольной группе и $2,0 \pm 0,0$ балла в опытной группе ($p=0,0006$), а на 35-е сутки снизился до $2,50 \pm 0,58$ и $0,67 \pm 0,58$ балла соответственно ($p=0,0007$). Уровень васкуляризации на 14-е сутки составил $4,0 \pm 0,0$ балла в контрольной группе и $2,33 \pm 0,58$ балла в опытной группе ($p=0,0065$), а на 35-е сутки снизился до $1,75 \pm 0,50$ и $0,67 \pm 0,58$ балла соответственно. Показатель хондрогенеза в контрольной группе оставался равным $0,0 \pm 0,0$ балла, тогда как в опытной группе он составил $0,33 \pm 0,58$ балла как на 14-е, так и на 35-е сутки, однако выраженность носила минимальный и очаговый характер (рис. 4).

Обсуждение

Данная работа посвящена оценке эффективности совместного применения коллагенсодержащего гидрогелевого биомиметика внеклеточного матрикса и резорбируемой мембраны в восстановлении стойких перфораций БП. Совместное применение выбранных биополимерных материалов в комплексе с диссекцией эпидермального края перфорации представляет собой патогенетически обоснованный подход к лечению стойких перфораций БП, обеспечивающий не только освежение ее околорубцовых краев и перевод их в форму свежего дефекта, в большей степени поддающегося заживлению, но и механическое закрытие области повреждения с формированием контролируемой регенераторной ниши [32, 34]. Коллагенсодержащий микрогетерогенный гидрогель обеспечивает трехмерную среду для адгезии, миграции и метаболизма клеток, а также оптимальное увлажнение ткани БП [38, 39]. В свою очередь биополимерная пленка, изготовленная на основе бактериального

сополимера β -оксибутирата и β -оксивалерата, функционирует как резорбируемая барьерная мембрана и механический каркас, экранирующий зону дефекта БП от агрессивной внешней среды и препятствующий попаданию инфекционных агентов в полость среднего уха, что обеспечивает стабильное пространственное положение гидрогелевого биомиметика под ним и направленную регенерацию ткани БП [34, 40].

В настоящее время лечение стойких перфораций БП заключается в проведении полнообъемной операции – мирингопластики. Однако ее результат во многом зависит от опыта хирурга и не всегда обеспечивает полноценное восстановление БП, а сама операция сопряжена со многими хирургическими рисками. По данным проведенных Н.Е. Тап (2016) и J. Hardman и соавт. (2015) мета-анализов, мирингопластика оказывается эффективной в анатомическом закрытии дефектов БП в 83,4–86,6% случаев, а вероятность положительного морфофункционального результата варьируется от 67 до 93% случаев (Al N. Busaidi, 2024, A. Aliyeva, 2024, M. Naderpour, 2016) [8, 21–23, 41]. По заключению A. Das (2015), Z.C. Lou (2020) и соавт., рецидив или сохранение перфорации БП после мирингопластики отмечается в 7,8–20% случаев и нередко требует повторной, более сложной для пациента операции [42, 43]. Также важно отметить, что применяемые при тимпанопластике аутоотрансплантаты (чаще всего хрящ или фасция) по своей структуре отличаются от нативной БП, что в ряде случаев может ограничивать полноценное восстановление ее механических и звукопроводящих свойств [44–46]. В связи с этим многие специалисты (M. Saeedi, 2017, Z. Lou, 2021, E. Sainsbury, 2022 и др.) выдвигают предположение о возможности проведения менее инвазивных вмешательств, направленных на нехирургическую индукцию окклюзии перфораций БП с использованием технологий регенеративной медицины [17, 47, 48]. Данное предположение относится к лечению сухих стойких перфораций БП, формирующихся в условиях отсутствия дисфункции слуховой трубы и инфекционно-воспалительного процесса среднего уха. Оно хорошо согласуется с современной патогенетической классификацией перфораций БП по F. Selaimen и соавт. (2021), согласно которой такие перфорации образуются по типу «изнутри-наружу» и не сопровождаются ишемией, истончением или атрофией БП, вследствие чего они в большей степени поддаются лечению и способны к самостоятельному восстановлению при стимуляции репаративных механизмов с использованием топических средств на основе технологий регенеративной медицины [16].

На сегодняшний день существует значительное число исследований, посвященных применению различных регенеративных подходов к лечению стойких перфораций БП: биологических клеев, скаффолдов и мембран, факторов роста, обогащенных тромбоцитами масс, фибринолитически активных белков, живых прогениторных клеток, биоэквивалентов и др. Существенная часть этих работ уже находится на клиническом этапе и проходит с участием пациентов [27–32, 49–56].

Так, F. Santos (2020), N. Nakuba (2010), A.N. Acharya (2015), S.I. Kanemaru (2021) рассматривали применение факторов роста в лечении стойких перфораций БП [27, 28, 50, 55]. В клиническом исследовании N. Nakuba и соавт. (2010, Япония) изучалась эффективность топического применения основного фактора роста фибробластов в терапии стойких перфораций БП различной давности. В исследование приняли участие 87 пациентов, которым выполнялась обработка краев перфорации с последующим наложением непосредственно на зону дефекта коллагеновой губки, пропитанной фактором роста. По результатам наблюдения, полное закрытие перфораций БП было достигнуто у 78 (89,7%)

из 87 пациентов, а частичное закрытие (уменьшение размеров дефекта) наблюдалось у оставшихся 9 (10,3%) из 87 пациентов [28]. В другом клиническом исследовании А.Н. Асчагуа и соавт. (2015, Австралия) изучалась эффективность применения основного фактора роста фибробластов в лечение стойких перфораций БП у пациентов детского возраста. В исследовании были включены 15 детей с персистирующими перфорациями БП, которым также выполнялась обработка краев дефекта с последующим нанесением фактора роста на область перфорации. По результатам исследования полное закрытие перфорации БП наблюдалось у 11 (73,3%) из 15 пациентов, частичное закрытие – у 3 (20,0%), отсутствие эффекта – у 1 (6,7%) пациента. Улучшение слуховой функции, по данным тональной пороговой аудиометрии, отмечено у 8 (80%) из 10 пациентов с успешным закрытием дефекта. Нежелательных явлений, ухудшения слуховой функции и инфекционных осложнений зарегистрировано не было [50]. Авторы заключают, что применение основного фактора роста фибробластов является безопасным и перспективным методом лечения стойких перфораций БП в клинической практике у детей и взрослых. В клиническом исследовании Е. Serehgi и соавт. (2024, Швеция) оценивалась безопасность топического инъекционного применения препарата на основе фибринолитических активных белков человека – плазминогена. Авторы подтвердили безопасность и эффективность подобного вида лечения [52]. В проспективном клиническом исследовании М. Аjaiу и соавт. (2021, Индия) с участием 60 пациентов сравнивали эффективность закрытия малых центральных перфораций БП с помощью коллагеновой мембраны и стандартный вид лечения. Пациентам под местной анестезией выполняли обработку краев стойкой перфорации и наложение коллагеновой мембраны, либо проведение стандартной операции – мирингопластики. По результатам наблюдения частота полного закрытия БП через 2 месяца после вмешательства составила 70% (21 из 30 пациентов) в группе с коллагеновой мембраной и 83,3% (25 из 30 пациента) в группе мирингопластики. По данным тональной пороговой аудиометрии средний воздушно-костный интервал снизился с 21,8 до 7,97 дБ в исследуемой группе и с 22,0 до 8,8 дБ в группе мирингопластики. Авторы отмечают, что применение коллагеновой мембраны является эффективной и безопасной малоинвазивной альтернативой стандартной операции при небольших стойких перфорациях [56]. В исследованиях G.-W. Cho (2021), S. Goncalves (2017), A. Rahman (2008), а также наших работах (М.В. Свистушкин, 2024) рассматривали применение живых прогениторных клеток – мезенхимных стромальных в лечении стойких перфораций БП [31, 32, 53-54]. К примеру, в экспериментальном *in vivo* исследовании Cho G.-W. и соавт. (2021, Корея) оценивалась эффективность восстановления стойких перфораций при лечении их мезенхимными стромальными клетками костного мозга человека в сочетании с факторами роста на модели лабораторных крыс. По результатам исследования частота полного закрытия дефектов в группе с применением монопродукта стромальных клеток составила 66,6% (6 из 9 случаев), 88,8% (8 из 9) – с применением стромальных клеток и основного фактора роста фибробластов, 100% (9 из 9) – с применением стромальных клеток и эпидермального фактора роста по сравнению с 44,4% (4 из 9) в контрольной группе ($p < 0,05$). Авторы указывают, что применение мезенхимных стромальных клеток и факторов роста достоверно повышает эффективность и качество регенерации БП с восстановлением ее микроструктуры физиологической толщиной, что особенно важно для нормального функционирования БП [31].

Результаты представленных работ соотносятся с данными нашего исследования об эффективности применения коллагенсодержащего микрогетерогенного гидрогеля и резорбируемой мембраны совместно с диссекцией эпидермального края в лечении стойких перфораций БП. Полученные результаты экспериментального исследования свидетельствуют о высокой эффективности представленного способа нехирургической индукции окклюзии перфораций БП. Это подтверждается тем, что на 35-е сутки после операции в опытной группе с применением биополимерных материалов во всех случаях наблюдения (6 из 6) было достигнуто полное восстановление дефектов БП, тогда как в контрольной группе ни в одном из случаев перфорации не закрылись и сохранялись с признаками хронического процесса. Уже на 14-е сутки в опытной группе отмечалась отчетливая тенденция к уменьшению размеров перфораций в отличие от контрольной группы, в которой размеры дефектов оставались неизменными либо увеличивались. Представленные экспериментальные результаты подтверждаются морфологической оценкой степени восстановления ткани БП. В опытной группе формирование восстановленной части БП характеризовалось меньшей толщиной, более упорядоченной структурой и меньшей выраженностью фиброзных и воспалительных изменений по сравнению с контролем. К 35-м суткам в области бывшей перфорации формировался тонкий плотный рубец, покрытый с обеих сторон дифференцированным эпителием нормальной структуры, с минимальной васкуляризацией и отсутствием воспалительной инфильтрации. Статистический анализ морфометрических показателей подтвердил достоверные межгрупповые различия по большинству оцениваемых параметров, что свидетельствует об эффективности совместного применения коллагенсодержащего микрогетерогенного гидрогеля и резорбируемой мембраны для нехирургической индукции окклюзии стойких перфораций БП.

Заключение

Данная работа на экспериментальной модели стойкой перфорации БП показала, что совместное применение коллагенсодержащего гидрогелевого биомиметика внеклеточного матрикса и резорбируемой мембраны на основе бактериального сополимера в сочетании с диссекцией эпидермального края перфорации обеспечивает эффективное анатомическое и морфологическое восстановление ткани БП. Лечение с применением данной методики обеспечило успешное восстановление дефектов БП к 35-м суткам после операции во всех случаях наблюдения в эксперименте и формирование регенерата, морфологически и функционально более приближенного к интактной БП, по сравнению с контрольной группой. В опытной группе отмечались меньшая толщина рубца, менее выраженные фиброзные изменения, снижение воспалительной инфильтрации и более физиологичный характер васкуляризации зоны восстановленной БП. Полученные результаты подтверждают перспективность комбинированного применения биоимплантатов для лечения стойких перфораций БП и обосновывают целесообразность дальнейших исследований и трансляции данной технологии в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baudouin R., Denoyelle F., Simon F. *Shedding light on the tympanic membrane: a brief history of the description and understanding of its*

- anatomy. *J. Laryngol. Otol.* 2022;136(2):97–102. <https://doi.org/10.1017/S0022215121003844>.
2. Hampton T., et al. Systematic review and meta-analysis of audiometric parameters for assistive hearing technology for adults and children with tympanic membrane perforation. *Clin. Otolaryngol.* 2025;50(4):589–99. <https://doi.org/10.1111/coa.14295>.
 3. Seonwoo H., et al. Regeneration of chronic tympanic membrane perforation using an EGF-releasing chitosan patch. *Tissue Eng. Part. A.* 2013;19(17–18):2097–107. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0617>.
 4. Плужников М.С. и др. Современное состояние проблемы хирургической реабилитации больных с хроническими воспалительными заболеваниями среднего уха. *Вестник оториноларингологии* 2006;(5):63–6. [Pluzhnikov M.S., et al. Current state of the problem of surgical rehabilitation of patients with chronic inflammatory diseases of the middle ear. *Vestn. Otorinolaringol.* 2006;(5):63–6 (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2006/5>.
 5. Takahashi H., et al. Compliance of the eustachian tube in patients with otitis media with effusion. *Am. J. Otolaryngol.* 1987;8(3):154–6. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(87\)80038-8](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(87)80038-8).
 6. Крюков А.И., Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Акмудиева Н.Р. Тубарная дисфункция. *Вестник оториноларингологии* 2014;(5):80–4. [Kryukov A.I., Garov E.V., Sidorina N.G., Akmudieva N.R. Eustachian tube dysfunction. *Vestn. Otorinolaringol.* 2014;(5):80–4 (In Russ.)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/5>.
 7. Кочеров С.Н. Сравнительная оценка эффективности восстановления перфораций барабанной перепонки в зависимости от их локализации. *Бюллетень сибирской медицины* 2016;15(4):59–66. [Kocherov S.N. Comparative assessment of tympanic membrane perforation repair efficacy depending on localization. *Bull. Sibir. Med.* 2016;15(4):59–66 (In Russ.)]. <https://bulletinsiberianmedicine.ru>.
 8. Tan H.E., Santa Maria P.L., Eikelboom R.H., et al. Type I tympanoplasty meta-analysis: a single variable analysis. *Otol. Neurotol.* 2016;37(7):838–46. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000001099>.
 9. Orji F.T., Agu C.C. Determinants of spontaneous healing in traumatic perforations of the tympanic membrane. *Clin. Otolaryngol.* 2008;33(5):420–6. <https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2008.01764.x>.
 10. Gladstone H.B., et al. Tympanic membrane wound healing: an overview. *Otolaryngol. Clin. North Am.* 1995;28(5):913–32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8559580>.
 11. Griffin W.L. A retrospective study of traumatic tympanic membrane perforations in a clinical practice. *Laryngoscope.* 1979;89(2 Pt. 1):261–82. <https://doi.org/10.1288/00005537-197902000-00009>.
 12. Amoils C.P., Jackler R.K., Lustig L.R. Repair of chronic tympanic membrane perforations using epidermal growth factor. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1992;107(5):669–83. <https://doi.org/10.1177/019459989210700509>.
 13. Kafian H., Reuther L., Mieke B., et al. Delay of tympanic membrane wound healing in rats with topical application of a tyrosine kinase inhibitor. *Wound Repair. Regen.* 2008;16(3):364–9. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2008.00375.x>.
 14. Bluestone C.D. Epidemiology and pathogenesis of chronic suppurative otitis media: implications for prevention and treatment. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 1998;42(3):207–23. [https://doi.org/10.1016/S0165-5876\(97\)00147-X](https://doi.org/10.1016/S0165-5876(97)00147-X).
 15. Khairkar M., Deshmukh P., Maity H., Deotale V. Chronic suppurative otitis media: a comprehensive review of epidemiology, pathogenesis, microbiology, and complications. *Cureus.* 2023;15(8):e43729. <https://doi.org/10.7759/cureus.43729>.
 16. Selaimen F.A., Rosito L.P.S., da Silva M.N.L., et al. Tympanic membrane perforations: a critical analysis of 1003 ears and proposal of a new classification based on pathogenesis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2022;279:1277–83. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06776-8>.
 17. Sainsbury E., et al. Tissue engineering and regenerative medicine strategies for the repair of tympanic membrane perforations. *Biomater. Biosyst.* 2022;6:100046. <https://doi.org/10.1016/j.bbioso.2022.100046>.
 18. Wang L., Han H., Wang J., et al. Finite element analysis of repairing tympanic membrane perforation using autologous graft material and biodegradable bionic cobweb scaffold. *Comput. Methods Programs Biomed.* 2024;243:107868. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107868>.
 19. Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Золотова А.В., Мокоян Ж.Т. Тканеинженерный подход к закрытию стойких перфораций барабанной перепонки. *Медицинский совет* 2019;(8):132–6. [Svistushkin V.M., Timashev P.S., Zolotova A.V., Mokoyan Zh.T. Tissue engineering approach to closure of persistent tympanic membrane perforations. *Meditsinskiy sovet* 2019;(8):132–136 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-132-136>.
 20. Umaphy N., Dekker P.J. Myringoplasty: is it worth performing in children? *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;129(10):1053–5. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.10.1053>.
 21. Al Busaidi N., Al Rahbi M. Outcome of type I tympanoplasty in Al Nahdha Hospital and influencing factors: a retrospective study. *Oman Med. J.* 2024;39(5):e675. <https://doi.org/10.5001/omj.2024.106>.
 22. Naderpour M., Jabbari Moghadam Y., Ghanbarpour E., Shahidi N. Evaluation of factors affecting the surgical outcome in tympanoplasty. *Iran J. Otorhinolaryngol.* 2016;28(85):99–104. <https://doi.org/10.22038/ijorl.2016.6551>.
 23. Aliyeva A., Hashimli R. Endoscopic type I tympanoplasty: evaluation of clinical success and hearing improvement. *Medeniyet Med. J.* 2024;39(4):268–74. <https://doi.org/10.4274/MMJ.galenos.2024.88278>.
 24. Zhao X., Zhang J., Tian P., Cui X. The latest progress of tympanic membrane repair materials. *Am. J. Otolaryngol.* 2022;43(5):103408. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2022.103408>.
 25. Chowilpa S., Hanprasertpong C., Kaewsiri S.I., Kangsanarak J. Paper patch myringoplasty in patients with tympanic membrane perforation: a retrospective study. *J. Med. Assoc. Thai.* 2018;101(8):1103–7. https://www.jmatonline.com/PDF/1103-7_N166.pdf.
 26. Golz A., Goldenberg D., Netzer A., et al. Paper patching for chronic tympanic membrane perforations. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003;128(4):565–70. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(03\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(03)00124-4).
 27. Santos F., Shu E., Lee D.J., et al. Topical fibroblast growth factor-2 for treatment of chronic tympanic membrane perforations. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* 2020;5(4):657–64. <https://doi.org/10.1002/lio2.395>.
 28. Hakuba N., Iwanaga M., Tanaka S., et al. Basic fibroblast growth factor combined with atelocollagen for closing chronic tympanic membrane perforations in 87 patients. *Otol. Neurotol.* 2010;31(1):118–21. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3181c34f01>.
 29. Svistushkin M. Collagen matrix to restore the tympanic membrane: developing a novel platform to treat perforations. *Polymers.* 2024;16(2):248. <https://doi.org/10.3390/polym16020248>.
 30. Свистушкин В.М., Тимашев П.С., Шехтер А.Б. и др. Экспериментальное обоснование метода тканевой инженерии для закрытия стойких перфораций барабанной перепонки. *Вестник оториноларингологии* 2020;85(6):23–6. [Svistushkin V.M., Timashev P.S., Shekhter A.B., et al. Experimental substantiation of a tissue engineering method for closure of persistent tympanic membrane perforations. *Vestn. Otorinolaringol.* 2020;85(6):23–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino20208506123>.
 31. Cho G.W., Moon C., Song A., et al. Effect of growth factor-loaded acellular dermal matrix/MSCs on regeneration of chronic tympanic membrane perforations in rats. *J. Clin. Med.* 2021;10(7):1541. <https://doi.org/10.3390/jcm10071541>.
 32. Свистушкин М.В., Бакулина А.А., Бикмулина П.Ю. и др. Биоинженерные импланты на основе мезенхимных стромальных клеток в восстановлении поврежденных голосовых складок и барабанной

- перепонки (пилотные экспериментальные результаты). *Медицинский совет*. 2024;18(7):110–21. [Svistushkin M.V., Bakulina A.A., Bikmulina P.Yu., et al. Bioengineered implants based on mesenchymal stromal cells for repair of vocal fold and tympanic membrane injuries (pilot experimental results). *Med. Adv.* 2024;18(7):110–21 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/ms2024-088>.
33. Севастьянов В.И., Перова Н.В. Многокомпонентные гидрогелевые биополимерные миметики внеклеточного матрикса в технологиях регенеративной медицины. *Opin. Leader*. 2025;8(81):39–55. [Sevastyanov V.I., Perova N.V. Multicomponent hydrogel biopolymer mimetics of the extracellular matrix in regenerative medicine technologies. *Opin. Leader*. 2025;8(81):39–55 (In Russ.)]. <https://opinionleader.ru>.
 34. Федяков А.Г., Древал О.Н., Кузнецов А.В. и др. Экспериментальное обоснование применения гелевого имплантата «Сферо®Гель» и пленочного имплантата «ЭластоПОБ®» при травме периферической нервной системы в эксперименте. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2009;11(4):75–80. [Fedyakov A.G., Dreval O.N., Kuznetsov A.V., et al. Experimental substantiation of the use of the gel implant “Sphero®Gel” and film implant “ElastoPOB®” in peripheral nervous system injury in experiment. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* 2009;11(4):75–80 (In Russ.)]. <https://journal.transpl.ru/vtio/article/view/272>.
 35. Севастьянов В.И., Егорова В.А., Немец Е.А. и др. Медико-биологические свойства биодegradуемого материала ЭластоПОБ. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2004;(2):47–52. [Sevastyanov V.I., Egorova V.A., Nemets E.A., Perova N.V., Onishchenko N.A. Medical and biological properties of the biodegradable material ElastoPOB. *Bull. Transplantol. Artificial Organs*. 2004;(2):47–52 (In Russ.)]. <https://journal.transpl.ru/vtio>.
 36. Mokoyan Z., Svistushkin V., Zolotova A., Svistushkin M. Chronic tympanic membrane perforation: histopathological evidence of the experimental model. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2021;151:110964. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2021.110964>.
 37. Свистушкин М.В., Никифорова Г.Н., Перова Н.В. и др. Экспериментальное исследование коллагенсодержащего биомиметика внеклеточного матрикса в восстановлении структурных свойств голосовых складок после хирургического лечения по поводу рубцов. *Fol. Otorhinolaryngol. Pathol. Respir.* 2025;31(3):152–65. [Svistushkin M.V., Nikiforova G.N., Perova N.V., et al. Experimental study of a collagen-containing extracellular matrix biomimetic in restoration of structural properties of the vocal folds after surgical treatment of scarring. *Fol. Otorhinolaryngol. Pathol. Respir.* 2025;31(3):152–65 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/fopr696333>.
 38. Saykovskiy R.S., Savenkova N.A., Averyanov A.V., Lisitsa A.V. The effectiveness of Spherogel in the treatment of knee osteoarthritis. *Clin. Pract.* 2013;4(3):4–10. <https://doi.org/10.17816/clinpract434-10>.
 39. Sivkov A.V., Romikh V.V., Kukushkina L.Yu., Pantelev V.V. First experience with using the implantable bulking material Sphero®GEL for stress urinary incontinence in women. *Exp. Clin. Urol.* 2022;15(3):130–41. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-3-130-141>.
 40. Chapandze G.N., Kuznetsov A.V., Dreval O.N., Fediakov A.G. Prevention of cicatricial adhesions using biodegradable membrane in lumbar microdissectomy. *J. Vopr. Neurohir. Im. N.N. Burdenko*. 2013;77(4):51–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24364246>.
 41. Hardman J., Muzaffar J., Nankivell P., Coulson C. Tympanoplasty for chronic tympanic membrane perforation in children: systematic review and meta-analysis. *Otol. Neurotol.* 2015;36(5):796–804. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000767>.
 42. Das A., Sen B., Ghosh D., Sengupta A. Myringoplasty: impact of size and site of perforation on the success rate. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015;67(2):185–9. <https://doi.org/10.1007/s12070-014-0810-7>.
 43. Lou Z.C., Li Z., Chen Y., et al. Endoscopic cartilage myringoplasty with inside-out elevation of a tympanomeatal flap for repair of anterior tympanic membrane perforations. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2020;129(8):795–800. <https://doi.org/10.1177/0003489420920037>.
 44. Khan M.M. Primary cartilage tympanoplasty: our technique and results. *J. Laryngol. Otol.* 2010;124(6):567–71. <https://doi.org/10.1017/S0022215109992361>.
 45. Mohamad S.H., Khan I., Hussain S.S. Is cartilage tympanoplasty more effective than fascia? A systematic review. *Otol. Neurotol.* 2012;33(5):699–705. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e318254f16e>.
 46. Emami H., Ebrahimi A., Javanbakht M., Jangjoo A. Is cartilage thickness important in tympanoplasty? A systematic review. *J. Otol.* 2021;16(4):223–30. <https://doi.org/10.1016/j.joto.2021.07.003>.
 47. Saeedi M., Ajalouei M., Zare E., et al. The effect of PRP-enriched Gelfoam on chronic tympanic membrane perforation: a double-blind randomized clinical trial. *Int. Tinnitus. J.* 2017;21(2):108–11. <https://doi.org/10.5935/0946-5448.20170021>.
 48. Lou Z., Lou Z.-H., Jin K., et al. Topical application of bFGF alone for the regeneration of chronic tympanic membrane perforations: a preliminary case series. *Stem. Cells Int.* 2021;2021:5583046. <https://doi.org/10.1155/2021/5583046>.
 49. Kanemaru S., Umeda H., Kitani Y., et al. Regenerative treatment for tympanic membrane perforation. *Otol. Neurotol.* 2011;32(8):1218–23. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31822e0e53>.
 50. Acharya A.N., Coates H., Tavora-Vieira D., Rajan G.P. A pilot study investigating basic fibroblast growth factor for the repair of chronic tympanic membrane perforations in pediatric patients. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2015;79(3):332–5. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.12.014>.
 51. Rössli C., von Büren T., Gassmann N.B., Huber A.M. The impact of platelet-derived growth factor on closure of chronic tympanic membrane perforations: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otol. Neurotol.* 2011;32(8):1224–29. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31822e96bc>.
 52. Sepehri E., Tideholm B., Hellström S., Berglin C.E. Plasminogen – safe for treatment of chronic tympanic membrane perforation: a phase I randomized, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol.* 2024;144(7–8):439–445. <https://doi.org/10.1080/00016489.2024.2396488>.
 53. Goncalves S., Bas E., Langston M., et al. Histologic changes of mesenchymal stem cell repair of tympanic membrane perforation. *Acta Otolaryngol.* 2017;137(4):411–6. <https://doi.org/10.1080/00016489.2016.1261411>.
 54. Rahman A., Olivius P., Dirckx J., et al. Stem cells and enhanced healing of chronic tympanic membrane perforation. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(4):352–9. <https://doi.org/10.1080/00016480701762508>.
 55. Kanemaru S.I., Kanai R., Omori K., et al. Multicenter phase III trial of regenerative treatment for chronic tympanic membrane perforation. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(6):1054–60. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2021.02.007>.
 56. Ajaiy M., Sankaranarayanan G., Jayaprakash A., Deva Sooria N. A comparative study of using collagen patch or fat plug in myringoplasty for small tympanic membrane perforations. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl. 3):4081–6. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02839-8>.

Поступила 03.03.2026

Получены положительные рецензии 25.03.26

Принята в печать 30.03.26

Received 03.03.2026

Positive reviews received 25.03.26

Accepted 30.03.26

Вклад авторов. М.В. Свистушкин, Г.Н. Никифорова, Н.В. Перова – концепция и дизайн исследования. И.А. Зинченко, В.А. Кудрявцева, П.И. Лазарева – сбор и обработка материала. Н.Б. Серезникова, А.А. Платонова –

статистическая обработка данных. М.В. Свистушкин, И.А. Зинченко – написание текста. В.И. Севастьянов, В.М. Свистушкин – редактирование.

Contribution of the authors. M.V. Svistushkin, G.N. Nikiforova, N.V. Perova – research concept and design. I.A. Zinchenko, V.A. Kudryavtseva, P.I. Lazareva – data collection and processing. N.B. Serezhnikova, A.A. Platonova – statistical data analysis. M.V. Svistushkin, I.A. Zinchenko – drafting of the text. V.I. Sevastianov, V.M. Svistushkin – editing.

Этическая экспертиза. Исследование на животных было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол №12–24 от 16.05.2024).

Ethical approval. The animal study was approved by the local ethical committee of the Sechenov University (Protocol No. 12–24 dated May 16, 2024).

Информация об авторах:

Свистушкин Михаил Валерьевич – к.м.н., доцент кафедры болезней уха, горла и носа, заместитель главного врача Университетской клинической больницы №1 по научному и инновационному развитию, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-8552-1395

Никифорова Галина – д.м.н., профессор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: gn_nik_63@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8617-0179

Севастьянов Виктор Иванович – д.б.н., профессор, директор Автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий». Адрес: 123557 Москва, ул. Большой Тишинский переулок, д. 43/20, стр. 2; e-mail: viksev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1995-3373

Перова Надежда Викторовна – д.б.н., заместитель директора по научно-практической работе Автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий». Адрес: 123557 Москва, ул. Большой Тишинский переулок, д. 43/20, стр. 2; e-mail: 89266076625@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2215-8944

Сережникова Наталья Борисовна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории цифрового микроскопического анализа, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: serezhnikova_n_b@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-4097-1552

Зинченко Игорь Андреевич – стажер-исследователь кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: zinig0201@mail.ru. ORCID: 0009-0007-6499-5659

Платонова Анжелика Арсеновна – ординатор кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: angelika.b.3012@gmail.com. ORCID: 0009-0007-4155-9571

Кудрявцева Варвара Алексеевна – стажер-исследователь кафедры болезней уха, горла и носа Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: vak2708@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7343-7655

Лазарева Полина Игоревна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский

университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: p.lazareva2305@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7411-763X

Свистушкин Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа, директор Клиники болезней уха, горла и носа, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Адрес: 119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-7414-1293

Information about the authors:

Mikhail Valerievich Svistushkin – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Deputy Chief Physician of University Clinical Hospital No.1 for Research and Innovation Development, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: svistushkin_m_v@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-8552-1395

Galina Nikolaevna Nikiforova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: gn_nik_63@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8617-0179

Viktor Ivanovich Sevastianov – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Director, Autonomous Non-Profit Organization “Institute of Medical and Biological Research and Technologies”. Address: 43/20 Bolshoy Tishinsky Pereulok, Bldg. 2, 123557 Moscow; e-mail: viksev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1995-3373

Nadezhda Viktorovna Perova – Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research and Clinical Affairs, Autonomous Non-Profit Organization “Institute of Medical and Biological Research and Technologies”. Address: 43/20 Bolshoy Tishinsky Pereulok, Bldg. 2, 123557 Moscow; e-mail: 89266076625@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2215-8944

Natalia Borisovna Serezhnikova – Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Digital Microscopic Analysis, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: serezhnikova_n_b@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0002-4097-1552

Igor Andreevich Zinchenko – Research Intern, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: zinig0201@mail.ru, ORCID: 0009-0007-6499-5659.

Anzhelika Arsenovna Platonova – Resident, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: angelika.b.3012@gmail.com. ORCID: 0009-0007-4155-9571.

Varvara Alekseevna Kudryavtseva – Research Intern, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: vak2708@mail.ru. ORCID: 0000-0002-7343-7655

Polina Igorevna Lazareva – Student, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: p.lazareva2305@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7411-763X

Valery Mikhailovich Svistushkin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Director of the Clinic of Ear, Nose and Throat Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Address: 8 Trubetskaya str., bldg. 2, 119991 Moscow; e-mail: svistushkin_v_m@staff.sechenov.ru. ORCID: 0000-0001-7414-1293.