

В.М. Свистушкин, С.В. Старостина, А.В. Люндуп, М.Г. Дедова, Л.С. Будейкина,
М.В. Свистушкин, М.Е. Крашенинников, Д.С. Барановский

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
Москва, Российская Федерация

Возможности клеточных технологий в лечении рубцовых поражений голосовых складок

Статья представляет собой краткий обзор публикаций мировой литературы, посвященных исследованиям по использованию методов регенеративной медицины в лечении рубцовых поражений голосовых складок. Патологические изменения голосовых складок, возникающие в результате травм, хирургических манипуляций, воспалительного процесса, являются одной из наиболее частых причин стойкой дисфонии. Результаты лечения рубцовых поражений голосовых складок инъекционно-имплантационным методом существенно ограничены в связи с тем, что не обеспечивают восстановления ультраструктуры голосовой складки. Авторами изложены современные данные о строении голосовых складок на клеточном уровне. Рассмотрены патологические процессы, происходящие в разные стадии рубцевания. Освещены применяемые технологии фонохирургии и консервативного лечения, их эффективность и недостатки. Представлен анализ экспериментальных исследований, проводимых в мире, демонстрирующих возможности клеточных технологий в восстановлении микроструктуры голосовых складок, что может быть использовано для лечения стойкой дисфонии. Обозначены актуальные, остающиеся нерешенными вопросы, что обуславливает необходимость проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований при лечении данной патологии.

Ключевые слова: регенеративная медицина, тканевая инженерия, клеточная терапия, голосовые складки, стволовые клетки, дисфония, рубцы голосовых складок, мезенхимальные стволовые клетки.

(Для цитирования: Свистушкин В.М., Старостина С.В., Люндуп А.В., Дедова М.Г., Будейкина Л.С., Свистушкин М.В., Крашенинников М.Е., Барановский Д.С. Возможности клеточных технологий в лечении рубцовых поражений голосовых складок. Вестник РАМН. 2016;71(3):190–199. doi: 10.15690/vramn586)

190

Введение

Голос — основной способ общения, необходимый для адаптации человека в окружающей среде и социальной реализации. Нарушение голосовых функций имеет значительные негативные последствия не только для социальной и профессиональной сфер жизнедеятельности человека, но и для здоровья. Одной из самых частых причин расстройства дыхательной и фонаторной функций являются рубцовые изменения голосовых складок. Рубцы в гортани как исход неспецифической воспалительной реакции могут возникать в результате широкого спектра патологических процессов, таких как перенапряжение и

неправильное голосоведение, острый или хронический ларингит, особенно в сочетании с рефлюксной болезнью, ожог, тупая или острая травма гортани, включая ятрогенные повреждения при интубации. Хирургические операции, затрагивающие глубокие слои слизистой оболочки голосовых складок, также могут стать причиной формирования рубцов. Изменение структуры голосовых складок обуславливает нарушение их вибрации и сопровождается стойкими расстройствами голоса. S.M. Cohen и соавт. указывают на примерно одинаковую распространенность дисфоний во всех странах, более высокую среди женщин (1,2 против 0,74% у мужчин). Средний возраст больных составляет 46,3 года.

V.M. Svistushkin, S.V. Starostina, A.V. Lundup, M.G. Dedova, L.S. Budykina,
M.V. Svistushkin, M.E. Krashennnikov, D.S. Baranovskii

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

The Possibilities of Cell Technologies in the Treatment of Cicatricial Lesions of the Vocal Folds

The article is a brief review of publications devoted to the problem of persistent dysphonia. The main cause of voice disorders is the scarring of the vocal folds resulting from trauma, surgical manipulation, inflammatory process. Treatment of cicatricial lesions of the vocal folds remains a challenge, as far as existing methods do not ensure the recovery of the ultrastructure of the vocal folds. The authors present modern data on the structure of the vocal folds at the cellular level. Considered pathologic processes occur in different stages of scarring. Applied technologies of phonosurgery and conservative treatment, their effectiveness and shortcomings are covered. Analysis of experimental research conducted in the world demonstrates the promise of using the methods of tissue engineering to treat scarring of the vocal folds and to restore the microstructure of the latter. Identified current issues remain unresolved, which leads to the need for further experimental and clinical studies in the treatment of this pathology.

Key words: regenerative medicine, tissue engineering, cell therapy, vocal folds, cell technologies, dysphonia, scarring of the vocal folds, mesenchymal stem cells.

(For citation: Svistushkin V.M., Starostina S.V., Lundup A.V., Dedova M.G., Budykina L.S., Svistushkin V.M., Krashennnikov M.E., Baranovskii D.S. The Possibilities of Regenerative Medicine in the Treatment of Cicatricial Lesions of the Vocal Folds. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):190–199. doi: 10.15690/vramn586)

Лечение больных с рубцовым поражением голосовых складок по-прежнему остается одним из самых непростых разделов в ларингологии, обусловленных главным образом крайне сложной микроструктурой голосовых складок [1].

Голосовые складки являются единственной тканью в организме человека, способной вибрировать с частотой 100–1000 Гц [2–4]. В свою очередь, способность голосовой складки к вибрации предопределена особыми биомеханическими свойствами ее ткани, которые определяются морфологическим строением. Слизистая оболочка голосовых складок покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием, состоящим из базальных, поверхностных клеток, имеющих микроворсинки, а также дендритных клеток, проникающих через базальную мембрану, состоящую в основном из якорных белков (коллаген VII типа, фибронектин) и обеспечивающую прикрепление эпителия к собственной пластинке [2, 5, 6].

Собственная пластинка слизистой оболочки отчетливо разделена на три слоя — поверхностный (пространство Рейнке), промежуточный и глубокий, различающихся по клеточному составу и строению внеклеточного матрикса. Наиболее распространенным типом клеток в собственной пластинке являются фибробласты [2, 7].

Внеклеточный матрикс определяет биомеханические свойства ткани голосовых складок, что в свою очередь обуславливает качественные характеристики голоса. Основными компонентами внеклеточного матрикса являются коллаген, эластин, углеводы и липиды, а также интерстициальные белки — гиалуроновая кислота, декорин, версикан и фибромодулин. Коллаген, преимущественно I типа, придает механическую прочность, тем самым позволяя сохранять форму при возникновении деформирующей силы [2, 8, 9]. Собственная пластинка содержит коллаген I, II и III типа, а зона базальной мембраны — коллаген IV и VII типа [10, 11]. Эластин позволяет ткани голосовых складок обратимо растягиваться и возвращаться к первоначальной форме после прекращения влияния деформирующей силы. В промежуточном слое преобладают эластические волокна, в то время как глубокий слой содержит наибольшее количество коллагеновых фибрилл, образующих продольные пучки вдоль голосовых складок [12].

Гиалуроновая кислота выполняет функцию амортизации, компенсируя хроническую вибрацию, связанную с фонацией: чем выше ее содержание, тем выше вязкость ткани голосовых складок. Версикан обладает способностью связывать молекулы воды и тем самым заполняет собственную пластинку [2, 13, 14].

Собственно голосовую связку образуют промежуточный и глубокий слои собственной пластинки с большой плотностью за счет увеличения содержания фибриллярных белков (коллаген, эластин), которые с помощью *m. vocalis* поддерживают натяжение. Поверхностный слой содержит наименьшее количество эластических и коллагеновых волокон, что определяет его способность вибрировать, осуществляя полное смыкание голосовых складок и фонацию. В промежуточном слое собственной пластинки слизистой оболочки имеются два так называемых желтых пятна (*macula flava*) — плотные участки, состоящие из разнонаправленных коллагеновых, ретикулярных и эластических волокон. Основная клеточная масса *macula flava* — фибробластоподобные звездчатые клетки, которые всегда имеют высокую белоксинтезирующую функцию и содержат включения витамина А. Предположительно, они принимают участие в синтезе и

регуляции направления фибриллярных белков, а также в организации компонентов межклеточного матрикса [15, 16].

В физиологии голосообразования одним из ключевых моментов является возникновение механических поперечных волн слизистой оболочки (вибрации голосовой складки) при прохождении воздушного потока через голосовую щель. От амплитуды и частоты колебаний голосовых складок зависит сила, основной тон, обертоны, частотный диапазон и другие качественные характеристики голоса. В свою очередь, в основе морфофункциональной способности голосовой складки к вибрации лежат уникальные биомеханические свойства ее ткани [17].

Травмирование голосовых складок проявляется нарушением макро- и микроструктуры ткани. В ответ на повреждение запускаются процессы регенерации, главная цель которых — замещение тканевого дефекта и восстановление эпителиального покрова. Нарушение последовательности этапов репарации может привести к еще более выраженным функциональным ограничениям по сравнению с первоначальным дефектом от воздействия повреждающего фактора [15, 18].

В течение суток после повреждения раневая поверхность покрывается фибрином, одновременно ткани начинают инфильтрироваться поступающими моноцитами и нейтрофилами. Максимум клеточной инфильтрации наблюдается ко 2–3-м сут. На 3-й день отмечается частичная эпителизация, к 5-му дню раневая поверхность полностью покрыта утолщенным эпителиальным слоем, появляется матрикс новообразованного коллагена [15, 19, 20]. Более плотный и неорганизованный коллаген образуется к 10-му дню. Нарушаются взаимоотношения и между другими белками межклеточного матрикса, которые замещаются утолщенными пучками коллагена без какой-либо пространственной упорядоченности, что приводит к увеличению ригидности и плотности ткани, выражающейся потерей уникальных реологических характеристик, необходимых для звукообразования. В рубце снижено количество эластина, декорина, фибромодулина; значительно увеличено количество фибронектина и коллагена I типа. На 21-е сут значительно возрастает плотность новообразованной ткани. Первые три месяца рубец считается ранним, реорганизация коллагена продолжается до 12 мес [2, 21].

Патологическое влияние рубцов голосовых складок на механизмы голосообразования проявляется:

- 1) неполным закрытием голосовой щели и, как следствие, утечкой воздуха из нижележащих отделов дыхательных путей;
- 2) нарушением вибрационных свойств голосовых связок, ведущим к снижению амплитуды колебаний, уменьшению или, чаще, полному исчезновению «волн» слизистой оболочки.

Колебания становятся асинхронными и нерегулярными, что клинически проявляется развитием стойкой дисфонии. В настоящее время разработан ряд методик, позволяющих частично восстановить эти свойства и, соответственно, звуковые характеристики голоса у пациентов с рубцами голосовых складок. Эти методики можно разделить на консервативные (фонопедия и медикаментозное лечение) и оперативные (объединяемые общим понятием фонохирургия) вмешательства. Проведение консервативного лечения целесообразно в ранние сроки формирования рубца (до 6 мес) до завершения реорганизации коллагена, что позволяет снизить его механическую плотность. При небольших рубцах фонопедия демонстрирует хорошие результаты и может

оказаться единственным необходимым методом реабилитации голоса [17, 21].

Современная хирургия рубцовых поражений голосовых складок включает в себя операции по коррекции формы голосовых складок путем тиропластики или различных инъекционных методов, пластику голосовых складок трансплантатами слизистой оболочки, внутрислизистые инъекции и пластику пространства Рейнке, лазерное воздействие и подслизистое удаление рубцов [10, 21–33].

Несмотря на разнообразие методик, функциональный результат фонохирургических операций при рубцах голосовых складок не всегда положителен. Существующие способы лечения частично уменьшают потерю воздуха и усталость при фонации за счет достижения смыкания голосовых складок, увеличения объема и улучшения локальной геометрии, но при этом основной тон, обертона, частотный диапазон и сила голоса остаются практически без изменений. Это объясняется тем, что описанные методы не восстанавливают ультраструктуру слоев собственной пластинки слизистой оболочки, которая обеспечивает нормальную вибрацию за счет уникальной архитектоники и состава белков межклеточного матрикса [31, 34–56]. Разработка способов лечения, обеспечивающих регенерацию собственной пластинки, позволила бы эффективно восстанавливать голосовую функцию и реабилитировать больных с рубцовыми поражениями голосовых складок.

Возможности тканевой инженерии в лечении рубцов голосовых складок

Новые технологии, относящиеся к области тканевой биоинженерии, призваны решать задачу восстановления нормальной функции поврежденной ткани путем применения биомедицинских клеточных продуктов, компонентами которых являются клетки из различных источников, матриксы, в основном биоразлагаемые, и сигнальные молекулы. Такие сигнальные молекулы, как ростовой фактор, являются одним из главных потенциальных регуляторов клеточных функций в голосовых складках. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* было доказано увеличение синтеза гиалуроновой кислоты и уменьшение синтеза коллагена фибробластами голосовых складок человека под действием фактора роста гепатоцитов (HGF) и основного фактора роста фибробластов (bFGF) [57–60]. Еще одной потенциальной клеточной мишенью является трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), синтезируемый воспалительными клетками. Его роль в патогенезе образования рубца заключается в запуске Smad-сигнального пути фибробластов, регуляции трансформации последних в миофибробласты, усилении экспрессии коллагена, фибронектина и снижении синтеза декорина. В литературе представлены данные исследования, посвященного инактивации этого пути. Основные недостатки применения цитокиновой терапии с использованием как отдельных компонентов, так и «коктейлей» из них заключаются в быстрой деградации молекул в месте аппликации, что обуславливает необходимость повторных процедур; также в настоящее время не существует примеров изолированного успешного применения ростовых факторов для лечения рубцовых повреждений [61].

J. Huber и соавт. предложена методика регенерации голосовых складок с помощью имплантируемого каркаса внеклеточного матрикса свиньи [62]. Перспективным направлением исследований является изучение гелей и

гидрогелей в качестве каркасного материала для инъекций в голосовые складки, так как они имеют большой потенциал для регенерации голосовых связок и улучшения вязкоупругих свойств. На сегодняшний день для этой цели в ряде работ использованы гидрогели на основе гиалуроновой кислоты и коллагена [14, 48, 63]. A. Dahlqvist и соавт. в экспериментальном исследовании показали лучшие реологические свойства скарифицированных голосовых складок кролика при введении в рану гиалуроновой кислоты в сравнении с коллагеном [64].

В литературе описан способ локального введения фибробластов и фибробластоподобных клеток для восстановления голосовой складки [65]. Наилучшим образом для этого пригодны фибробластоподобные клетки, получаемые из подслизистой основы голосовых складок реципиента. Показано, что они обладают аналогичными свойствами с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК), совпадающими маркерами клеточной поверхности и сходным потенциалом к дифференцировке, однако применение такого метода сопряжено с техническими трудностями по забору клеточного материала [66]. R. Hu и соавт. также показали, что МСК из жировой ткани, культивируемые в среде с добавлением фактора роста соединительной ткани (CTGF), морфологически и по своим поверхностным маркерам мало отличаются от нативных фибробластов голосовых складок. При этом МСК из жировой ткани превосходят фибробласты собственной пластинки слизистой оболочки голосовых связок по качеству восстановления внеклеточного матрикса, демонстрируя более высокие темпы регрессии коллагена [67].

Клетки неороговевающего плоского эпителия, покрывающего голосовую складку, также могут быть получены в условиях *in vitro* из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток при культивировании в геле, содержащем гиалуроновую кислоту и фибробласты голосовых складок. Однако пока нет результатов исследований, подтверждающих эффективность клеточной терапии с использованием одних эпителиальных клеток при рубцовых поражениях голосовых складок [68].

Особый интерес для ученых представляет возможность запустить процесс восстановления поврежденных тканей и замещения отдельных дефектов органов непосредственно собственными стволовыми клетками реципиента. С этой целью наиболее часто используют эффекты/свойства МСК, имеющих доказанный высокий терапевтический потенциал. Их паракринное влияние выражается в воздействии на окружающую ткань, что изменяет течение воспалительного процесса, итогом которого становится образование рубцовой ткани. Есть данные о синтезе мезенхимальными стволовыми клетками ряда иммуномодулирующих факторов роста, цитокинов и хемокинов: так, Ле Блан и соавт. обнаружили иммуносупрессивные свойства МСК и способность ограничивать пролиферацию лимфоцитов и цитотоксическую трансформацию Т-клеток [18]. В очаге альтерации МСК усиливают секрецию противовоспалительных цитокинов и медиаторов, таких как IL10, HGF. В других работах было показано, что при совместном культивировании МСК и макрофагов последние развиваются по профилю с уменьшенными провоспалительными свойствами [2, 69].

Стволовые клетки способны мигрировать к пораженному участку органа не только при локальном введении, но и из системного кровотока; дифференцироваться в фибробласты, одновременно восполняя недостающий клеточный резерв, индуцируя регенерацию тканей, по-

давяя воспалительные реакции, стимулируя ангиогенез и способствуя деградациии грубой рубцовой ткани [6, 70]. Однако системное введение МСК с целью заживления поврежденных голосовой складки представляется нецелесообразным в связи с миграцией и избирательным накоплением МСК в костном мозге, печени и легких реципиента, где локализуется большая часть пересаженных клеток [70].

Перспективным в фонохирургии является локальное введение МСК непосредственно в область повреждения голосовой связки или зону рубца [70, 71]. При этом необходимое число имплантируемых клеток значительно ниже по сравнению с таковым при системном введении. В качестве источника клеточного материала при этом может выступать и хорошо изученный костномозговой резерв, и подкожная жировая клетчатка, и даже сами голосовые складки реципиента [70, 71]. При экспериментальных введениях МСК (костномозговых или жировых) в голосовую складку животных во время формирования рубца отмечается выраженный антифибротический эффект. Так, уже через месяц после инъекции отмечено снижение плотности коллагена I типа с компенсаторным увеличением объемной доли гиалуроновой кислоты, что приводит к восстановлению вибрационных характеристик голосовых складок [69]. Исследование V. Angelou и соавт. демонстрирует больший регенераторный потенциал жировых МСК по сравнению с гиалуроновой кислотой при введении их в зрелый рубец голосовых складок [72]. В работе B. Svensson показано, что имплантация МСК человека в свежую рану голосовых складок кролика значительно улучшает, по сравнению с контрольной группой, репаративные процессы и вибрационные свойства голосовых складок через 1 мес. Представляют интерес результаты, полученные через 3 мес после иссечения рубца голосовой складки с одномоментным введением МСК, демонстрирующие отсутствие статистически значимых различий в механических свойствах (эластический модуль и динамическая вязкость), содержании коллагена I типа, толщине собственной пластинки слизистой оболочки в основной и контрольной (с неповрежденными голосовыми складками) группах [15]. В голосовых складках кролика МСК выживали в течение 1 мес, но не сохранялись более 10 нед, а через 3 мес полностью отсутствовали какие-либо ткани, содержащие ДНК человека. Это означает, что улучшенные показатели реологических и гистологических характеристик голосовых складок с трансплантированными МСК связаны не с пролиферацией стволовых клеток, а с их прямым воздействием на окружающую ткань [15].

J. Cedervall и соавт. сообщают об аналогичных экспериментах, но с применением эмбриональных стволовых клеток (ЭСК). По их результатам, введение ЭСК в поврежденные голосовые складки кролика также обеспечивает улучшение процессов репарации: нормализуются реологические свойства; но регенерация голосовых складок кролика осуществляется за счет пролиферации и дифференцировки введенных человеческих ЭСК в хрящевую, мышечную, эпителиальную и соединительную ткани, аналогичные по строению с нативными тканями животного. Кроме того, через 1 мес после имплантации часть клеток сохраняла свою плюрипотентность. Полученные данные свидетельствуют об огромном регенераторном потенциале ЭСК, но при этом клиническое применение ограничено из-за риска малигнизации (тератокарциномы) [73].

Развитие получило и направление имплантации стволовых клеток в комбинации со специальными сохраняю-

щими и стимулирующими их регенераторный потенциал субстратами. Н. Park с группой ученых в ходе исследований по разработке оптимальной среды для имплантации стволовых клеток в голосовые складки изучали влияние различных гидрогелей на дифференцировку и пролиферацию МСК жировой ткани и пришли к выводу, что темпы дифференцировки стволовых клеток можно частично сдерживать избытком гиалуроновой кислоты. Гидрогели на основе фибрина, его комплексов с гиалуроновой кислотой и коллагеном, напротив, стимулируют дифференцировку клеток в удлинённые, с морфологией близкой к фибробластам голосовых складок, и усиливают экспрессию эластина. По мнению авторов, имплантируемый в голосовые складки гидрогель со стволовыми клетками, помимо обеспечения правильного развития и сохранения стволовых клеток, должен обладать механическими свойствами, необходимыми для обеспечения фонации до завершения регенерации [74]. Y. Kim и соавт. установили, что регенераторные процессы в голосовых складках при имплантации МСК можно ускорить с лучшим восстановлением внеклеточного матрикса изначальным введением в рубцовую область суспензии МСК в геле, уже содержащем гиалуроновую кислоту/альгинат гидрогель [69]. Аналогичных результатов можно добиться путем применения комбинированных гелей на основе кадаверных субстратов. В качестве примера может выступать МСК-содержащий гель из подслизистой оболочки тонкой кишки, использование которого обеспечивает создание более полноценной клеточной ниши для МСК, а, следовательно, ускорение их адгезии, пролиферации, дифференцировки и более длительное выживание. Имплантированные МСК обеспечивают вытеснение коллагена в рубцовой зоне гиалуроновой кислотой, эластином и фибронектином наряду с собственным активным делением. При этом улучшение вязкоэластических свойств голосовой складки подтверждается увеличением амплитуды ее вибраций при фонации [75].

Экспериментальные исследования по использованию методов регенеративной медицины в лечении рубцовых поражений голосовых складок обобщены и представлены в табл.

Заключение

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что развитие технологий регенеративной медицины открывает клиницистам новые возможности в лечении пациентов с рубцовым поражением голосовых складок. Эффективность многих методик пока не имеет достаточного клинического подтверждения, но полученные результаты экспериментальных исследований наглядно показывают перспективность развития данного направления. Малоперспективным представляется использование цитокиновых препаратов для местного применения, точкой приложения которых являются определенные сигнальные пути и другие клеточные мишени. С одной стороны, это связано с быстрой деградацией молекул, элиминацией их из очага рубцевания и, соответственно, необходимостью повторных аппликаций, с другой — со сложностью и недостаточной изученностью процессов, ведущих к активации фибробластов и последующему фиброзу. Наиболее многообещающей и перспективной является разработка методов, сочетающих применение МСК, имплантированных в специально разработанный биоразлагаемый каркас с параметрами, близкими к характеристикам собственной

Таблица. Экспериментальные исследования по использованию методов регенеративной медицины в лечении рубцовых поражений голосовых складок

Вид исследования: Животные / Человек	Тип повреждения	Средство лечения и способ применения	Результат	Ссылки
Факторы роста				
<i>Доклинические исследования</i>				
10 крыс старшей возрастной группы	Неповрежденные голосовые складки (ГС)	Основной фактор роста фибробластов (bFGF). 2 инъекции в ГС с периодичностью 1 нед	Статистически значимое увеличение количества гиалуроновой кислоты по сравнению с контрольной группой. Отсутствие различий в содержании коллагена во внеклеточном матриксе	[57]
20 кроликов	Острая скарификационная травма голосовых складок щипцами для биопсии	Фактор роста гепатоцитов (HGF). Однократная инъекция сразу после скарификации. Срок наблюдения — 2 мес	Статистически значимое уменьшение депозитов коллагена I типа. Улучшение морфологических и реологических характеристик по сравнению с контрольной группой	[58]
Эксперимент <i>in vitro</i>	Культирование фибробластов собственной пластинки слизистой оболочки голосовых складок в среде с добавлением ростовых факторов	Фактор роста гепатоцитов HGF. Трансформирующий фактор роста бета — TGFβ1	Усиление экспрессии гиалуроновой кислоты, уменьшение экспрессии коллагена I типа, отсутствие влияния на экспрессию фибронектина фактора роста гепатоцитов	[59]
11 крыс (основная группа)	Острая скарификационная травма голосовых складок	4 инъекции в область дефекта ГС с периодичностью 1 нед, начиная с момента скарификации. Срок наблюдения — 2 мес	Статистически значимое увеличение количества гиалуроновой кислоты по сравнению с контрольной группой. Отсутствие различий в экспрессии коллагена I типа и форме голосовых складок	[76]
<i>Клинические исследования</i>				
10 пациентов (6 мужчин, 4 женщины). Средний возраст — 70,1 года	Нативные голосовые складки. Пресбифония	1–7 инъекций bFGF в голосовые складки в дозе 10 мкг. Срок наблюдения — 6 мес	Значительное улучшение максимального времени фонации, среднего потока и снижение охриплости. Сохранение результатов в течение года. Отсутствие ближайших и отсроченных неблагоприятных эффектов	[60]
Клеточная терапия				
Каркасы без клеток				
<i>Доклинические исследования</i>				
20 кроликов	Острая скарификационная травма голосовых складок щипцами для биопсии	Однократная инъекция Saibulan™-GSX 5% (гиалуроновая кислота) в область дефекта сразу после эксцизии	Статистически достоверное различие в экспрессии проколлагена, фибронектина и TGFβ1 в основной и контрольной группах к 5-му дню после операции	[48]
30 собак	Частичное удаление голосовых складок	Имплантиция внеклеточного матрикса слизистой оболочки голосовых складок свиньи в область дефекта ГС	При гистологическом исследовании через 3 мес выявлена частичная регенерация плоского эпителия, структур собственной пластинки слизистой и голосовой мышцы	[62]

Таблица. Экспериментальные исследования по использованию методов регенеративной медицины в лечении рубцовых поражений голосовых складок (Продолжение)

Вид исследования: Животные / Человек	Тип повреждения	Средство лечения и способ применения	Результат	Ссылки
Кролики	Неповрежденные голосовые складки	Однократная инъекция коллагена, гиалуроновой кислоты либо тефлона в голосовые складки. Срок наблюдения — 6 мес	Сравнение механических свойств (динамической вязкости) ГС трех групп выявило минимальные различия с нормой при инъекции гиалуроновой кислоты	[64]
<i>Клинические исследования</i>				
83 пациента с различными доброкачественными поражениями ГС	Хирургическая коррекция (иссечение пораженного участка) ГС в условиях прямой ларингоскопии при общей анестезии	Имплантация этерифицированной гиалуроновой кислоты в область операционного дефекта ГС перед укладкой слизистого лоскута	Отсутствие статистически значимых различий голосовых параметров в основной и контрольной группах в ближайшем послеоперационном периоде. Значительно более выраженная положительная динамика в качестве голоса в отдаленном периоде (4 года) у пациентов после имплантации гиалуроновой кислоты	[63]
<i>Клетки без каркасов</i>				
<i>Доказательные исследования</i>				
9 собак	Острая травма лазерным воздействием	Три еженедельные инъекции аутологичных фибробластов слизистой оболочки щеки (5–6 пассажей), начиная с момента травмы	Приближение характеристик волн слизистой оболочки и акустических параметров вибрации ГС к норме через несколько месяцев после инъекции фибробластов	[65]
Исследование <i>in vitro</i>	Сравнение характеристик фибробластов собственной пластинки ГС и мезенхимальных стволовых клеток (МСК) костного мозга и жировой ткани	Изучение маркеров клеточной поверхности и потенциала дифференцировки	Фибробласты собственной пластинки ГС и МСК костного мозга и жировой ткани обладают совпадающими маркерами клеточной поверхности и сходным потенциалом к дифференцировке	[66]
17 собак	Острая скарификационная травма голосовых складок	Однократная инъекция в область дефекта ГС сразу после скарификации МСК жировой ткани, культивированных в среде, содержащей фактор роста соединительной ткани; либо инъекция фибробластов собственной пластинки слизистой ГС. Срок наблюдения — 6 мес	МСК из жировой ткани превосходят фибробласты по качеству восстановления экстрацеллюлярного матрикса, демонстрируя более высокие темпы регрессии коллагена	[67]
Крысы	Свежий дефект голосовых складок после экцизии зрелого рубца	Инъекция МСК костного мозга либо жировой ткани непосредственно в область дефекта. Срок наблюдения — 3 мес	Сходные регенеративные способности клеток из обоих источников. (Уменьшение депозитов коллагена I типа, увеличение количества гиалуроновой кислоты). Большая экспрессия гиалурон-синтазы I и 2, фактора роста гепатоцитов в группе МСК жировой ткани	[71]

Таблица. Экспериментальные исследования по использованию методов регенеративной медицины в лечении рубцовых поражений голосовых складок (Окончание)

Вид исследования: Животные / Человек	Тип повреждения	Средство лечения и способ применения	Результат	Ссылки
74 кролика	Зрелые рубцы голосовых складок (18 мес с момента травмы)	Инъекция аутологических МСК жировой ткани непосредственно в область рубца. Инъекция геля гиалуроновой кислоты в группе сравнения	Сравнение с группой контроля: • толщина собственной пластинки слизистой ГС стремится к исходным значениям; • уменьшение количества и организация коллагена ламинарным образом; • восстановление количества гиалуроновой кислоты	[72]
12 кроликов	Свежий дефект голосовых складок после экцизии зрелого рубца	Инъекция человеческих МСК костного мозга непосредственно в область дефекта. Срок наблюдения — 10 нед	Статистически значимое улучшение механических свойств ГС, снижение количества коллагена, уменьшение толщины собственной пластинки слизистой ГС. Клетки не выживают в месте инъекции более 1 мес	[15]
11 кроликов	Острая скарификационная травма голосовых складок	Однократная инъекция в область дефекта ГС сразу после скарификации человеческих эмбриональных стволовых клеток	Значительное улучшение механических и морфологических характеристик ГС. Дифференцировка клеток в эпителиальную, хрящевую и мышечную ткань	[73]
Клетки + каркас				
Исследование <i>in vitro</i>	Сравнение свойств МСК жировой ткани при культивировании в различных гидрогелях	Группы: • гиалуроновая кислота; • фибрин; • коллаген; • фибрин-коллаген; • фибрин-гиалуроновая кислота	Состав гидрогеля, используемого в качестве матрицы для МСК, влияет на свойства клеток. Гидрогель гиалуроновой кислоты сохраняет темпы дифференцировки и пролиферации клеток. Гидрогели на основе фибрина, его соединений с гиалуроновой кислотой и коллагеном, напротив, стимулируют дифференцировку клеток в удлиненные, с морфологией, близкой к фибробластам ГС, и усиливают экспрессию эластана	[74]
24 кролика	Острая травма голосовых складок электрокоагулятором	Однократная инъекция в область дефекта ГС сразу после травмы суспензии МСК, МСК + геля из подслизистой оболочки тонкой кишки либо геля без клеток	В группе МСК + гель достигнуты наилучшие механические свойства ГС, увеличение гиалуроновой кислоты и уменьшение депозитов коллагена I типа по сравнению с другими методами лечения	[75]
Кролики	Острая скарификационная травма голосовых складок	Однократная инъекция в область дефекта ГС сразу после скарификации человеческих МСК жировой ткани и человеческих МСК жировой ткани в геле, содержащем гиалуроновую кислоту / альгинат гидрогель	Лучшее восстановление внеклеточного матрикса и механических характеристик ГС при инъекции МСК в теле, содержащем гиалуроновую кислоту / альгинат гидрогель	[69]

пластинки голосовой складки, что позволит создать оптимальную тканевую микросреду для реализации регенераторного потенциала МСК.

действию развития малых форм предприятий в научно-технической сфере: программа «УМНИК» (договор №7371ГУ/2015).

Источник финансирования

Поисково-аналитическая работа проведена в рамках научной программы, поддержанной грантом Фонда со-

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

- Cohen SM, Kim J, Roy N, et al. Prevalence and causes of dysphonia in a large treatment-seeking population. *Laryngoscope*. 2012;122(2):343–348. doi: 10.1002/lary.22426.
- Bartlett RS, Thibeault SL. *Bioengineering the vocal fold: a review of mesenchymal stem cell applications*. In: George A, ed. *Advances in biomimetics*. InTech; 2011. doi: 10.5772/13803.
- Hunter EJ, Svec JG, Titze IR. Comparison of the produced and perceived voice range profiles in untrained and trained classical singers. *J Voice*. 2006;20(4):513–526. doi: 10.1016/j.jvoice.2005.08.009.
- Guimaraes I, Abberton E. Fundamental frequency in speakers of Portuguese for different voice samples. *J Voice*. 2005;19(4):592–606. doi: 10.1016/j.jvoice.2004.11.004.
- Sivasankar M, Erickson E, Rosenblatt M, Branski RC. Hypertonic challenge to porcine vocal folds: effects on epithelial barrier function. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(1):79–84. doi: 10.1016/j.otohns.2009.09.011.
- Fisher KV, Telsner A, Phillips JE, Yeates DB. Regulation of vocal fold transepithelial water fluxes. *J Appl Physiol (1985)*. 2001;91(3):1401–1411.
- Hirano M, Sato K, Nakashima T. Fibroblasts in human vocal fold mucosa. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(2):271–276. doi: 10.1080/00016489950181800.
- Thibeault SL, Gray SD, Bless DM, et al. Histologic and rheologic characterization of vocal fold scarring. *J Voice*. 2002;16(1):96–104. doi: 10.1016/s0892-1997(02)00078-4.
- Gray SD. Cellular physiology of the vocal folds. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(4):679–697. doi: 10.1016/s0030-6665(05)70237-1.
- Mossallam I, Kotby MN, Ghaly A. *Histopathological aspects of benign vocal fold lesions associated with dysphonia*. In: Kirchner JA, ed. *Vocal fold histopathological*. San Diego, CA: College-Hill; 1986. p. 65–80.
- Courey MS, Shohet JA, Scott MA, Ossoff RH. Immunohistochemical characterization of benign laryngeal lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996;105(7):525–531. doi: 10.1177/000348949610500706.
- Hammond TH, Zhou R, Hammond EH, et al. The intermediate layer: a morphologic study of the elastin and hyaluronic acid constituents of normal human vocal folds. *J Voice*. 1997;11(1):59–66. doi: 10.1016/s0892-1997(97)80024-0.
- Gray SD, Titze IR, Alipour F, Hammond TH. Biomechanical and histologic observations of vocal fold fibrous proteins. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2000;109(1):77–85. doi: 10.1177/000348940010900115.
- Gray S, Titze I, Chan R, Hammond T. Vocal fold proteoglycans and their influence on biomechanics. *Laryngoscope*. 1999;109(6):845–854. doi: 10.1097/00005537-199906000-00001.
- Svensson B. *Restoration of scarred vocal folds with stem cell implantation - analyses in a xenograft model*. Stockholm: Karolinska institutet; 2011.
- Hirano MY, Kakita Y. *Cover-body theory of vocal fold vibration*. In: *Speech Science*. Ed by Daniloff R. College-Hill Press, Diego; 1985.
- Ремакль М., Эккель Х.Э. Хирургия гортани и трахеи. Пер. с англ. / Под ред. Ю.К. Янова. — М.: Изд-во Панфилова, Бином; 2014. 352 с. [Remakl' M, Ekkel' KhE. *Khirurgiya gortani i trakhei*. Transl. from English. Ed by Yanov Yu.K. Moscow: Izd-vo Panfilova, Binom; 2014. 352 p. (In Russ).]
- Le Blanc K, Ringden O. Immunomodulation by mesenchymal stem cells and clinical experience. *J Intern Med*. 2007;262(5):509–525. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01844.x.
- Branski RC, Rosen CA, Verdolini K, Hebda PA. Acute vocal fold wound healing in a rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114(1):19–24. doi: 10.1177/000348940511400105.
- Campagnolo AM, Tsuji DH, Sennes LU, et al. Histologic study of acute vocal fold wound healing after corticosteroid injection in a rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(2):133–139. doi: 10.1177/000348941011900211.
- Benninger MS, Alessi D, Archer S, et al. Vocal fold scarring: current concepts and management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;115(5):474–482. doi: 10.1016/s0194-5998(96)70087-6.
- Ford CN, Bless DM. A preliminary study of injectable collagen in human vocal fold augmentation. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(1):104–112. doi: 10.1177/019459988609400117.
- Damrose EJ, Berke GS. Advances in the management of glottic insufficiency. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003;11(6):480–484. doi: 10.1097/00020840-200312000-00013.
- Sulica L, Rosen CA, Postma GN, et al. Current practice in injection augmentation of the vocal folds: indications, treatment principles, techniques, and complications. *Laryngoscope*. 2010;120(2):319–325. doi: 10.1002/lary.20737.
- Remacle M, Marbaix E. Further morphologic studies on collagen injected into canine vocal folds. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(12):1007–1014. doi: 10.1177/000348949110001209.
- Marbaix E, Remacle M. GAX-collagen in the human vocal fold. *Ear Nose Throat J*. 1991;70(12):857–860.
- Lee BJ, Wang SG, Goh EK, et al. Histologic evaluation of intracordal autologous cartilage injection in the paralyzed canine vocal fold at two and three years. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;134(4):627–630. doi: 10.1016/j.otohns.2005.12.013.
- Lee BJ, Wang SG, Goh EK, et al. Intracordal injection of autologous auricular cartilage in the paralyzed canine vocal fold. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(1):34–43. doi: 10.1016/j.otohns.2004.02.019.
- Mikaelian DO, Lowry LD, Sataloff RT. Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis. *Laryngoscope*. 1991;101(5):465–468. doi: 10.1288/00005537-199105000-00003.
- Zapanta PE, Bielamowicz SA. Laryngeal abscess after injection laryngoplasty with micronized AlloDerm. *Laryngoscope*. 2004;114(9):1522–1524. doi: 10.1097/00005537-200409000-00002.
- Ward PH, Hanson DG, Abemayor E. Transcutaneous Teflon injection of the paralyzed vocal cord: a new technique. *Laryngoscope*. 1985;95(6):644–649. doi: 10.1288/00005537-198506000-00002.
- Rihkanen H. Vocal fold augmentation by injection of autologous fascia. *Laryngoscope*. 1998;108(1):51–54. doi: 10.1097/00005537-199801000-00010.
- Koufman JA. Laryngoplasty for vocal cord medialization: an alternative to Teflon. *Laryngoscope*. 1986;96(7):726–731. doi: 10.1288/00005537-198607000-00004.

34. Friedrich G. Basic principles for indications in phonosurgery. *Laryngorhinootologie*. 1995;74(11):663–665. doi: 10.1055/s-2007-997821.
35. Schneider B, Denk DM, Bigenzahn W. Functional results after external vocal fold medialization thyroplasty with the titanium vocal fold medialization implant. *Laryngoscope*. 2003;113(4):628–634. doi: 10.1097/00005537-200304000-00008.
36. Schramm VL, May M, Lavorato AS. Gelfoam paste injection for vocal cord paralysis: temporary rehabilitation of glottic incompetence. *Laryngoscope*. 1978;88(8):1268–1273. doi: 10.1288/00005537-197808000-00007.
37. Dedo HH, Carsouou B. Histologic evaluation of Teflon granulomas of human vocal cords. A light and electron microscopic study. *Acta Otolaryngol*. 1982;93(1-6):475–484. doi: 10.3109/00016488209130907.
38. Carroll TL, Rosen CA. Long-term results of calcium hydroxylapatite for vocal fold augmentation. *Laryngoscope*. 2011;121(2):313–319. doi: 10.1002/lary.21258.
39. Ellis JC, McCaffrey TV, DeSanto LW, Reiman HV. Migration of Teflon after vocal cord injection. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;96(1):63–66. doi: 10.1177/019459988709600111.
40. McCulloch TM, Hoffman HT. Medialization laryngoplasty with expanded polytetrafluoroethylene. Surgical technique and preliminary results. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(5):427–432. doi: 10.1177/000348949810700512.
41. Dufresne AM, Lafreniere D. Soft tissue response in the rabbit larynx following implantation of LactoSorb (PLA/PGA copolymer) prosthesis for medialization laryngoplasty. *J Voice*. 2000;14(3):387–397. doi: 10.1016/s0892-1997(00)80084-3.
42. Toomey JM, Brown BS. The histological response to intracordal injection of teflon paste. *Laryngoscope*. 1967;77(1):110–120. doi: 10.1288/00005537-196701000-00010.
43. Hirano M, Tanaka Y, Tanaka S, Hibi S. Transcutaneous intrafold injection for unilateral vocal fold paralysis: functional results. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99(8):598–604. doi: 10.1177/000348949009900802.
44. Keskin G, Boyaci Z, Ustundag E, et al. Use of polyethylene terephthalate and expanded-polytetrafluoroethylene in medialization laryngoplasty. *J Laryngol Otol*. 2003;117(4):294–297. doi: 10.1258/00222150360600904.
45. Belafsky PC, Postma GN. Vocal fold augmentation with calcium hydroxylapatite. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(4):351–354. doi: 10.1016/j.otohns.2004.03.025.
46. Rosen CA, Gartner-Schmidt J, Casiano R, et al. Vocal fold augmentation with calcium hydroxylapatite (CaHA). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):198–204. doi: 10.1016/j.otohns.2006.07.014.
47. Tsunoda K, Kondou K, Kaga K, et al. Autologous transplantation of fascia into the vocal fold: long-term result of type-1 transplantation and the future. *Laryngoscope*. 2005;115 (Suppl S108):1–10. doi: 10.1097/01.mlg.0000183966.72921.31.
48. Duflo S, Thibeault SL, Li W, et al. Effect of a synthetic extracellular matrix on vocal fold lamina propria gene expression in early wound healing. *Tissue Eng*. 2006;12(11):3201–3207. doi: 10.1089/ten.2006.12.3201.
49. Zhang F, Sprecher AJ, Wei C, Jiang JJ. Implantation of gelatin sponge combined with injection of autologous fat for sulcus vocalis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143(2):198–203. doi: 10.1016/j.otohns.2010.03.002.
50. Finck C, Lefebvre P. Implantation of esterified hyaluronic acid in microdissected Reinke's space after vocal fold microsurgery: first clinical experiences. *Laryngoscope*. 2005;115(10):1841–1847. doi: 10.1097/01.mlg.0000173158.22274.8d.
51. Thibeault SL, Klemuk SA, Chen X, Quinchia Johnson BH. In Vivo engineering of the vocal fold ECM with injectable HA hydrogels—late effects on tissue repair and biomechanics in a rabbit model. *J Voice*. 2011;25(2):249–253. doi: 10.1016/j.jvoice.2009.10.003.
52. Neuenschwander MC, Sataloff RT, Abaza MM, et al. Management of vocal fold scar with autologous fat implantation: perceptual results. *J Voice*. 2001;15(2):295–304. doi: 10.1016/S0892-1997(01)00031-5.
53. Zeitels SM, Burns JA. Office-based laryngeal laser surgery with the 532-nm pulsed-potassium-titanyl-phosphate laser. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(6):394–400. doi: 10.1097/MOO.0b013e3282f1fbb2.
54. Prufer N, Woo P, Altman KW. Pulse dye and other laser treatments for vocal scar. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(6):492–497. doi: 10.1097/MOO.0b013e32833f890d.
55. Pontes P, Behlau M. Treatment of sulcus vocalis: auditory perceptual and acoustical analysis of the slicing mucosa surgical technique. *J Voice*. 1993;7(4):365–376. doi: 10.1016/s0892-1997(05)80260-7.
56. Friedrich G, Dikkers FG, Arens C, et al. Vocal fold scars: current concepts and future directions. Consensus report of the Phonosurgery Committee of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(9):2491–2507. doi: 10.1007/s00405-013-2498-9.
57. Ohno T, Yoo MJ, Swanson ER, et al. Regenerative effects of basic fibroblast growth factor on extracellular matrix production in aged rat vocal folds. *Laryngoscope*. 2009;119(7):1424–1430. doi: 10.1002/lary.20497.
58. Hirano S, Bless DM, Rousseau B, et al. Prevention of vocal fold scarring by topical injection of hepatocyte growth factor in a rabbit model. *Laryngoscope*. 2004;114(3):548–556. doi: 10.1097/00005537-200403000-00030.
59. Hirano S, Bless D, Heisey D, Ford C. Roles of hepatocyte growth factor and transforming growth factor beta1 in production of extracellular matrix by canine vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope*. 2003;113(1):144–148. doi: 10.1097/00005537-200301000-00027.
60. Hirano S, Tateya I, Kishimoto Y, et al. Clinical trial of regeneration of aged vocal folds with growth factor therapy. *Laryngoscope*. 2012;122(2):327–331. doi: 10.1002/lary.22393.
61. Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in tgf-beta signaling through Smads. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005;21:659–693. doi: 10.1146/annurev.cellbio.21.022404.142018.
62. Huber J, Spievack A, Ringel R, et al. Extracellular matrix as a scaffold for laryngeal reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(5):428–433. doi: 10.1177/000348940311200508.
63. Finck CL, Harmegnies B, Remacle A, Lefebvre P. Implantation of esterified hyaluronic acid in microdissected Reinke's space after vocal fold microsurgery: short- and long-term results. *J Voice*. 2010;24(5):626–635. doi: 10.1016/j.jvoice.2008.12.015.
64. Dahlqvist A, Garskog O, Laurent C, et al. Viscoelasticity of rabbit vocal folds after injection augmentation. *Laryngoscope*. 2004;114(1):138–142. doi: 10.1097/00005537-200401000-00025.
65. Chhetri DK, Head C, Revazova E, et al. Lamina propria replacement therapy with cultured autologous fibroblasts for vocal fold scars. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;131(6):864–870. doi: 10.1016/j.otohns.2004.07.010.
66. Hanson SE, Kim J, Johnson BH, et al. Characterization of mesenchymal stem cells from human vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope*. 2010;120(3):546–551. doi: 10.1002/lary.20797.
67. Hu R, Ling W, Xu W, Han D. Fibroblast-like cells differentiated from adipose-derived mesenchymal stem cells for vocal fold wound healing. *PLoS One*. 2014;9(3):e92676. doi: 10.1371/journal.pone.0092676.
68. Imaizumi M, Sato Y, Yang DT, Thibeault SL. In vitro epithelial differentiation of human induced pluripotent stem cells for vocal fold tissue engineering. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(12):737–747. doi: 10.1177/000348941312201203.
69. Kim YM, Oh SH, Choi JS, et al. Adipose-derived stem cell-containing hyaluronic acid/alginate hydrogel improves vocal fold wound healing. *Laryngoscope*. 2014;124(3):64–72. doi: 10.1002/lary.24405.

70. Peng H, Ming L, Yang R, et al. The use of laryngeal mucosa mesenchymal stem cells for the repair the vocal fold injury. *Biomaterials*. 2013;34(36):9026-9035. doi:10.1016/j.biomaterials.2013.08.004.
71. Hiwatashi N, Hirano S, Mizuta M, et al. Adipose-derived stem cells versus bone marrow-derived stem cells for vocal fold regeneration. *Laryngoscope*. 2014;124(12):461-469. doi: 10.1002/lary.24816.
72. Valerie A, Vassiliki K, Irini M, et al. Adipose- derived mesenchymal stem cells in the regeneration of vocal folds: a study on a chronic vocal fold scar. *Stem Cells Int*. 2016;2016:9010279. doi: 10.1155/2016/9010279.
73. Cedervall J, Ahrlund-Richter L, Svensson B, et al. Injection of embryonic stem cells into scarred rabbit vocal folds enhances healing and improves viscoelasticity: short-term results. *Laryngoscope*. 2007;117(11):2075-2081. doi: 10.1097/MLG.0b013e3181379c7c.
74. Park H, Karajanagi S, Wolak K, et al. Three-dimensional hydrogel model using adipose-derived stem cells for vocal fold augmentation. *Tissue Eng Part A*. 2010;16(2):535-543. doi: 10.1089/ten.TEA.2009.0029.
75. Choi JW, Park JK, Chang JW, et al. Small intestine submucosa and mesenchymal stem cells composite gel for scarless vocal fold regeneration. *Biomaterials*. 2014;35(18):4911-4918. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.008.
76. Tateya I, Tateya T, Sohn JH, Bless DM. Histological effect of basic fibroblast growth factor on chronic vocal fold scarring in a rat model. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2016;9(1):56-61. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.56.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Свистушкин Валерий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, тел.: +7 (499) 248-77-77, e-mail: svvm3@yandex.ru

Старостина Светлана Викторовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, e-mail: starostina_sv@inbox.ru

Людуп Алексей Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделом биомедицинских исследований НИИ молекулярной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00 (добавочный 3051), e-mail: lyundup@gmail.com

Дедова Мария Георгиевна, ассистент кафедры оториноларингологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, тел.: +7 (925) 448-14-06, e-mail: Dedova.marica@mail.ru

Будейкина Лилия Сергеевна, клинический ординатор кафедры оториноларингологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, e-mail: doc.budeykina@gmail.com

Свистушкин Михаил Валерьевич, студент 6-го курса ЦИОП «Медицина будущего» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119991, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1, e-mail: svstmih@live.ru

Крашенинников Михаил Евгеньевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских исследований НИИ молекулярной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: krashen@rambler.ru

Барановский Денис Станиславович, аспирант отдела биомедицинских исследований НИИ молекулярной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 119992, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (495) 609-14-00, e-mail: dennissb@mail.ru