

Краткая информация о проекте

Наименование	Разработка и применение биозамещающих материалов для имплантов гортани, с применением технологии 3д печати
Актуальность	Повреждения возвратного гортанного нерва (ВГН) – наиболее частое ятрогенное осложнение в хирургии. Повреждения этих нервов встречаются при выполнении различных торакальных и кардиохирургических вмешательств, реконструктивных операций на дуге аорты, пластики пищевода с проведением трансплантата в заднем средостении, операциях по поводу стенозов сонных артерий, передних шейных доступах в лечении грыж шейного отдела позвоночника и хирургии щитовидной железы. Обнаружение двустороннего пареза голосовых мышц в сочетании с нарушениями дыхания является жизнеугрожающей ситуацией и может потребовать выполнения трахеостомии в экстренном порядке и инвалидизации пациента. При данной патологии используют хирургические методы: а) инъекционную ларингопластику; б) хирургические вмешательства на мышцах и хрящах гортани. Для проведения инъекционной ларингопластики все еще нет сертифицированного материала, для заполнения дефекта ГС, а в качестве устройств для компрессии применяют силиконовые и титановые импланты. В Казахстане эти материалы являются недоступными. И в виду этого поиск новых биозамещающих материалов рассматривается как перспективное применение аддитивных технологий для получения графтов-имплантов с оптимальной биоинтеграцией.
Цель	В рамках данного проекта планируется создание и исследования биозамещающего имплантата различной плотности для соответствующих анатомических областей, с применением технологии 3D биопечати.
Задачи	1. Изучение и анализ материалов заменителей костной ткани для аддитивного формирования графтов: а) Обзор существующих биоматериалов: Это включает в себя изучение и классификацию различных материалов, которые уже используются или могут быть использованы для создания заменителей костной ткани, таких как полимеры, биокерамика, композиты, углеродные материалы и их комбинации; б) Анализ их свойств: Оценка биосовместимости, механических характеристик (прочности, жесткости, эластичности), способности к остеоинтеграции (интеграция с костной тканью), пористости (необходимой для роста клеток и сосудистых структур) и устойчивости к деградации; в) Оценка их способности к 3D печати: Оценка того, насколько хорошо материалы можно использовать в аддитивных технологиях, таких как 3D печать, с учетом их физико-химических свойств и поведения при печати; 2. Подбор условий и материалов заменителей костной ткани для аддитивного формирования графтов (и получения материалов заменителей костной ткани для аддитивного формирования графтов продолжение): а) Определение оптимальных материалов (углеродные наноматериалы и их композиты и т.д.) для использования в аддитивных технологиях, учитывая их биосовместимость, механические характеристики и устойчивость к деградации; б) Разработка технологии синтеза углеродные наноматериалы и их композиты и т.д для использования в медицине; в) Оптимизация физических параметров синтеза углеродные наноматериалы и их композитов (температура синтеза и т.д.); г) Проведение

	экспериментальных работ по синтезу углеродные наноматериалы и их композиов. Исследований по определению структуры и морфологии полученных наноструктур. Анализ полученных результатов; 3. Разработка методов оценки исходных материалов —высвобождение действующих веществ, прочностные характеристики: а) Определение типов углеродных наноматериалов (например, графен, углеродные нанотрубки, фуллерены); б) Изучение процесса высвобождения действующих веществ (лекарства, биоактивные молекулы и т. д.) из углеродных наноматериалов; с) Разработка и применение аналитических методов для оценки высвобождения (например, УФ-спектроскопия, HPLC); d) Исследование механических характеристик углеродных наноматериалов (прочность на сдвиг и растяжение, модуль упругости); е) Оценка устойчивости углеродных наноматериалов к нагрузкам, усталости материала и механическим воздействиям в различных условиях; 4. Исследование методов синтеза графта, технические условия синтеза, скорость деградации 2026 год; 5. Анализ качественных характеристик графта; 6. Проведение токсикологических испытаний получения материалов заменителей костной ткани, на синтезированную продукцию; 7. Изучение радиационной безопасности графта; 8. Исследования стабильности полученных образцов графта — скорость деградации, высвобождение действующих веществ, прочностные характеристики (продолжение), микробиологическая чистота, биосовместимость специфичность на аналитическую чувствительность, методы исследования с моделированных условиях, технические испытания; 9. Оценка полученных образцов графтов с помощью разработанных методов 10. По результатам исследования будет публикация 2027 год; 11. Разработка методов оценки полученных образцов — скорость деградации, высвобождение действующих веществ, прочностные характеристики (продолжение), микробиологическая чистота, биосовместимость; 12. Оценка полученных образцов графтов с помощью разработанных методов и распечатка на 3 D принтере; 13. Согласно Методике определения уровня технологической готовности (TRL) научных организаций и исследовательских университетов, и их разработок приказа Председателя Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан от «18» июля 2023 года №112-нж, на момент подачи уровень технологической готовности (TRL) – 2 (подтверждающие документы прикреплены в АИС, в разделе «необходимые документы»), по завершению проекта уровень технологической готовности (TRL) - 4.
Ожидаемые и достигнутые результаты	Ожидаемые результаты. 1. Будет проведен анализ материалов заменителей костной ткани для аддитивного формирования графтов Будет выполнена оценка существующих материалов заменителей костной ткани для аддитивного формирования графтов, выявлены их недостатки и определены требования к новым материалам для улучшения биосовместимости и долговечности, также их способности к 3D печати.

	2. Анализ условий материалов заменителей костной ткани для аддитивного формирования графтов (продолжение) Будет определены оптимальные материалы (углеродные материалы и их композиты и т.д.) для использования в аддитивных технологиях, учитывая их биосовместимость, структурные и механические характеристики и устойчивость к деградации. 3. Выбор исходных материалов Будет выбрана оптимальные углеродных наноматериалов с учетом биосовместимости и функциональности. Будет выполнена оценка кинетики высвобождения, например, медленное и контролируемое высвобождение действующих веществ. Будет определены прочности, жесткости и эластичности материалов, соответствующих медицинским требованиям. 4. Методика аддитивного изготовления биodeградируемого заменителя костной ткани с применением технологий 3D моделирования 5. Опытные образцы графтов из биodeградируемого заменителя костной ткани 2026 год 6. Анализ качественных характеристик графта. - Протокол исследования образцов с выводами о пригодности к дальнейшим испытанием 7. Проведение токсикологических испытаний получения материалов заменителей костной ткани, на синтезированную продукцию. - Протокол исследования образцов с выводами о пригодности к дальнейшим испытанием 8. Изучение радиационной безопасности графта. - Протокол исследования образцов с выводами о пригодности к дальнейшим испытанием 9. Исследования стабильности полученных образцов графта — скорость деградации, высвобождение действующих веществ, прочностные характеристики (продолжение), микробиологическая чистота, биосовместимость специфичность на аналитическую чувствительность, методы исследования с моделированных условиях, технические испытания - Протокол исследования образцов с выводами о пригодности к дальнейшим испытанием 10. Результатом оценки полученных образцов графтов с помощью разработанных методов станет комплексный отчет, содержащий данные о физико-химических, механических и биологических свойствах графтов, а также рекомендации по их дальнейшему использованию в качестве имплантов гортани. Протокол исследования образцов с выводами о пригодности к дальнейшим испытанием Достигнутые результаты:
--	---

	1. Разработка и оптимизация состава гидрогеля для 3D-биопечати Разработан и экспериментально реализован протокол синтеза биомиметического гидрогеля на основе наногидроксиапатита кальция, альгината натрия и глицерина. Подобраны оптимальные параметры диспергирования и гомогенизации компонентов (ультразвуковая обработка и магнитное перемешивание), обеспечивающие формирование стабильной вязкоупругой системы с реологическими характеристиками, пригодными для экструзионной 3D-печати (вязкость 2000–4000 Па·с) 2. Комплексная физико-химическая характеристика наногидроксиапатита Проведена верификация структуры исходного наногидроксиапатита кальция с использованием методов Раман-спектроскопии, рентгенофазового анализа (XRD) и сканирующей электронной микроскопии (SEM). Установлено: соответствие кристаллической структуры эталонной фазе $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ высокая степень кристалличности отсутствие посторонних фаз и примесей Полученные данные подтверждают пригодность материала для применения в биомедицинской инженерии 3. Формирование композитного гидрогеля (вариант 1) Синтезирован композитный гидрогель на основе наногидроксиапатита, альгината натрия и глицерина. Результаты анализа: подтверждена фазовая однородность системы выявлена интеграция минеральной и органической фаз Раман-спектроскопия показала наличие характерных функциональных групп (PO_4^{3-}, COO^-, C–H) XRD подтвердил сохранение кристаллической структуры гидроксиапатита в матрице Полученный материал обладает полупрозрачной гелеобразной структурой и пригоден для технологий биопечати 4. Получение и оценка опытных образцов
--	---

	Методом экструзии с последующей ионной сшивкой в растворе CaCl_2 получены экспериментальные образцы (графты) биodeградируемого гидрогеля. Подтверждено: формирование стабильных структур воспроизводимость технологического процесса сохранение морфологии после сшивания Это свидетельствует о технологической реализуемости разработанного материала 5. Разработка биомиметической композиции второго поколения (вариант 2) С целью повышения биомеханической релевантности разработан усовершенствованный состав гидрогеля с добавлением желатина (альгинат натрия + желатин + наногидроксиапатит + глицерин). Достигнутые результаты: повышение эластичности материала улучшение имитации мягких тканей гортани формирование однородной биополимерной матрицы Спектральный анализ подтвердил успешную интеграцию всех компонентов 6. Подтверждение структурной и фазовой стабильности композитов По результатам XRD-анализа: идентифицированы характерные пики гидроксиапатита подтверждена кристаллическая фаза в составе геля исключено наличие паразитных фаз Раман-спектроскопия показала: наличие фосфатных, карбоксильных и углеводородных групп равномерную интеграцию минеральной фазы в органическую матрицу Это свидетельствует о формировании стабильного биокомпозита с заданными характеристиками
--	--

	7. Морфологическая характеристика гидрогелей По данным оптической микроскопии установлено: однородное распределение компонентов наличие пористой структуры, характерной для биомиметических матриц выявлены технологические особенности (наличие пузырьков воздуха), требующие оптимизации (этап деаэрации) 8. Сравнительный анализ разработанных гидрогелей Проведено сопоставление двух вариантов материала: Вариант 1 (без желатина): характеризуется высокой механической прочностью и структурной стабильностью, перспективен для имитации минерализованных тканей Вариант 2 (с желатином): обладает большей эластичностью и ближе к биомеханическим характеристикам мягких тканей гортани Оба варианта демонстрируют фазовую чистоту и пригодность для применения в технологиях 3D-биопечати 9. Обоснование дальнейших этапов исследования На основании полученных результатов определены направления дальнейшей работы: проведение реологических исследований механическое тестирование материалов оценка биосовместимости подготовка к экспериментам in vitro и in vivo 10. Опубликовано одна обзорная статья ККСОН: Журнал «Онкология и радиология Казахстана» №3(77) (2025)
Имена и фамилии членов исследовательской группы с их идентификаторами (Scopus Author ID,	1. Тогузбаева Динара Еркеновна ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4341-1956 Scopus Author ID: 57221665762; 57426393600 Web of Science ResearcherID: F-1285-2014 / ABO-3500-2022 2. Партизан Гулмайра ORCID: 0000-0001-7001-2654 SCOPUS ID: 57210622996 3. Накысбеков Жасулан Турсынкалиевич Researcher ID:N- 7919-2017, ORCID ID: 0000-0002-3419-6908, Scopus ID: 55804191400 4. Нечати Енвер Scopus Author ID: 56262201200, Researcher ID Web of Science: G-8704-2012, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3161-8810. 5. Абдикаликова Жанерке

Researcher ID, ORCID, при наличии) и ссылками на соответствующие профили	6. Насырова Наргиза Батырханқызы 7. Нуманова Фируза Алишеровна 8. Айтжанов Мади Бауыржанович Researcher ID:N- 7919-2017, ORCID ID: 0000-0002-3419-6908, Scopus ID: 55804191400
Использование	Практическое использование результатов исследования: Полученные в ходе выполнения проекта результаты формируют основу для широкого практического применения разработанного биомиметического гидрогеля в клинической оториноларингологии, регенеративной медицине и биомедицинской инженерии. 1. Использование в хирургии гортани Разработанный материал может быть применён для: Медиализационной ларингопластики (I тип по Ишики) с использованием 3d-печатных имплантов Реконструкции дефектов голосовых складок Коррекции одностороннего пареза/паралича голосовой складки Преимущество заключается в возможности создания персонализированных имплантов, соответствующих анатомии пациента. 2. Использование в инъекционной ларингологии Гидрогель может быть адаптирован для: Инъекционной ларингопластики Временной или пролонгированной медиализации голосовой складки Восстановления голосовой функции в отличие от традиционных филлеров, материал обладает потенциалом долгосрочной интеграции и тканевой регенерации. 3. Применение в 3d-биопечати тканей гортани Материал предназначен для: Создания тканеинженерных конструкций гортани Моделирования голосовых складок Разработки прототипов органоспецифических имплантов это открывает перспективы перехода к персонализированной регенеративной медицине. 4. Использование в экспериментальной и трансляционной медицине Разработка может быть использована для: Создания in vitro моделей тканей гортани Проведения биомеханических и фармакологических исследований Тестирования новых методов лечения материал может служить экспериментальной платформой для дальнейших исследований. 5. Потенциал в регенеративной медицине Гидрогель может быть функционализирован: Ростовыми факторами (например, vegf) Клеточными компонентами (MSC) Экзосомами это позволяет использовать его как основу для создания биоактивных имплантов с управляемой регенерацией тканей. 6. Использование в образовательных и научных целях Разработанный материал может применяться: В учебных программах по оториноларингологии и биомедицинской инженерии Для демонстрации технологий 3d-биопечати В подготовке PhD-докторантов и научных кадров 7. Перспективы внедрения в клиническую практику Результаты исследования создают предпосылки для: Разработки медицинского изделия Регистрации технологии Внедрения в специализированные ЛОР-центры в долгосрочной перспективе возможно создание отечественного биоматериала для хирургии гортани, снижающего зависимость от импортных решений.
Приоритет в сравнении с реальными аналогами	В отличие от существующих аналогов, разработанный биомиметический гидрогель сочетает структурообразующую роль наногидроксиапатита с биополимерной матрицей, обеспечивая не только механическую поддержку, но и потенциал для тканевой регенерации, что позволяет

	рассматривать его как основу для создания персонализированных 3D-печатных имплантов гортани. Впервые разработан биомиметический гидрогель на основе наногидроксипатита и биополимеров, в котором минеральная фаза выполняет структурообразующую функцию в составе трёхмерной матрицы, обеспечивая сочетание механической поддержки и потенциала тканевой регенерации, что создаёт научно-технологическую основу для 3D-печати персонализированных имплантов гортани. Разработанный материал превосходит существующие аналоги за счёт сочетания биомиметичности, технологической адаптации к 3D-печати и потенциала к регенерации тканей, что выводит его в категорию биоинженерных решений нового поколения в области оториноларингологии и тканевой инженерии.
Список публикаций с ссылками на них	1. Isshiki N. Phonosurgery. Theori and Practic. Springer-Verlag 1989. 2. Улоза В., Бальсевичус К. Хирургическое лечение двустороннего паралича гортани латерофиксацией голосовой складки. Вестн оторинолар 1998; 6: 24—27. 3. Ejnell H., Mansson I., Bake B. A simple operation for for bilateral vocal cord paralysis. Laryngoscope 1984; 94: 7: 954—958. 4. Maragos N.E. The posterior thyroplasty window: anatomical considerations. Laryngoscope 1999; 109: 1228—1231. 5. Николенко В.Н., Мареев О.В., Старостина С.В. Конституци- ональная ларингостереотопометрия в хирургическом лечении срединных стенозов гортани. Саратов: Изд-во СГМУ 2007. 6. Мареев О.В., Старостина С.В. Патент №48738 РФ, МКИ А 61 В 1/00 Стереотопометр. РФ; ГОУ ВПО «Саратовский ГМУ» Росздрава). №2005119006; заявл. 20.06.05; Оpubл. 10.11.05. Бюл. №31. С.1—2. 7. Старостина С.В., Мареев О.В., Николенко В.Н. Патент №2458644 РФ, МПК А61В 17/2. Способ медиафиксации голосовой складки в лечении больных с односторонними па- раличами гортани. РФ; ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. №2011131913/14; заявл. 28.07.11; Оpubл. 20.08.12. Бюл. №. 23. С. 1—8. 8. Friedrich G. Titanium vocal fold medializing implant: introducing a novel implant system for external vocal fold medialization. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 79—86. 9. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины / В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – № 3. – С. 93–108. – doi: 10.15825/1995–1191- 2014-3-93-108. 10. Сельский Н.Е. Использование аллогенных трансплантатов и дентальных имплантатов при комплексной реабилитации пациентов / Н.Е. Сельский, А.В. Трохалин, Л.А. Мусина // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2016. – № 2. – С. 50–61. 11. Шумилова А.А. Материалы для восстановления костной ткани / А.А. Шумилова, Е.И. Шишацкая // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 209–221. 12. Agarwal R. Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair / R. Agarwal, A.J. García // Advanced drug delivery reviews. – 2015. – Vol. 94. – P. 53–62. 13. Altiparmak N. Effect of induced membrane on guided bone regeneration in an experimental calvarial model / N. Altiparmak, S.S. Akdeniz, E.Y. Akcay

- [et al.] // The Journal of Craniofacial Surgery. – 2020. – Vol. 31, N 3. – P. 879–883.
14. Artas G. A comparison of different bone graft materials in peri-implant guided bone regeneration / G. Artas, M. Gul, I. Acikan [et al.] // Brazilian Oral Research. – 2018. – Vol. 32. – P. 59.
 15. Bauermeister A.J. Three-dimensional printing in plastic and reconstructive surgery: a systematic review / A.J. Bauermeister, A. Zuriarrain, M.I. Newman // Annals of Plastic Surgery. – 2016. – Vol. 77, N 5. – P. 569–576.
 16. Bellucci D. Bioactive glass/hydroxyapatite composites: mechanical properties and biological evaluation / D. Bellucci, A. Sola, A. Anesi [et al.] // Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications. – 2015. – Vol. 51 – P. 196–205.
 17. Bing Du. Angiogenesis and bone regeneration of porous nanohydroxyapatite/coralline blocks coated with rhVEGF165 in critical-size alveolar bone defects in vivo / Du Bing, Liu Weizhen, Deng Yue [et al.] // Int J Nanomedicine. – 2015. – Vol. 10. – P. 2555–2565. – doi: 10.2147/IJN.S78331.
 18. Bral A. In vivo biofunctionalization of titanium patient-specific implants with nano hydroxyapatite and other nano calcium phosphate coatings: A systematic review / A. Bral, M.Y. Mommaerts // Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery: 248 Official Publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. – 2016. – Vol. 44, N 4. – P. 400–412.
 19. Cichoń E. Novel bioresorbable tricalcium phosphate/polyhydroxyoctanoate (TCP/PHO) composites as scaffolds for bone tissue engineering applications / E. Cichoń, K. Harażna, S. Skibiński [et al.] // Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials. – 2019. – Vol. 98. – P. 235–245.
 20. Chang B. Hybrid three-dimensional-printed ear tissue scaffold with autologous cartilage mitigates soft tissue complications / B. Chang, A. Cornett, Z. Nourmohammadi [et al.] // The Laryngoscope. – 2021. – Vol. 131, N 5. – P. 1008–1015.
 21. Collins M.T. Bone formation, growth, and repair / M.T. Collins, C.A. Stratakis // Hormone and Metabolic Research. Hormon- und Stoffwechselforschung. Hormones et Metabolisme. – 2016. – Vol. 48, N 11. – P. 687–688. 251
 22. Erten E. The great harmony in translational medicine: biomaterials and stem cells / E. Erten, Y.E. Arslan // Advances in Experimental Medicine and Biology. – Springer, Cham., 2018. – Vol. 1119. – doi.org/10.1007/5584_2018_231. 254
 23. Ghai S. Use of 3D-printing technologies in craniomaxillofacial surgery: a review / S. Ghai, Y. Sharma, N. Jain [et al.] // Oral and Maxillofacial Surgery. – 2018. – Vol. 22, N 3. – P. 249–259.
 24. Goodyear S.R. Mechanical properties of bone ex vivo / S.R. Goodyear, R.M. Aspden // Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.). – 2019. – Vol. 1914. – P. 241–257.
 25. Jambunathan P. Engineered biosynthesis of biodegradable polymers / P. Jambunathan, K. Zhang // Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology. – 2016. – Vol. 43, N 8. – P. 1037–1058.
 26. Karahaliloğlu Z. Antibacterial nanostructured Polyhydroxybutyrate Membranes for Guided Bone Regeneration / Z. Karahaliloğlu, B. Ercan, E.N. Taylor [et al.] // Journal of Biomedical Nanotechnology. – 2015. – Vol. 11, N 12. – P. 2253–2263.

27. Tukaszewska-Kuska M. Hydroxyapatite coating on titanium endosseous implants for improved osseointegration: Physical and chemical considerations / M. Tukaszewska-Kuska, P. Krawczyk, A. Martyla [et al.] // *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*. – 2018. – Vol. 27, N 8. – P. 1055–1059.
28. Anna A. Shumilova and Ekaterina I. Shishatskaya. Materials for Restoration of Bone Tissue. // *Journal of Siberian Federal University. Biology* 2 (2014 7) 209-221
29. Global Additive Manufacturing Market, Forecast to 2025.// Источник: http://www.namic.sg/sites/default/files/201708/Global%20Additive%20Manufacturing%20Market_1.pdf
30. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs.// *Nature Biotechnology*. 32 (8), 773-785, 2014
31. Shailly H. Jariwala , 1 Gregory S. Lewis et al. 3D Printing of Personalized Artificial Bone Scaffolds.// *MARY ANN LIEBERT, INC. VOL. 2, NO. 2, 2015. DOI: 10.1089/3dp.2015.0001*
32. Xiaohong Wang, Qiang Ao et al. 3D Bioprinting Technologies for Hard Tissue and Organ Engineering.// *Materials* 2016, 9, 802; doi:10.3390/ma9100802
33. Shivakalyani Adepua, Nandini Dhimanb, et al. Three-dimensional bioprinting for bone tissue Regeneration.// *Current Opinion in Biomedical Engineering* 2017, 2:22–28.]
34. Sayani Chattopadhyay and Ronald T. Raines. Collagen-Based Biomaterials for Wound Healing. *Biopolymers*.// 2014 August ; 101(8): 821–833. doi:10.1002/bip.22486.
35. Истратов Л.П. Истратова Е.В. КОЛЛАГЕН ИЗ КОЖИ ЛОШАДЕЙ – НОВОЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ ВЕЩЕСТВО.// *Фармация*, 2015, № 2, С. 37-39.
36. Global Tissue Engineered Collagen Biomaterials Market: Rising Use of Collagen in Wound Healing Stokes Demand, finds TMR. // Источник: <http://www.transparencymarketresearch.com/pressrelease/tissue-engineered-collagen-biomaterials-market.htm>.
37. Susheel Kalia, Alain Dufresne. Cellulose-Based Bio- and Nanocomposites: A Review.// *International Journal of Polymer Science*, Volume 2011, Article ID 837875
38. D. Klemm, D. Schumann, F. Kramer, N. Hessler, N. Koth, D.. Nanocellulose materials – different cellulose, different functionality // *Macromol. Symp. J.* – 2009. – № 280. P. 60–71.
39. Global Nanocellulose (Nano-crystalline Cellulose, Nano-fibrillated Cellulose and Bacterial Nanocellulose) Market Set for Rapid Growth, To Reach Around USD 530.0 Million by 2021.// Источник: <http://www.marketresearchstore.com/news/global-nanocellulose-market-223>
40. Т.В. Сафранова, В.И. Путляев и др. Синтез нанокристаллического гидроксиапатита кальция из сахаратов кальция и гидрфосфата аммония.// *Доклад академии наук*, 2009, том 426, №4, с 491-496.
41. Global Medical Ceramics Market is Expected to Reach USD 20.11 Billion by 2022.// Источник: <https://www.zionmarketresearch.com/news/medical-ceramics-market>
42. Yu Shrike Zhang, Kan Yue, et al. 3D Bioprinting for Tissue and Organ Fabrication.// *Annals of Biomedical Engineering*, 2016, DOI: 10.1007/s10439-016-1612-8
43. Российский рынок имплантатов для остеосинтеза в 2005-2012 годах. Прогноз до 2017 года, 2012

44. Bone Graft Substitutes Market Trends.// Источник: <http://www.strategyr.com/MarketResearch/infographTemplate.asp?code=MC P-1637>
45. Анализ рынка коммерческих медицинских услуг в Казахстане в 2012-2016 гг, прогноз на 2017-2021 гг.// Источник: http://businessstat.ru/kz/services/health/medicine/analiz_rynka_kommercheski_h_medicinskih_uslug_v_kazahstane/
46. Демографический прогноз Республики Казахстан - Akorda.kz.// Источник: www.akorda.kz/upload/nac_komissiya_po_delam_zhenshin/Демографическая%20политика/4.2%20рус.pdf
47. Р. О. Горбатов, А. Д. Романов. СОЗДАНИЕ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ С ПОМОЩЬЮ БИОПЕЧАТИ.// Вестник ВолгГМУ. Выпуск 3 (63). 2017
48. MedTech: 3D Printing A Solution for Innovation Morgan Stanley. 2013, September 5
49. Chandra M Ivey. Vocal Fold Paresis. Otolaryngol Clin North Am. 2019 Aug;52(4):637-648. doi: 10.1016/j.otc.2019.03.008. Epub 2019 May 11. Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31088695/>
50. Michelle White, Kirsten Meenan, Tirth Patel, Aaron Jaworek, Robert T Sataloff. Laboratory Evaluation of Vocal Fold Paralysis and Paresis. J Voice. 2017 Mar;31(2):168-174. doi: 10.1016/j.jvoice.2016.07.022. Epub 2016 Oct 21. Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27777055/>
51. James Phillip Thomas. Visual Neurolaryngology. Adv Otorhinolaryngol. 2020;85:10-17. doi: 10.1159/000456679. Epub 2020 Nov 9. Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33166977/>
52. Ignacio Hernández-Morato, Victoria X Yu, Michael J Pitman. A review of the peripheral proprioceptive apparatus in the larynx. Front Neuroanat. 2023 Feb 24;17:1114817. doi: 10.3389/fnana.2023.1114817. eCollection 2023. Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36910514/>
53. Estes C, Sadoughi B, Mauer E, Christos P, Sulica L. Laryngoscopic and stroboscopic signs in the diagnosis of vocal fold paresis. Laryngoscope. 2017 Sep;127(9):2100-2105. doi: 10.1002/lary.26570. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28349567.
54. Song SA, Santeerapharp A, Alnouri G, Park J, Sataloff RT, Franco RA Jr. The Poor Validity of Asymmetric Laryngoscopic Findings in Predicting Laterality in Vocal Fold Paresis. J Voice. 2022 Nov;36(6):853-858. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.09.004. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33077320.
55. Meyer TK, Hillel AD. Is laryngeal electromyography useful in the diagnosis and management of vocal fold paresis/paralysis? Laryngoscope. 2011 Feb;121(2):234-5. doi: 10.1002/lary.21381. PMID: 21271566.
56. Courey MS, Naunheim MR. Injection Laryngoplasty for Management of Neurological Vocal Fold Immobility. Adv Otorhinolaryngol. 2020;85:68-84. doi: 10.1159/000456684. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33166968.
57. O'Leary MA, Grillone GA. Injection laryngoplasty. Otolaryngol Clin North Am. 2006 Feb;39(1):43-54. doi: 10.1016/j.otc.2005.10.008. PMID: 16469654.
58. Courey MS. Injection laryngoplasty. Otolaryngol Clin North Am. 2004 Feb;37(1):121-38. doi: 10.1016/j.otc.2003.12.002. PMID: 15062690.
59. Vila PM, Bhatt NK, Paniello RC. Early-injection laryngoplasty may lower risk of thyroplasty: A systematic review and meta-analysis. Laryngoscope. 2018 Apr;128(4):935-940. doi: 10.1002/lary.26894. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29355983.

60. Hamdan AL, Ziade G, Jaffal H, Skaff G. Transnasal injection laryngoplasty. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015 Jun;124(6):474-9. doi: 10.1177/0003489414567936. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25632960.
61. Chang WD, Chen SH, Tsai MH, Tsou YA. Autologous Fat Injection Laryngoplasty for Unilateral Vocal Fold Paralysis. *J Clin Med*. 2021 Oct 28;10(21):5034. doi: 10.3390/jcm10215034. PMID: 34768558; PMCID: PMC8584613.
62. Safak MA, Göçmen H, Korkmaz H, Kiliç R. Computerized tomographic alignment of silastic implant in type 1 thyroplasty. *Am J Otolaryngol*. 2000 May-Jun;21(3):179-83. doi: 10.1016/s0196-0709(00)85021-8. PMID: 10834552.
63. Ramazani F, Isaac A, Johannsen W, El-Hakim H. Side effects and complications of injection laryngoplasty for treatment of congenital type 1 laryngeal clefts. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Apr;131:109886. doi: 10.1016/j.ijporl.2020.109886. Epub 2020 Jan 16. PMID: 31968273.
64. DeFatta RA, Chowdhury FR, Sataloff RT. Complications of injection laryngoplasty using calcium hydroxylapatite. *J Voice*. 2012 Sep;26(5):614-8. doi: 10.1016/j.jvoice.2011.08.005. Epub 2011 Nov 6. PMID: 22056892.
65. Lamprell L, Broadhurst M. Complications of Polydimethylsiloxane for Injection Laryngoplasty: Retrospective Case Series of 10 Patients Requiring Explant and Literature Review. *J Voice*. 2023 Oct 20:S0892-1997(23)00266-7. doi: 10.1016/j.jvoice.2023.08.019. Epub ahead of print. PMID: 37867070.
66. Sato T, Nito T, Ueha R, Goto T, Yamasoba T. Investigation of the Safety of Injection Laryngoplasty under Antithrombotic Therapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2019;81(4):215-223. doi: 10.1159/000500991. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31352442.
67. Enver N, Azizli E, Akbulut S, Çadallı Tatar E, Yelken MK, Öztürk K, Coşkun H, Birkent AH, Büyükatalay ZÇ, Özgürsoy OB, Oğuz H. Inflammatory complications of vocal fold injection with hyaluronic acid: a multiinstitutional study. *Turk J Med Sci*. 2021 Apr 30;51(2):819-825. doi: 10.3906/sag-2008-5. PMID: 33350297; PMCID: PMC8203174.
68. Din-Lovinescu C, Talmor G, Gravina A, Kaye R, Mansukhani P, Paskhover B. Adverse events following injection laryngoplasty: An analysis of the MAUDE database. *Am J Otolaryngol*. 2021 Nov-Dec;42(6):103092. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103092. Epub 2021 May 27. PMID: 34091322.
69. Kawaida M, Fukuda H, Kohno N. Video-assisted endoscopic laryngosurgery using a direct laryngoscope and a long rigid endoscope. *Diagn Ther Endosc*. 2000;6(2):51-7. doi: 10.1155/DTE.6.51. PMID: 18493526; PMCID: PMC2362759.
70. Heyduck A, Brosch S, Pickhard A, Hoffmann TK, Reiter R. The Efficiency of (videolaryngo) stroboscopy in Detecting T1a Glottic Carcinoma and Its Preliminary Stages. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2022 May;131(5):471-477. doi: 10.1177/00034894211026732. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34148426.
71. Jun F, Li L, Ning L, Yan L, Siquan T, Shixi L. Giant laryngeal angioleiomyomas: a case report with review of literature. *Am J Otolaryngol*. 2009 May-Jun;30(3):219-20. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.11.001. Epub 2009 Feb 3. PMID: 19410131.
72. Luo R, Kong W, Wei X, Lamb J, Jiang JJ. Development of Excised Larynx. *J Voice*. 2020 Jan;34(1):38-43. doi: 10.1016/j.jvoice.2018.07.023. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30262190; PMCID: PMC6431582.

73. Arens C, Schwemmle C, Voigt-Zimmermann S. Chirurgie des Larynx: Maligne Läsionen [Laryngeal Surgery - Malignant Lesions]. *Laryngorhinootologie*. 2019 Oct;98(10):725-741. German. doi: 10.1055/a-0896-9444. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31610600.
74. Piazza C, Gennarini F, Montenegro C, Lancini D, Del Bon F, Zigliani G, De Palma G, Lopomo NF, Sala E. Transoral laser exoscopic surgery of the larynx: state of the art and comparison with traditional transoral laser microsurgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2024 May;44(Suppl. 1):S3-S11. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-44-2024-N2850. PMID: 38745511; PMCID: PMC11098537.
75. Watters K, Ferrari L, Rahbar R. Laryngeal cleft. *Adv Otorhinolaryngol*. 2012;73:95-100. doi: 10.1159/000334452. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22472237.
76. Olds M, Ellis R, Donaldson K, Parmar P, Kersten P. Risk factors which predispose first-time traumatic anterior shoulder dislocations to recurrent instability in adults: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 Jul;49(14):913-22. doi: 10.1136/bjsports-2014-094342. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900943; PMCID: PMC4687692.
77. Myssiorek D. Recurrent laryngeal nerve paralysis: anatomy and etiology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Feb;37(1):25-44, v. doi: 10.1016/S0030-6665(03)00172-5. PMID: 15062685.
78. Cossa A, Castagnola G, Romeo G, Bellucci M, Nigri G, Bellotti C. Utility of intraoperative neuromonitoring in detecting recurrent nerve's anatomical anomalies during thyroidectomy. *Endocrine*. 2020 Oct;70(1):194-197. doi: 10.1007/s12020-020-02345-x. Epub 2020 May 19. PMID: 32430794.
79. Borges A. Imaging of denervation in the head and neck. *Eur J Radiol*. 2010 May;74(2):378-90. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.06.034. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226611.
80. Benouaich V, Porterie J, Bouali O, Moscovici J, Lopez R. Anatomical basis of the risk of injury to the right laryngeal recurrent nerve during thoracic surgery. *Surg Radiol Anat*. 2012 Aug;34(6):509-12. doi: 10.1007/s00276-012-0946-7. Epub 2012 Feb 25. PMID: 22367059.
81. Simon D, Boucher M. Komplikationen der Lymphknotendisektion beim Schilddrüsenkarzinom [Complications of lymph node dissection in thyroid cancer]. *Chirurg*. 2020 Dec;91(12):1025-1029. German. doi: 10.1007/s00104-020-01266-9. PMID: 32894323.
82. Ding J, Jiang X, Cai Y, Pan S, Deng Y, Gao M, Lin Y, Zhao N, Wang Z, Yu H, Qiu H, Jin Y, Xue J, Guo Q, Ni L, Zhang Y, Hao Y, Guan Y. Telitacicept following plasma exchange in the treatment of subjects with recurrent neuromyelitis optica spectrum disorders: A single-center, single-arm, open-label study. *CNS Neurosci Ther*. 2022 Oct;28(10):1613-1623. doi: 10.1111/cns.13904. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35851754; PMCID: PMC9437241.
83. Rijbroek A, Vermeulen EG, Slotman BJ, Wisselink W, Rauwerda JA. Door bestraling geïnduceerd arterieel vaatlijden [Radiation-induced arterial disease]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000 Feb 19;144(8):353-6. Dutch. PMID: 10703585.
84. Heuer RJ, Sataloff RT, Emerich K, Rulnick R, Baroody M, Spiegel JR, Durson G, Butler J. Unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis: the importance of "preoperative" voice therapy. *J Voice*. 1997 Mar;11(1):88-94. doi: 10.1016/s0892-1997(97)80028-8. PMID: 9075181.
85. Varaldo E, Crespi G, Ansaldo GL, Borgonovo G, Boccardo F, Torre G. Neurinoma originating from the recurrent nerve: report of a case. *Surg Today*.

- 2008;38(7):633-4. doi: 10.1007/s00595-007-3714-2. Epub 2008 Jul 9. PMID: 18612788.
86. Kuo HC, Hsieh YP, Tseng HH, Wang CT, Fang SH, Tsao Y. Toward Real-World Voice Disorder Classification. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2023 Oct;70(10):2922-2932. doi: 10.1109/TBME.2023.3270532. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37099463.
87. Rosen CA, Lee AS, Osborne J, Zullo T, Murry T. Development and validation of the voice handicap index-10. *Laryngoscope.* 2004 Sep;114(9):1549-56. doi: 10.1097/00005537-200409000-00009. PMID: 15475780.
88. Seifert E, Kollbrunner J. Stress and distress in non-organic voice disorder. *Swiss Med Wkly.* 2005 Jul 9;135(27-28):387-97. doi: 10.4414/smw.2005.10346. PMID: 16220409.
89. Freeburn JL, Baker J. Functional Speech and Voice Disorders: Approaches to Diagnosis and Treatment. *Neurol Clin.* 2023 Nov;41(4):635-646. doi: 10.1016/j.ncl.2023.02.005. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37775195.
90. Nawka T, Hosemann W. Gestörte Stimme. Chirurgische Verfahren [Voice disorder. Surgical procedures]. *Laryngorhinootologie.* 2005 May;84 Suppl 1:S201-12. German. doi: 10.1055/s-2005-861177. PMID: 15846552.
91. Kruse E. Gestörte Stimme. Konservative Verfahren [Voice disorder. Conservative management]. *Laryngorhinootologie.* 2005 May;84 Suppl 1:S192-200. German. doi: 10.1055/s-2005-861143. PMID: 15846551.
92. Meleca JB, Bryson PC. Delayed laryngeal implant infection and laryngocutaneous fistula after medialization laryngoplasty. *Am J Otolaryngol.* 2019 May-Jun;40(3):462-464. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.03.018. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30940403.
93. Schneider-Stickler B, Gaechter J, Bigenzahn W. Long-term results after external vocal fold medialization thyroplasty with titanium vocal fold medialization implant (TVFMI). *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 May;270(5):1689-94. doi: 10.1007/s00405-013-2416-1. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23443647.
94. Remacle M, Lawson G. Results with collagen injection into the vocal folds for medialization. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Jun;15(3):148-52. doi: 10.1097/MOO.0b013e3281084e74. PMID: 17483681.
95. Schneider B, Denk DM, Bigenzahn W. Functional results after external vocal fold medialization thyroplasty with the titanium vocal fold medialization implant. *Laryngoscope.* 2003 Apr;113(4):628-34. doi: 10.1097/00005537-200304000-00008. PMID: 12671418.
96. Mueller AH, Pototschnig C. Recurrent Laryngeal Nerve Stimulator. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020 Feb;53(1):145-156. doi: 10.1016/j.otc.2019.09.009. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31648825.
97. Brookes S, Zhang L, Puls TJ, Kincaid J, Voytik-Harbin S, Halum S. Laryngeal Reconstruction Using Tissue-Engineered Implants in Pigs: A Pilot Study. *Laryngoscope.* 2021 Oct;131(10):2277-2284. doi: 10.1002/lary.29282. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33247846; PMCID: PMC8176280.
98. Hostetter J, Yazbek S. Postoperative Pharynx and Larynx. *Neuroimaging Clin N Am.* 2022 Feb;32(1):37-53. doi: 10.1016/j.nic.2021.08.009. PMID: 34809843.
99. Massaro N, Verro B, Greco G, Chianetta E, D'Ecclesia A, Saraniti C. Quality of Life with Voice Prosthesis after Total Laryngectomy. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2021 Sep;33(118):301-309. doi: 10.22038/ijorl.2021.53724.2832. PMID: 34692577; PMCID: PMC8507945.

	100. Haring CT, Farlow JL, Leginza M, Vance K, Blakely A, Lyden T, Hoesli RC, Neal MEH, Brenner MJ, Hogikyan ND, Morrison RJ, Casper KA. Effect of Augmentative Technology on Communication and Quality of Life After Tracheostomy or Total Laryngectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2022 Dec;167(6):985-990. doi: 10.1177/01945998211013778. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34060949.
Информация о патентах	