Окислительная модификация белков костной ткани височной кости у пациентов при реконструктивно-санирующей отохирургии в зависимости от сроков заболевания

И. Д. Дубинец¹, А. И. Синицкий¹, М. Ю. Коркмазов¹, Е. И. Черных¹, С. Ю. Кухтик¹

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Челябинск, 454092, Россия
(ректор – И. А. Волчегорский)

Oxidative modification of the temporal bone tissue proteins in the patients with reconstructive sanitizing otosurgery depending on the disease period

I. D. Dubinets¹, A. I. Sinitskii¹, M. Yu. Korkmazov¹, E. I. Chernykh¹, S. Yu. Kukhtik¹

¹ South Urals State Medical University, the Ministry of Healthcare of the Russia, Chelyabinsk, 454092, Russia

В статье представлены результаты пилотного исследования по изучению роли окислительной модификации белков костной ткани структур височной кости у 109 пациентов с хроническим средним отитом после реконструктивно-санирующей отохирургии. Совершенствование хирургических методов лечения с применением аутоотрансплантатов в целях компенсации потерь слуха и удаления гнойного очага в полостях среднего уха не всегда приводит к стойкой ремиссии хронического воспаления, что объясняет поиск новых аспектов патогенеза хронического среднего отита. Триггерами активности патологического процесса являются показатели окислительного стресса в костных структурах среднего уха. Для сравнения изучены изменения белкового состава костной ткани, которые отражают нарушение процессов ремоделирования структур височной кости при хроническом воспалении полостей среднего уха в зависимости от даты первичного обращения и до даты отохирургии. Полученные данные позволили установить качественные и количественные изменения в окислительной модификации белков костной ткани височной кости у больных с хроническим средним отитом на различных сроках заболевания.

Ключевые слова: хронический средний отит, височная кость, окислительная модификация белков, реконструктивно-санирующая отохирургия.

Для цитирования: Дубинец И. Д., Синицкий А. И., Коркмазов М. Ю., Черных Е. И., Кухтик С. Ю. Окислительная модификация белков костной ткани височной кости у пациентов при реконструктивно-санирующей отохирургии в зависимости от сроков заболевания. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):34–40. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-34-40>

The article presents the results of a pilot study of the role of the oxidative modification of temporal bone tissue proteins in 109 patients with chronic otitis media after reconstructive sanitizing otosurgery. The improvement of surgical treatments methods using autografts to compensate for hearing loss and remove a purulent focus in the middle ear cavity does not always result in persistent remission of chronic inflammation, which explains the search for new aspects of chronic otitis media pathogenesis. The triggers of the pathological process activity are the indicators of oxidative stress in the bone structures of the middle ear. For comparison, the authors studied the changes in the protein composition of bone tissue, reflecting a disorder of the temporal bone structures remodeling processes in chronic inflammation of the middle ear cavities depending on the date of primary visit up to the otosurgery date. The obtained data made it possible to establish qualitative and quantitative changes in the oxidative modification of the temporal bone tissue proteins in the patients with chronic otitis media at various periods of the disease.

Keywords: chronic otitis media, temporal bone, oxidative modification of proteins, reconstructive sanitizing otosurgery.

For citation: Dubinets I. D., Sinitskii A. I., Korkmazov M. Yu., Chernykh E. I., Kukhtik S. Yu. Oxidative modification of the temporal bone tissue proteins in the patients with reconstructive sanitizing otosurgery depending on the disease period. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(1):34–40. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-34-40>

Одномоментная или раздельно-этапная тимпанопластика является распространенным элементом реконструктивно-санирующей отоларингологии хронического среднего отита (ХСО) в целях восстановления архитектоники структур полостей среднего уха [1–5]. За последние десятилетия были проведены многочисленные исследования различных аспектов хронического воспаления слизистой оболочки среднего уха, апробировались новые методы хирургического лечения ХСО, но, по данным различных авторов, сохраняются рецидивы отореи, отторжение реконструктивных элементов и прогрессирование тугоухости [6–8]. В послеоперационном периоде у пациентов, перенесших отоларингологию, развивается ряд патогенетических изменений, характеризующихся как ответная реакция организма на хирургическую травму: дисбаланс между окислительными и антиоксидантными процессами, формирующими окислительный стресс и нарушающими гомеостаз слизистых оболочек среднего уха [9]. На фоне хронического воспаления слизистой оболочки происходят процессы трансформации костной ткани по типу остеосклерозирования или остеонекроза с выраженной деструкцией костной ткани, сопровождающиеся развитием окислительного стресса, накоплением продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) и липопероксидации, что приводит к значительным нарушениям процессов регенерации ossicularных элементов и приживления неотиомпанальной мембраны [10, 11]. Но хирургическая операция на фоне хронического воспаления при дисбалансе между окислительными и антиоксидантными процессами усугубляет окислительный стресс за счет высокого уровня свободных радикалов, в частности дериватов карбонильных производных белков [12–15].

Согласно современным представлениям в основе процессов резорбции костной ткани при ХСО лежит хроническое воспаление, которое приводит к длительной гиперсекреции множества молекулярных факторов, включая провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, TNF- α), RANKL, простагландины, оксид азота и др. [14], являющимися прямыми эффекторами резорбции костной ткани [15]. Длительный дисбаланс в продукции обозначенных факторов сказывается на взаимодействии между клетками и матриксом кости, между самими клетками, нарушая координацию процессов резорбции и костеобразования. Активация резорбции костной ткани, в свою очередь, сопровождается активной продукцией остеокластами во внеклеточный матрикс протонов H⁺, pH снижается в резорбтивной полости до 4–4,5, что создает условия для растворения кристаллов гидроксиапатита минеральной фазы кости и деградации органического матрикса кис-

лыми гидролитическими ферментами, которые также высвобождаются в полость резорбции. Определенную роль в деградации пептидных цепей играет и супероксидный анион-радикал, активно генерируемый в зоне резорбции костной ткани [13, 15]. Все это создает условия для усиления окислительной модификации белков и активации протеолиза, однако, учитывая неизменный уровень общего белка, РАП, ОМБ, можно предположить, что потери белков достаточно быстро компенсируются при переходе к следующим фазам цикла ремоделирования.

Вышеперечисленные механизмы патохимических изменений не оставляют сомнений в том, что показатели окислительного стресса мукоперисто среднего уха могут характеризовать степень активности патологического процесса в послеоперационном периоде у пациентов с ХСО. Таким образом, точная идентификация характера деструкции белков костной ткани пациента как триггера нарушения процессов регенерации в полостях среднего уха позволит подобрать максимально эффективную тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде отоларингологии и сократить сроки госпитализации.

Цель исследования

Изучение роли окислительной модификации белков костной ткани структур височной кости у пациентов после реконструктивно-санирующей отоларингологии.

Пациенты и методы исследования

Исследование выполнено на клинических базах кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (ГБУЗ ЧОКБ, Клиника ЮУГМУ, НУЗ ДКБ № 2, МБУЗ ОТКЗ ГКБ № 1, МБУЗ ГКБ № 6), биохимического отдела Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск). Проведен ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 109 пациентов с ХСО в возрасте 16–75 лет, подлежащих оперативному лечению, давших добровольное информированное письменное согласие участвовать в исследовании и лечении (в соответствии с Приказом МЗ РФ от 19.07.2003 г. № 266 протокол исследования и текст информированного согласия одобрены Этическим комитетом ГОУ ВПО ЧелГМА Минздрава России от 13.10.2006 г.). Показанием для оперативного вмешательства стали жалобы, предъявляемые пациентами, результаты анамнеза, инструментального исследования ЛОР-органов с применением отоэндомикроскопии, бактериологического исследования, данные спиральной компьютерной томографии височных костей и аудиологического исследования слуховой функции. Реконструктивные операции вы-

полнялись на сухом ухе (по отомикроскопической оценке патент) в соответствии с классификацией Х. Л. Вульштейна (1972), с учетом обнаруженных патологических изменений структур среднего уха. Санитизирующие операции представлены вариантами аттикоантромастотомии с элементами облитерации неополостей и реконструкцией [1].

Критерии исключения: заболевания и состояния, прием гормональных и цитостатических препаратов, которые могут существенно изменить клинику-морфологическую картину ХСО, что и является основанием исключения данных категорий пациентов из исследования.

По данным анамнеза в зависимости от даты первичного обращения с диагнозом ХСО и до даты первичной реконструктивно-санитизирующей ототомии пациенты были распределены на группы (табл. 1). Средняя продолжительность заболевания ХСО устанавливалась на основании данных медицинских карт с протоколами операций и выписок из амбулаторных карт и составила 9,9 года (от 1 года до 57 лет). У большинства пациентов ХСО начинался в детском возрасте.

В исследовании использовали апробированный метод интраоперационного получения костной ткани тимпанальной и мастоидальной полостей у пациентов при выполнении реконструктивно-санитизирующих вмешательств. Материал для биохимического исследования был получен от 36 пациентов. Выборочное взятие биоматериала у пациентов зависело от объема ототомии [10].

Полученные фрагменты костной ткани тщательно промывали в охлажденном до 2–4 °С 0,9% растворе натрия хлорида, высушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали. Далее образцы костной ткани измельчали в ступке, добавляли 1,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида, тщательно перемешивали (вортекс V-1, Biosan, Латвия) для удаления крови и центрифугировали при

800 g (центрифуга Eppendorf 5415R с ротором F-45-24-11, Германия) в течение 10 мин при 4 °С. Супернатант удаляли, к осадку, содержащему отмытую костную ткань, добавляли 0,5 мл 0,1М натрий-фосфатного буфера с pH = 7,4 и гомогенизировали в фарфоровой ступке при температуре 2–4 °С. Полученные гомогенаты вновь центрифугировали при 4500 g. Супернатант собирали, хранили при –86 °С до исследования (морозильная камера Thermo Forma 905, Thermo Fisher Scientific, США).

Состояние процессов ОМБ оценивали по содержанию карбонильных продуктов, по их реакции с 2,4-динитрофенилгидразином с последующей спектрофотометрической регистрацией продуктов взаимодействия – динитрофенилгидразонов (ДНФГ) – и анализом площади под кривой спектра поглощения ДНФГ – дериватов карбонильных производных белков [12]. Для этих целей использовали спектрофотометр СФ-2000 (ОКБ «Спектр», Россия), регистрируя оптическую плотность в ультрафиолетовой части спектра при длинах волн 230, 254, 270, 280, 356 нм для количественной детекции альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГ), 363 и 370 нм для количественной детекции кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГ), в области видимого света – 428 и 430 нм для регистрации АДНФГ и 434, 524, 530, 535 нм для регистрации КДНФГ. Использованный методический подход позволяет не только оценить общий уровень ОМБ, определить количество АДНФГ и КДНФГ основного и нейтрального характера, но и сопоставить уровни первичных и вторичных маркеров ОМБ и в результате выявить путь нарушения нативной конформации белков. Уровень ОМБ регистрировался на базальном уровне и при индукции (металл-катализируемое окисление белков) [12].

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных

Таблица 1

Распределение пациентов по сроку давности заболевания

Table 1

Distribution of patients by the duration of the disease

Срок из анамнеза	Группа исследования		Количество образцов костной ткани, подвергавшихся биохимическому исследованию	
	абс.	%	абс.	%
До 1 года	11	10,1	5	13,9
До 2 лет	7	6,4	5	13,9
До 5 лет	16	14,7	5	13,9
До 10 лет	18	16,5	5	13,9
До 15 лет	24	22,0	6	16,7
Более 20 лет	33	30,3	10	27,7
Всего	109	100	36	100

программ Statistica 8.0 for Windows. Данные обработаны методами дескриптивной статистики и представлены в виде медианы (Me) и диапазона между «нижним» (LQ, 25 процентиль) и «верхним» (UQ, 75 процентиль) квартилями. Достоверность межгрупповых различий оценивали по U-критерию Манна–Уитни. Проверка статистических гипотез выполнялась при критическом уровне значимости $P = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных позволяет сделать выводы о качественных изменениях в окислительной модификации белков костной ткани височной кости у больных с хроническим средним отитом на различных сроках заболевания (табл. 2). Прежде всего, следует отметить, что, несмотря на статистически незначимую тенденцию к относительному увеличению уровня окислительной деструкции белков на сроках заболевания от 2 до 20 лет и более, общий уровень базальной и металл-катализируемой ОМБ и общее содержание белка оставались неизменны-

ми на всех изучаемых сроках, в целом соответствуя значениям группы пациентов с наименьшим сроком давности заболевания (до 1 года), используемой в настоящем исследовании как группа сравнения. Следовательно, срок давности хронического среднего отита после одного года хронического воспаления структур среднего уха не отражается на общем уровне окислительной деструкции белков и содержании белка в костной ткани височной кости.

Следует обратить внимание на особенности динамики изменений качественного состава модифицированных белков костной ткани на различных сроках заболевания (табл. 2). С увеличением срока давности заболевания отмечен постепенный прирост уровня продуктов ОМБ кетонной природы (КДНФГ), которые считаются маркерами агрегации белков, вызванной их окислительной деструкцией. Так, при длительности заболевания от 1 года до 2 лет было зарегистрировано повышение содержания КДНФГ на 43,2%, а в группе пациентов со сроками давности заболевания от 15 до 20 лет – на 68,4% в сравнении с со-

Т а б л и ц а 2

Окислительная модификация белков костной ткани височной кости у больных с хроническим средним отитом

T a b l e 2

Oxidative modification of the bone tissue of the temporal bone in patients with chronic otitis media

Показатель	Срок давности заболевания					
	до 1 года (n = 5)	до 2 лет (n = 5)	до 5 лет (n = 5)	до 10 лет (n = 5)	до 15 лет (n = 6)	более 20 лет (n = 10)
Белок, мг/г ткани	3,875 [2,967–3,973]	3,258 [2,392–5,205]	2,412 [1,690–7,589]	4,058 [2,085–6,032]	4,723 [1,891–7,625]	2,472 [1,972–2,826]
АДНФГ vs, Ед/г ткани	18,796 [15,371–18,830]	24,875 [18,903–28,446]	25,645* p = 0,02 [24,622–32,548]	26,317* p = 0,04 [22,617–30,018]	25,552* p = 0,01 [23,149–26,339]	23,620 [17,790–31,324]
КДНФГ uv, Ед/г ткани	19,760 [14,832–22,411]	28,846* p = 0,01 [26,215–32,159]	30,198 [22,562–40,572]	22,437 [18,748–26,128]	28,368* [27,450–32,559]	35,392* p = 0,01 [26,910–37,073]
КДНФГ vs, Ед/г ткани	3,658 [3,510–3,851]	4,532 [3,834–4,850]	4,951 [3,802–6,248]	4,705* p = 0,04 [4,496–4,914]	4,409 [3,493–5,320]	4,692 [3,787–5,280]
ОМБ, Ед/г ткани	266,494 [255,901–299,844]	256,062 [243,372–309,606]	274,232 [228,727–329,568]	260,046 [246,41–273,680]	279,971 [234,47–319,619]	275,653 [255,922–291,63]
АДНФГ, %	92,330 [90,273–92,482]	86,884 [85,534–89,464]	87,602 [80,097–91,258]	89,612 [88,657–90,567]	88,163* p = 0,01 [86,648–88,816]	86,646* p = 0,01 [84,207–88,308]
КДНФГ, Ед/г ткани	23,418 [18,683–25,921]	33,529* p = 0,01 [30,134–36,924]	34,001* p = 0,02 [28,811–45,523]	27,143* p = 0,04 [26,243–33,042]	32,774* p = 0,01 [31,306–37,521]	39,454* p = 0,01 [32,991–41,761]
КДНФГ, %	7,670 [7,518–9,727]	13,116 [10,536–14,460]	12,398 [8,742–19,903]	10,387 [9,433–11,342]	11,836* p = 0,01 [11,183–13,352]	13,354* p = 0,01 [11,692–15,793]
ОМБ (МКО) Ед/г ткани	553,797 [512,789–596,346]	558,945 [426,277–664,087]	396,500 [368,652–558,740]	440,059 [402,18–477,934]	599,470 [454,75–671,312]	471,094 [421,213–525,89]
РАП, %	50,096 [48,803–59,033]	45,992 [29,413–61,365]	37,956 [30,837–41,016]	40,197 [31,952–48,442]	54,744 [46,623–57,422]	44,677 [33,674–48,290]
Примечание: АДНФГ – альдегид-динитрофенилгидразоны; КДНФГ – кетон-динитрофенилгидразоны; uv – производные нейтрального характера; vs – производные основного характера; ОМБ – общий уровень окислительной модификации белков; МКО – металл-катализируемое окисление; РАП – резервно-адаптационный потенциал; * – статистически значимые отличия от значений соответствующих показателей группы пациентов с наименьшим сроком давности заболевания (до 1 года).						

ответствующим показателем группы пациентов с наименьшим сроком давности заболевания (до 1 года). В группах обследованных пациентов со сроком давности ХСО от 5 до 20 лет и более отмечен дополнительный прирост уровня продуктов ОМБ альдегидной природы (АДНФГ), являющихся ранними маркерами окислительной деструкции белков и способствующих их фрагментации. Одновременное относительное увеличение уровней маркеров ранней (АДНФГ) и вторичной (КДНФГ) окислительной деструкции белков свидетельствует об активности как процессов протеолиза, так и агрегации белков. Кроме того, на относительно ранних сроках ХСО (до 1 года) среди продуктов ОМБ отмечено преобладание производных белков нейтрального характера (табл. 2), представленных в костной ткани, прежде всего, структурными коллагеновыми белками. На более поздних сроках давности ХСО отмечен относительный прирост производных белков основного

характера, регистрируемых в видимой области спектра (табл. 2), что свидетельствует о вовлечении в процесс не только структурных белков, но и различных неколлагеновых катионных белков межклеточного матрикса костной ткани.

Учитывая отсутствие изменений со стороны общего уровня белка, спонтанной и металл-катализируемой ОМБ, а также неизменный на всех исследованных сроках ХСО уровень резервно-адаптационного потенциала белков (табл. 2), следует отметить, что описанные выше процессы трансформации белков костной ткани не сопровождались дисбалансом между прооксидантными и антиоксидантными системами с одной стороны, но являются следствием окислительной деструкции белков с другой. Очевидно, выявленные в настоящем исследовании качественные изменения белкового состава костной ткани отражают нарушение процессов ремоделирования костной ткани при ХСО.

Выводы

Таким образом, при дисрегуляции процессов ремоделирования костной ткани структур височной кости по мере прогрессирования ХСО, с увеличением срока давности заболевания, не исключено формирование своеобразного «порочного круга», результатом функционирования которого является постепенное, и все более выраженное с увеличением срока давности заболевания, изменение белкового состава органической фазы межклеточного матрикса, способствующее сохранению и прогрессированию воспалительного процесса, нарушению механических характеристик и остеосклерозу.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что хронический средний отит продолжает оставаться серьезной проблемой в структуре ЛОР-патологии, даже несмотря на развитие современных хирургических методик с использованием аутоототрансплантатов. Рекомендованный срок для реконструктивного хирургического вмешательства у пациентов с хроническим средним отитом от начала заболевания – один год. Доказано, что ранняя отохирургия дает больше шансов на восстановление нормальной архитектоники и эпителиальной выстилки полостей среднего уха, что соответствует хорошему морфологическому и функциональному результату операции. Полученные результаты также позволяют сделать выводы о перспективности разработки новых подходов к предоперационной подготовке пациентов с хроническим средним отитом, предусматривающих раннее применение лекарственных препаратов, позволяющих оптимизировать процессы свободнорадикальной деструкции белков в костной ткани.

Авторы статьи заявляют об отсутствии финансовых или каких-либо других существенных конфликтов интересов, которые могут быть расценены как повлиявшие на результаты исследования и их интерпретацию. В исследовательской работе частично использованы средства гранта ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск), полученного авторами в 2018 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вульштейн Х. Л. Слухоулучшающие операции: пер. с нем. М.: Медицина, 1972. 423 с.
2. Левин Л. Т. Хирургические болезни уха: в 2 т. М.: АН СССР, 1936.
3. Крюков А. И., Гаров Е. В. О классификации операций при хроническом гнойном среднем отите. *Российская оториноларингология*. 2016;3:181–182. http://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2016.pdf
4. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха: в 4 т. Т. 1. Подходы, мирингопластика, оссикулопластика и тимпанопластика / Под ред. А. В. Старохи. Томск: Сибирский ГМУ, 2004. 412 с.
5. Гаров Е. В., Гарова Е. Е. Современные принципы диагностики и лечения пациентов с хроническим гнойным средним отитом. *Русский медицинский журнал*. 2012;27:13. https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Covremennye_principy_diagnostiki_i_lecheniya_pacientov_s_hronicheskim_gnoynym_srednim_otitom/
6. Мишенькин Н. В. Современные тенденции и возможности при хирургическом лечении хронического гнойного среднего отита. *Вестник оториноларингологии*. 1999;5:30–31.

7. Астащенко С. В. Анализ отдаленных результатов применения двуслойного трансплантата для закрытия обширных дефектов барабанных перепонок у больных хроническим гнойным средним отитом. *Российская оториноларингология*. 2005;1(14):32–35.
8. Дубинец И. Д., Коркмазов М. Ю., Коркмазов А. М., Смирнов А. А., Горбунов А. В. Сравнительный анализ характера и динамики хирургического лечения пациентов с хроническим средним отитом по данным ЛОР отделения города Челябинска. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 5, прил.:64–65. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725>
9. Дубинец И. Д., Куренков Е. Л., Кофанов Р. В. Влияние характера морфологических изменений слизистой оболочки среднего уха на течение репаративных процессов в неотимпанальной мембране при реконструктивно-санирующей операции у больных с хроническим средним отитом. *Вестник оториноларингологии*. 2007;5: 11–14. <https://elibrary.ru/item.asp?id=957623>
10. Дубинец И. Д., Тюхай М. В., Сычугов Г. В., Учаев Д. А. Структурные изменения костной ткани при хроническом гнойном среднем отите, изученные методами световой микроскопии. *Вестник оториноларингологии*. 2017;5, прил.:65–66. <https://elibrary.ru/item.asp?id=36240151>
11. Дубинец И. Д., Куренков Е. Л. Регенеративное направление в отохирургии. *Российская оториноларингология*. 2007;1:65–70.
12. Фомина М. А., Абаленихина Ю. В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. Рязань: РИО РязГМУ, 2014. 60 с.
13. Камиллов Ф. Х., Фаршатова Е. Р., Еникеев Д. А. Клеточно-молекулярные механизмы ремоделирования костной ткани и ее регуляция. *Фундаментальные исследования*. 2014;4(7):836–842. <https://fundamental-research.ru/pdf/2014/7-4/34992.pdf>
14. Sinha A. K., Kumar A., Raushan E. A., Kumar G. Bone resorption in chronic otitis media. *International Journal of Scientific Study*. 2014;2:82–85.
15. Ralston S. H. Bone structure and metabolism. *Medicine*. 2017;45(9):560–564. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.06.008https://search.crossref.org/?q=Medicine.+2017%3B+45%289%29%3A+560-564>

REFERENCES

1. Vul'shtein Kh. L. *Slukhouluchshayushchie operatsii*: per. s nem. M.: Meditsina; 1972. 423. (In Russ.).
2. Levin L. T. *Khirurgicheskie bolezni ukha* [Surgical diseases of the ear]. M.: AN SSSR; 1936. (In Russ.).
3. Kryukov A. I., Garov E. V. The classification of operations in chronic suppurative otitis media. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2016;3:181–182. (In Russ.). http://entru.org/files/j_rus_LOR_3_2016.pdf
4. Tos M. *Rukovodstvo po khirurgii srednego ukha* [Middle Ear Surgery Manual]: 4 t. Vol. 1. : v 4 t. T. 1. Podkhody, miringoplastika, ossikuloplastika i timpanoplastika [Approaches, myringoplasty, ossiculoplasty and tympanoplasty]; ed. A. V. Starokha. Tomsk: Siberian State Medical University, 2004. Vol. 1. 412. (In Russ.).
5. Garov E. V., Garova E. E. Modern principles of diagnosis and treatment of patients with chronic purulent otitis media. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2012;27:13. (In Russ.). https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Covremennye_principy_diagnostiki_i_lecheniya_pacientov_s_hronicheskim_gnoynym_srednim_otitom/
6. Mishen'kin N. V. Current trends and opportunities of surgical treatment of otitis media purulentachronica. *Vestnik otorinolaringologii*. 1999;5:30–31. (In Russ.).
7. Astashchenko S. V. Analysis of the long-term results of the use of double-layer graft for the closure of extensive defects of tympanic membranes in patients with chronic purulent otitis media. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2005;1:32–35. (In Russ.).
8. Dubinets I. D., Korkmazov M. Yu., Korkmazov A. M., Sмирнов А. А., Горбунов А. В. [Comparative analysis of the nature and dynamics of the surgical treatment of patients with chronic otitis media according to the otorhinolaryngological department of the city of Chelyabinsk]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;5, suppl.: 64–65. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=32285725>
9. Dubinets I. D., Kurenkov E. L., Kofanov R. V. Influence of the nature of morphological changes in the mucous membrane of the middle ear on the course of reparative processes in the neotympanic membrane in reconstructive sanitizing surgery in patients with chronic otitis media. *Vestnik otorinolaringologii*. 2007;5:11–14. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=9576230>
10. Dubinets I. D., Tyukhai M. V., Sychugov G. V., Uchaev D. A. [Structural changes in bone tissue in chronic purulent otitis media studied by light microscopy]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2017;5, suppl.:65–66. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=36240151>
11. Dubinets I. D., Kurenkov E. L. Regenerative direction in otosurgery. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2007;1:65–70. (In Russ.). http://entru.org/files/j_rus_LOR_1_2007.pdf
12. Fomina M. A., Abaleniikhina Yu. V. *Sposob kompleksnoi otsenki sodержaniya produktov okislitel'noi modifikatsii belkov v tkanyakh i biologicheskikh zhidkostyakh*: metodicheskie rekomendatsii. Ryazan': RIO RyazGMU, 2014. 60. (In Russ.).
13. Kamilov F. Kh., Farshatova E. R., Enikeev D. A. Kletочно-molekulyarnye mekhanizmy remodelirovaniya kostnoy tkani i ee regul'yaciya [Cellular-molecular mechanisms of bone tissue remodeling and its regulation]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;4(7):836–842. (In Russ.). <https://fundamental-research.ru/pdf/2014/7-4/34992.pdf>
14. Sinha A. K., Kumar A., Raushan E. A., Kumar G. Bone resorption in chronic otitis media. *International Journal of Scientific Study*. 2014;2:82–85.
30. Ralston S. H. Bone structure and metabolism. *Medicine*. 2017;45(9):560–564. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.06.008https://search.crossref.org/?q=Medicine.+2017%3B+45%289%29%3A+560-564>

Информация об авторах

✉ Дубинец Ирина Дмитриевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64); тел. 8 (351) 749-38-77, e-mail: 89124728166@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7085-113X>

Синицкий Антон Иванович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологической химии (биохи-
мии) имени Р. И. Лифшица, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (454092, Россия,
Челябинск, ул. Воровского, д. 64); тел. 8(351)232-74-76, e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>

Коркмазов Мусос Юсуфович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Южно-
Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64);
тел. 8(351)749-37-38, e-mail: lor-kafedra@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8642-0166>

Черных Екатерина Ивановна – ординатор кафедры оториноларингологии, Южно-Уральский государственный меди-
цинский университет Минздрава России (454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64); тел. 8(908) 580-26-42, e-mail:
chernyhei@mail.ru

Кухтик Светлана Юрьевна – студент лечебного факультета, Южно-Уральский государственный медицинский университет
Минздрава России (454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64); тел. 8 (908) 044-34-47, e-mail: limkatrine@mail.ru

Information about the authors

Irina D. Dubinets – MD Candidate, Associate Professor of the Chair of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University of
the Ministry of Healthcare of Russia (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454097); tel. 8(351)749-38-77, e-mail: 89124728166@
mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7085-113X>

Anton I. Sinitskii – MD, Associate Professor, Head of the Chair of Biological Chemistry named after R. I. Lifshits, South Ural State
Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454097); tel. 8(351)232-74-76,
e-mail: Sinitskiyai@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5687-3976>

Musos Yu. Korkmazov – MD, Professor, Head of Chair of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University of the Ministry
of Healthcare of Russia (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454097); tel. 8(351)749-37-38, e-mail: lor-kafedra@mail.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8642-0166>

Ekaterina I. Chernykh – resident physician of Chair of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University of the Ministry of
Healthcare of Russia (64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454097); tel. 8(908) 580-26-42, e-mail: chernyhei@mail.ru

Svetlana Yu. Kukhtik – student of Pediatric Department, South Ural State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia
(64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russia, 454097); tel. 8 (908) 044-34-47, e-mail: limkatrine@mail.ru