«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ»

КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

.

6D110100 «Медицина» мамандығы бойынша философия докторы

дәрежесін алу үшін диссертациялық жұмыстың

**АННОТАЦИЯСЫ**

**Тақырыбы: «Мирингопластикада целлюляризацияланбаған ксеноішперде матриксін қолданудың эксперименттік негіздемесі**»

 Орындаушы: Есниязов Диас Қайратұлы

|  |
| --- |
| Отандық ғылыми консультанттар:м.ғ.к., профессор, Н.Т. Абатов,«ҚМУ» КЕАҚ хирургиялық аурулар кафедрасым.ғ.д., профессор М.М. Түсіпбекова, «ҚМУ» КЕАҚ патология кафедрасыШетелдік ғылыми консультант:MD, PhD, Professor Yoshihiro Noso Hiroshima International University, Hiroshima, Japan |

Қазақстан Республикасы

Қарағанды, 2023

**Тақырыптың өзектілігі:**

Есту қабілетінің тұрақты төмендеуінің себебі-созылмалы отит медиасы да, құлақ қалқанының жарақаты да, ортаңғы құлақ ауруының жалпы құрылымында маңызды орын алады. Бұл жағдайда құлақ қалқанының механикалық зақымдануы жетекші орын алады, әр түрлі авторлардың пікірінше, барлық жарақаттардың 32-70% құрайды [1,2,3].

Тимпаникалық мембрананың жедел жарақаттан кейінгі перфорациясы 7-10 күн ішінде өздігінен жабылады деп айтылады, бірақ тимпаникалық мембрананың перфорациясы тимпаникалық мембрананың 25% немесе одан да көп бөлігін алады (1 немесе одан да көп квадрант) жарақаттан кейін 30 тәулікке жабылмайды [1,3,4,5,6,7,8]. Посттравматикалық отит медиасын емдеудің дұрыс емес тактикасы тұрақты перфорацияға әкеледі, бұл есту қабілетінің төмендеуіне әкелетін отит хронизациясының жетекші себептерінің бірі. [1,9]. Бүгінгі күні дәрігерге құлақ қалқанының ақауы хирургиялық араласусыз жабылатынын болжайтын сенімді болжау белгілері жоқ. Тимпаникалық мембрананың перфорациясы 3 айдан асады, созылмалы отит болып саналады [10,11].

Қазіргі уақытта ауто-және аллогрансплантанттарды қолдану арқылы жедел жарақаттар кезінде құлақ қалқанының ақауларын жабудың көптеген жолдары бар [5]. Айта кету керек, құлақ қалқанының тұтастығын хирургиялық қалпына келтіру мәселесі әлі де өзекті болып қала береді. Отохирургиядағы шешілмеген мәселелердің бірі-құлақ қалқанын қалпына келтіру үшін оңтайлы материалды табу [12]. Мәселенің басты себебі -тимпаникалық мембранада адам ағзасында аутопластика үшін құрылымы бойынша біркелкі ұлпалар болмайды [13].

Клиникалық тәжірибеде әртүрлі пластикалық материалдар қолданылатыны белгілі: уақытша бұлшықеттің фассиясы, шеміршек және перихондрия, периостеум, щек шырышты қабаты, аш ішектің шырышты қабаты, мұрын септумы, тамыр қабырғасы, қатты ми қабаты, амнион, склера, адамның аллофибробласт мәдениеті, полимерлі имплантаттар, екі және үш қабатты трансплантациялар әр түрлі құрамда [6,14,15,16,17,18,19,20]. Алайда, аталған трансплантациялардың ішінде жеткілікті тиімділікпен қатар, олар көпжылдық клиникалық зерттеулер кезінде анықталған елеулі кемшіліктерден айырылмайды. Ықтимал асқынулардың арасында іріңдеу, қақпақшаныңмещысуы немесе трансплантациядан бас тарту бар, тыртық кезінде коллаген талшықтары ериді және көбінесе құлақ қалқанының ақауын толығымен жаппайды, құлақ қалқанының ақауының қайталануы, құлақ қуысының медиальды қабырғасымен бірігу, бұл құлақ қалқанының қызметін айтарлықтай төмендетеді және нәтижесінде есту қабілетінің төмендеуі [21,22,23]. Қосымша операцияға қажеттілік, жалпы анестезияға қажеттілік туындайды және науқастың стационар жағдайында болу ұзақтығы артады. Сондықтан отохирургтар құлақ қалқанының тұтастығын қалпына келтіру үшін жаңа жоғары тиімді материалдарды іздеуді және әзірлеуді жалғастыруда, бұл осы мәселенің өзектілігін анықтайды [24,25].

Операциядан кейінгі асқынулардың қаупін азайтатын, ортаңғы құлақтың функционалдығын жақсартатын және нәтижесінде пациенттің өмір сүру сапасын жақсартатын балама материалдарды іздеу биологиялық шыққан импланттарды қолдануды зерттеуге әкелді. Биологиялық имплантаттар, әдетте, жасушадан тыс коллаген матрицасынан тұрады, адамның (аллограф) немесе жануардың (ксенограф: шошқа, бұқа) донорлық материалынан алынады. Бұл материалдар физиологиялық метаболизм тізбегіне ене алады, бұл иммунологиялық бас тартудың дамуын болдырмай, қабыну реакцияларынсыз репаративті процестердің тепе-теңдігін анықтайды [26].

Бүгінгі таңда көптеген биологиялық материалдар бар, олар бастапқы материалмен де, өңдеу әдістерімен де ерекшеленеді – децеллюляризация және зарарсыздандыру процестері [27].

Алайда, бұл биоимпланттардың болуы оларды отохирургияда қолдануға байланысты бірқатар мәселелерді шешпейді, атап айтқанда – биологиялық импланттарды қалай және қандай жағдайларда қолдану керектігі туралы консенсус жоқ, жеткілікті мөлшерде, оларды қолданудың қашықтан нәтижелері туралы ақпарат жоқ, және ең бастысы, олардың құны жоғары. Биологиялық импланттарды алу үшін қандай шикізатты қолданған дұрыс деген сұрақ шешілмеген күйінде қалып отыр. Биоимплант жасаудың әртүрлі әдістері әр материалдың эндогендік қасиеттерін жеке анықтайды және in vivo имплантациядан кейін әртүрлі биологиялық жауаптардың себебі болуы мүмкін деп саналады. Осы жағдайларға сүйене отырып, қазіргі уақытта адам ағзасына жоғары технологиялық, биологиялық жағынан «ұқсас» және сонымен бірге клиникада қолдануға болатын арзан импланттарды іздеу тоқтатылмайды.

Әлемдік ғылымда ксеноимпланттарды қолдану мәселесі бойынша жұмыстардың жеткілікті санына қарамастан, әртүрлі ғалымдар келтірген мәліметтердің екіұштылығын мойындау керек, ал құлақ қалқанының ақауларын жабу үшін жасушасыз ксеноперитонеальді матрицаны қолдану бойынша зерттеулердің болмауы жоспарланған клиникалық зерттеудің өзектілігін де анықтайды.

Жоспарланған зерттеу алдыңғы іш қабырғасының грыжаларын пластикалауға арналған жасушадан тыс ксеноперитонеальді матрицаны зерттеу (гранттық қаржыландыру бойынша ҒЗЖ № мемлекеттік тіркеу 0115РК00305) және нефропексиядағы жасушадан тыс ксеноперитонеальді матрицаны зерттеу бойынша екі эксперименттік жұмыстың жалғасы болып табылады (гранттық қаржыландыру бойынша ҒЗЖ № мемлекеттік тіркеу 0115РК00306) [28].

Эксперимент барысында алынған деректерді талдау целлюляризацияланған жасушадан тыс ксеноперитонеальді матрицаны қолданған кезде регенеративті процестің қалыпты ағымын сипаттайтын тіндік реакциялардың сатылы-спецификалық өзгерісі болатынын көрсетті. Бұл материал механикалық беріктіктің жоғары көрсеткіштерімен қатар экспериментте макроорганизммен барабар биоүйлесімділікті, тіндермен жетілген, бай байланыстың қалыптасуын және тіндердің сенімді минималды қабыну реакцияларын көрсетеді. Нәтижелер жоспарланған сынақтың бөлігі ретінде жасушасыз ксенобрена матрицасын одан әрі зерттеуді жалғастыруға мүмкіндік береді [29].

 **Жұмыс гипотезасы:**

 Целлюляризацияланған ксеноперитонеальді матрица экспериментте тимпаникалық мембрана тіндерімен барабар биоүйлесімділікті көрсетеді, минималды тіндердің қабыну реакцияларымен бай контактіні қалыптастырады.

**Зерттеудің мақсаты** – құлақ қалқанының перфорациясы кезінде мирингопластика үшін целлюляризацияланбаған ксенобрен матрицасының жаңа биологиялық материалын қолданудың эксперименттік негіздемесін жүргізу.

 **Зерттеу міндеттері:**

* 1. Зертханалық қояндарда целлюляризацияланбаған ксеноперитонеум матрицасын қолдана отырып, құлақ қалқанының пластикасының эксперименттік моделін жасау;
	2. Әртүрлі молекулалық салмақтағы айналымдағы иммундық кешендерді зерттеу арқылы жасушасыз ксенобрена матрицасы мен консервіленген қатты ми қабатын имплантациялауға жауап ретінде макроорганизмнің иммундық жүйесінің реакциясын бағалау;
	3. Экспериментте целлюляризацияланбаған ксеноперитонеальді матрицаны және консервіленген қатты ми қабатын қолдана отырып, мирингопластикадан кейінгі аудиометриялық деректерді сипаттау;
	4. Морфометриялық деректерді бағалау экспериментінде мирингопластикадан кейін целлюляризацияланбаған ксенобрена матрицасы мен тимпаникалық мембрана тіндері бар консервіленген қатты ми қабатын имплантация аймақтарының гистоқұрылымына морфологиялық сипаттама беру.

**Ғылыми жаңалығы:**

Алғаш рет морфометрия деректерін, имплантацияға жауап ретінде иммундық реакцияны ескере отырып және ақауды жабу мақсатында имплантациядан кейін мембрананың есту күйін функционалды бағалау негізінде морфологиялық негіздемесі бар құлақ қалқанын пластиктеу үшін целлюляризацияланған ксенобрена матрицасын қолдану мүмкіндігіне кешенді баға берілді.

**Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер**

* + 1. Экспериментте біз ұсынған тимпанопластика әдісі эксперимент жағдайында ортаңғы құлақ құрылымдарына барабар қол жеткізуге мүмкіндік береді.
		2. Биологиялық имплантты имплантациялауға жауап ретінде макроорганизмнің иммундық жүйесінің реакциясын бағалау әртүрлі молекулалық массаның айналымдағы иммундық кешендерін зерттеу тәжірибелік топтар мен бақылау тобымен ешқандай айырмашылық жоқ екенін көрсетті.
		3. Экспериментте целлюляризацияланбаған ксенобрен матрицасын қолдана отырып, мирингопластикадан кейін алынған сандық аудиометриялық деректер аудиограмма шыңдарының жиынтық шамасы салыстыру тобымен статистикалық маңызды айырмашылықтарға ие екенін көрсетті (р=0,045).
		4. Салыстырмалы морфологиялық талдау эксперименттің барлық кезеңдерінде репаративті процестің оң динамикасын көрсетті, сондай-ақ тіндердің сатылы-фазалық сауығу процесінің морфометриялық көрсеткіштері мирингопластикадан кейін имплантация аймағының өкілдік бөлігінде целлюляризацияланған ксенобрен матрицасымен 30 тәулікке регрессияланды.

**Практикалық маңыздылығы**

Эксперименттік зерттеудің нәтижелері мирингопластиканың балама материалы ретінде клиникалық тәжірибеде жасушасыз ксенобрена матрицасын пайдаланудың ықтимал мүмкіндігін негіздеу үшін ғылыми негіз бола алады.

Имплантация аймағының репрезентативті учаскесіндегі морфометрия көрсеткіштерінің нәтижелерін ескере отырып, жара процесінің гистоструктурасының жай-күйін бағалау негізінде құлақ қалқанының тіндері бар децеллюляризацияланған ксенобрена матрицасын имплантациялау аймағындағы репаративті процестің ерекшеліктері туралы жұмыс барысында алынған білім клиникалық зерттеулер жүргізілгеннен кейін созылмалы отитпен ауыратын науқастарды емдеу үшін биологиялық имплантатқа қажеттілікті жабуға мүмкіндік береді.

**Тәжірибеге енгізу.**

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы 31.12.2020 ж. №14256 «Қояндардағы ксенобрутаның жасушадан тыс матрицасын қолдану арқылы мирингопластика әдісі» куәлігі алынды.

Эксперименттік зерттеудің нәтижелері Лор практикасында клиникалық зерттеу ретінде мирингопластикада жасушасыз ксенобрена матрицасын қолдану мүмкіндігі туралы клиникалық зерттеулер жүргізуді ұсынуға негіз береді.

Зерттеу барысында алынған осы диссертациялық жұмыстың жекелеген нәтижелері хирургиялық аурулар кафедрасының, сондай-ақ патология кафедрасының дипломнан кейінгі білім беру бағдарламасы (резидентура, магистратура, докторантура) бойынша білім алушылар үшін зерттеуге бағдарланған оқыту (RBL) шеңберінде оқу процесіне енгізілді және енгізілді. ҒЗЖ нәтижелерін енгізу актісі 08.09.2022 ж.

**Жұмысты апробациялау**

Диссертацияның негізгі ережелері баяндалды және талқыланды:

-ТММУ халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы. Абуали Ибни Сино (67-ші жыл) «xxi century Medical science-looking towards the future» (29 қараша 2019 Душанбе);

- I Халықаралық med-Конгресс «Адам және денсаулық. Медицинадағы көпсалалы тәсіл» (18-19 қазан 2022 ж. Семей);

- «Қарағанды медицина университеті» КЕАҚ хирургиялық аурулар және патология кафедрасының кеңейтілген отырысында;

**Жарияланымдар**

Диссертация материалдары бойынша 4 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- 3 ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған ғылыми басылымдарда;

- 1 Scopus ақпараттық базасына кіретін Халықаралық ғылыми басылымда жариялау:

Yesniyazov D., Tussupbekova M., Abatov N., Yukhnevich Y., Badyrov R. Myringoplasty with Morphological Rationale of Application of Xenoperitoneum Decellularized Matrix in Experiment // Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. - 2021 Oct 05; №9(A):811-816.;

Авторлық құқық объектісіне құқықтарды мемлекеттік тіркеу туралы алынған куәлік 31.12.2020 ж. № 14256 «Қояндардағы ксенобрутаның жасушадан тыс матрицасын қолдану арқылы мирингопластика әдісі».

**Зерттеу материалдары мен әдістері:**

«Қарағанды мемлекеттік медицина университеті» ШЖҚ РМК виварийі базасында, сондай-ақ «ҰБК» КЕАҚ медицина университеті клиникасының патология кафедрасында, патологиялық-анатомиялық зертханасында 60 жыныстық жетілген қояндарда, екі жыныста да, салмағы 1500±300 грамм құлақ қалқанының перфорациясы кезінде мирингопластикаға арналған целлюляризацияланбаған ксенобрюшина матрицасының жаңа биологиялық материалына салыстырмалы эксперименттік зерттеу жүргізілді, Ғылыми –«ҚМУ» КЕАҚ ҒЗО зерттеу орталығы.

**Зерттеу дизайны:**

Эксперимент әзірленген стандартты операциялық процедураларға сәйкес жүргізілді. Жануарлар 2 топқа бөлінеді (1 топ – жасушасыз ксеноперитонеум матрицасы, 2 топ - консервіленген қатты ми қабығы), 3 топшадан, әр топшада кездейсоқ түрде 10 адамнан тұрады. Әрбір топ қолданылатын биоимплантқа сәйкес келеді, әрбір кіші топ бақылау мерзіміне сәйкес келеді, бұл жануарды эксперименттен шығару уақытына сәйкес келеді. Бақылау мерзімі: 7 тәулік, 21 тәулік, 30 тәулік. Эксперимент жануарлардың сол жақ құлағында жүргізілді, оң құлаққа операция жасалмады, сондықтан бағалау кезінде сандық эквивалентте есту қабілетінің болуы немесе болмауы екі топта да есептеледі, операциядан кейін 30 күн, ал оң құлақ бақылау болып табылады. Эксперименттік жануарлардың таралуы, олардың сипаттамалары мен бақылау мерзімдері 1-кестеде келтірілген.

1кесте – Эксперименттік жануарларды топтарға бөлу

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| топ | Кіші топ | саны-- n | жынысы | жасыкүндер | операцияға дейінгі дене салмағы, г |
| Целлюляризацияланған ксеноперитонеальді матрикс (ДеКБ). (n=30) | 7 тәулік | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 21 тәулік | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 30 тәулік | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| Консервіленген қатты ми қабаты (ТМО).(n=30 ) | 7 суток | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 21 тәулік | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |
| 30 тәулік | 10 | м=2,ж=3 | 90±15 | 1500±300 |

Қолайлы рандомизация критерийі ретінде аурудың сыртқы белгілерінің болмауы және дене салмағы бойынша топтардың біртектілігі (±10%) қарастырылды. Целлюляризацияланбаған ксеноперитонеум матрицасы мен консервіленген Дура ми қабығын имплантацияламас бұрын, әр қоянға сыртқы құлақ арнасы мен құлақ қалқанының күйін сипаттайтын отоскопия жасалады. Әрбір жеке тұлғаны сәйкестендіру әр жануарға сол жақ жүрекшеге бояғыш белгісімен жеке нөмір беру арқылы жүзеге асырылды.

Күтім мен күтімнің негізгі ережелері guide for care and use of laboratory animals нұсқаулығында келтірілген ережелерге сәйкес келді. Eight edition. ILAR publication, 2012, National Academy Press. Жануарларға күнделікті күтім жасаудың барлық процедуралары стандартты операциялық процедураларға сәйкес орындалды.

**Зерттеу әдістері:**

Эксперименттік зерттеулер ҰК ҒЗО негізінде жүргізілді.

* Эксперимент жағдайында зертханалық қояндардағы құлақ қалқанының ақауы (жедел перфорация), содан кейін целлюляризацияланған ксенобрена матрицасын қолдана отырып, құлақ қалқанының пластикасы (мирингопластика) модельденеді.
* 0,1 м Борат буферін (РН 8,4) пайдалана отырып дайындалған полиэтиленгликоль-6000 (ПЭГ-6000) ерітіндісіндегі антиген-антидене кешендерінің қан сарысуынан преципитация әдісімен жоғары, орташа, төмен молекулалық салмақтағы айналымдағы иммундық кешендерді (ОСК) анықтау, содан кейін преципитаттың оптикалық тығыздығын фотометриялық анықтау.
* Baercom UFI құралын пайдалана отырып, Baer-тест жүргізу кезінде туындаған есту потенциалдары әдісімен алынған аудиограмманың ең айқын үш шыңының жиынтық ұзындығын бағалауға негізделген жануарлардағы есту қабілетінің сандық бағасы (аудиометрия) жүргізілді, бұл имплантациядан кейін есту өткірлігін цифрлық баламада бағалауға мүмкіндік береді.
* Имплантация аймағының өкілді учаскесінде жасушалық инфильтраттың (гранулоциттер, лимфоциттер, макрофагтар, плазмалық жасушалар, строма жасушалары) сандық бағалауымен имплантация аймақтарының құрылымдық өзгерістерінің морфологиялық және морфометриялық сипаттамасы берілген.

**Статистикалық зерттеу әдістері:**

Барлық сандық деректер үшін топтық орташа арифметикалық (𝑋), стандартты ауытқу (SD) есептелді, әр медианалық көрсеткіш (ХБ) үшін 25 - 75% квартильаралық интервал (IQR) есептелді. Зерттелетін топтар арасындағы айырмашылықтардың сенімділігі параметрлік емес критерийлер арқылы статистикалық әдістермен анықталады: Mann-Whitne критерийі, тәуелсіз топтарды салыстыру («тәжірибе-бақылау»). Топ ішіндегі айырмашылықтардың сенімділігі статистикалық әдіспен параметрлік емес критерийлер арқылы анықталады: Кендаллдың үш тәуелсіз топты және жұпты Вилкоксон критерийі бойынша салыстыру критерийі.

Корреляциялық талдау кезінде спирменнің параметрлік емес дәрежелік корреляция әдісі (rs) қолданылды. Бұл коэффициент салыстырмалы сандық көрсеткіштердің екі қатары арасындағы байланыстың тығыздығын анықтау және бағалау үшін қолданылады. Корреляция коэффициенті -1 – ден 1-ге дейінгі мәндерді қабылдайды, rs=1-де қатаң тікелей байланыс, ал rs= -1-де қатаң кері байланыс болады. Егер корреляция коэффициенті нөлге тең болса, онда шамалар арасындағы байланыс іс жүзінде жоқ. Коэффициент параметрлік емес талдау әдісі болғандықтан, бөлудің қалыпты болуын тексеру қажет емес.

Калькуляция, материалды безендіру «Statistica 8.0» бағдарламалық жасақтамасын және Microsoft Office 2012 кеңсе бағдарламаларының жиынтығынан Excel кестелік процессорын қолданды.

**Қорытындылар:**

1. Экспериментте әзірленген мирингопластика әдісі қояндардағы ортаңғы құлақ құрылымдарына және хирургиялық араласуға барабар қол жеткізуге мүмкіндік берді.

2. Макроорганизмнің иммундық жүйесінің реакциясын салыстырмалы талдау, жасушасыз ксенобрен матрицасын имплантациялауға жауап ретінде, екі топта да тәжірибелік топтар мен салыстыру тобы арасында ешқандай айырмашылық жоқ екенін көрсетті және алынған мәліметтер физиологиялық мәндерден 7 және 21 тәулікке шықпайды, алайда 30 тәулікте салыстыру тобымен статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалады (р=0,007) ОСК СМ үшін және (р=0,015) ОСК НМ үшін.

3. Экспериментте целлюляризацияланбаған ксенобрена матрицасын қолдана отырып, мирингопластикадан кейінгі алынған сандық аудиометрия есту қабілетінің жоғарылауы Dekb 40[32; 48]мм тобында 32 [30; 35]мм (р=0,045) салыстыру тобымен статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалғанын көрсетті, алайда бақылау тобы 44,5 [43; 50] статистикалық тұрғыдан маңызды айырмашылықтар байқалмайды (р=0,104).

4. Салыстырмалы морфологиялық талдау целлюляризацияланған ксенобрена матрицасымен мирингопластикадан кейінгі эксперименттің әртүрлі кезеңдеріндегі репаративті процестің оң динамикасын көрсетті. Осылайша, тіндердің сатылы-фазалық сауығу процесінің морфометриялық көрсеткіштері 7 тәулікте 1,82±0,75-тен 30 тәулікте 0,56±0,73-ке дейін регрессияланды.

**ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ:**

1. Курмашова Л. М., Сопко О. Н., Болознева Е. В. Клинические результаты мирингопластик при острых травматических перфорациях. // Российская оториноларингология №1(68)2014 С.126.
2. Гаров Е.В., Сидорина Н.Г., Зеленкова В.Н., Лаврова А.С., Акмулдиева Н.Р. Анализ эффективности тимпанопластики у больных хроническим перфоративным средним отитом. // Вестник оториноларингологии 2014; 6: С. 8-11.

3. Полякова С. Д., Батенева Н. Н., Попова Е. А. Комплексный подход к диагностике и лечению травматических отитов. // Российская оториноларингология №4 (41) 2009 с. 114-118.

4. Teh BM, Marano RJ, Shen Y, Friedland PL, Dilley RJ, Atlas MD. Tissue engineering of the tympanic membrane. Tissue Eng Part B Rev 2013; 19: 116-32.

5. Хоров О.Г., Плавский Д.М. Тимпанопластика с применением хрящевой пластины при обширных дефектах барабанной перепонки // Новости хирургии №1- 2010 - том 18 С. 108-113.

6. Razan A. Basonbul, Michael S. Cohen. Use of porcine small intestinal submucosa for pediatric endoscopic tympanic membrane repair. / World Journal of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery (2017) 3, 142-147.

7. Lou, Z.-C., He, J.-G. A randomised controlled trial comparing spontaneous healing, gelfoam patching and edge-approximation plus gelfoam patching in traumatic tympanic membrane perforation with inverted or everted edges. / 2011 Blackwell Publishing Ltd • Clinical Otolaryngology 36, 221–226.

8. Маркова М. В. Опыт применения новой полимерной пленки «Омидерм» для закрытия травматических перфораций барабанной перепонки у детей. // Российская оториноларингология №2 (45) 2010. / С. 177-179.

9. Shen Y, Guo Y, Wilczynska M, Li J, Hellström S, Ny T. Plasminogen initiates and potentiates the healing of acute and chronic tympanic membrane perforations in mice. J Transl Med 2014; 12: 5.

10. Gates GA, Klein JO, Mogi G, Ogra PL. Definitions, terminology, and classification of otitis media. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2002 March;111(3):8-18.

11. Lindeman P, Edström S, Granström G, Jacobsson S, von Sydow C, Westin T, et al. Acute traumatic tympanic membrane perforations. Cover or observe? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 1285-7.

12. Салий О. В. Опыт использования различных материалов для тимпанопластики. Российская оториноларингология № 5 (66) 2013 С. 150-153.

13. Neumann A. Long-term results of Palisade cartilage tympanoplasty // Otology and Neurotology. – 2012. – Vol. 31, N 6. – P. 936–939.

14. Onal K. Perichondrium сartilage island flap and temporalis muscle fascia in type I tympanoplasty. // J. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2011. – N 40 (4). – Р. 295–299.

15. Haisch A. Functional and audiological results of tympanoplasty type I using pure perichondrial grafts // HNO. – 2013. – Vol. 61, N 7. – Р. 602–608.

16. Карпов В. П. «Аллоплант» – Новый материал для реконструкции барабанной перепонки у больных хроническим перфоративным средним отитом // Российская оториноларингология №5 (36) 2008 С. 78–83.

17. Peng R., Lalwani A.K. Efficacy of „hammock” tympanoplasty in the treatment of anterior perforations // Laryngoscope. – 2013. – Vol. 123, N 5. – Р. 1236–1240.

а18. Хакимов А. М., Исроилов Р. И., Ботиров А. Ж. Мирингопластика с применением ксенотрансплантата из перикарда овцы // Российская оториноларингология № 6 (55) 2011. С. 169-173.

а19. Дворянчиков В. В., Кочергин Г. А., Сыроежин Ф. А. Современные возможности фиксации многослойных трансплантатов при мирингопластике // Вестник оториноларингологии. – 2012. – № 4. – С. 51–53

а20. Гарифзянова С. М., Рахматуллин Р. Р., Щетинин В. Н. Формирование неотимпанальной мембраны при хирургическом лечении больных хроническим гнойным и острым посттраматическим средним отитом. // Российская оториноларингология №2 (27) 2007- С. 25-28.

а21. Алагирова З. З. Хирургическое лечение больных хроническим средним отитом с аттикальными ретракционными карманами барабанной перепонки // Мат. IX Всерос. конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии». – М., 2010. – С. 57–58.

а22. Аникин М. И. Хирургическая тактика при латерализации тимпанальной мембраны // Российская оториноларингология. – 2010. Приложение № 2. – С. 107–110.

а23. Косяков С. Я., Павлихина Е. В. Отдаленные результаты после тимпанопластики // Российская оториноларингология. – 2008. Приложение № 2. – С. 269–273.

24. Platelet-Rich Plasma Application for Acute Tympanic Membrane Perforations. Selmin Karataylı Özgürsoy, M. Emin Tunçkaşık, Fatma Tunçkaşık, Egemen Akıncıoğlu, Handan Doğan, Sinan Kocatürk, J Int Adv Otol 2017; 13(2): 195-9.

25. Иванова Н.И., Долгов В.А., Шевлюк Н.Н., Федюнина П.С., Деннер В.А. Эффективность использования наноструктурированного биологического материала при мирингопластики острых посттравматических дефектов барабанной перепонки. // Альманах молодой науки, №4, 2016г. С. 27-28

26. Snyder D.L., Sullivan N., Schoelles K.M. Skin substitutes for treating chronic wounds. Technology Assessment Report. - ECRI Institute Evidence-based Practice Center (EPC), 2012. – 290 p.

а27. Абатов Н.Т., Бадыров Р.М., Абатова А.Н., Асамиданов Е.М., Каукенов Б.Н. / Биологические имплантаты в хирургическом лечении грыжи передней брюшной стенки (обзор). / GEORGIAN MEDICAL NEWS No 2 (251) 2016. С. а7-12.

28. Абатов Н.Т.; исполн.: Бадыров Р.М. Разработка и применение внеклеточного матрикса ксенобрюшины в хирургическом лечениии грыж передней брюшной стенки: отчет о НИР (итоговый) / Караг. гос. мед. унив-т; рук. – К., 2017. – 111 с. – № ГР 0115РК00305. – Инв. № 0215РК02890.

29. Бадыров Р.М. Экспериментальное обоснование применения внеклеточного матрикса ксенобрюшины для пластики дефектов передней брюшной стенки: дисс… доктор фил. PhD. – Караганда: Карагандинский государственный медицинский университет, 2018. – 90 с.