

6. Trufanov SV, Subbot AM, Malozhen SA, et al. Corneal graft rejection after keratoplasty. *Ophthalmology in Russia* 2017; 14 (3): 180–7. Russian (Труфанов С. В., Суббот А. М., Маложен С. А. и др. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы. *Офтальмология* 2017; 14 (3): 180–7).

7. Amsler M. La notion du kératocône. *Bull Soc Franc Ophtalmol* 1951; 64: 272–5.

8. Anwar M, Teichmann K. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refrac Surg* 2002; 28 (3): 398–403.

9. Malyugin BE, Izmailova SB, Aiba EE, et al. Comparative analysis of clinical and functional outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus patients. *Ophthalmosurgery* 2013; (4): 44–9. Russian (Малюгин Б. Э., Измайлова С. Б., Айба Э. Э. и др. Сравнительный анализ клинко-функциональных результатов передней глубокой послойной и сквозной кератопластики по поводу кератоконуса. *Офтальмохирургия* 2013; (4): 44–9).

10. Gundorova RA, Chentsova EV, Khodjabekyan NV, et al. Potentials of anterior layerwise femtolasar keratoplasty. *Rus J Ophthalmol* 2012; 2: 24–8. Russian (Гундорова Р. А., Ченцова Е. В., Ходжабекян Н. В. и др. Возможности передней по-

слойной фемтолазерной кератопластики. *Русский офтальмологический журнал* 2012; 2: 24–8).

11. Malyugin BE, Pashtaev AN, Elacov UN, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty assisted by the femtosecond laser IntraLase 60 kHz: the first experience. *Practical Medicine* 2012; 59 (4): 100–3. Russian (Малюгин Б. Э., Паштаев А. Н., Елаков Ю. Н. и др. Глубокая передняя послойная кератопластика с использованием фемтосекундного лазера IntraLase 60 kHz: первый опыт. *Практическая медицина* 2012; 59 (4): 100–3).

12. Beloedova AV, Antonova OP, Malyugin BE. Femto-assisted deep anterior lamellar keratoplasty with intrastromal tunnels for «big bubble» technique in patients with keratoconus. First clinical-functional results. *Practical Medicine* 2018; 16 (4): 13–7. Russian (Белоедова А. В., Антонова О. П., Малюгин Б. Э. Передняя глубокая послойная кератопластика с фемтосопровождением и созданием интрастромальных туннелей для формирования «большого пузыря» у пациентов с кератоконусом: первые клинко-функциональные результаты. *Практическая медицина* 2018; 16 (4): 13–7).

13. Suk-Kyue C, Jin-Hyoung K, Doh L. The Effect of Femtosecond Laser Lamellar Dissection at Various Depths on Corneal Endothelium in the Recipient Bed of the Porcine Eye. *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging* 2010; 41 (2): 255–60.

УДК 616.089.844

Оригинальная статья

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ РЕИННЕРВАЦИЯ МЫШЦ АЛЛОГЕННЫМ БИОМАТЕРИАЛОМ КАК ПРИМЕР ВОССТАНОВЛЕНИЯ МЕЖУРОВНЕВЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ОРГАНИЗМЕ

**Л. А. Мусина** — ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела морфологии, доктор биологических наук; **О. Р. Шангина** — ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, заместитель генерального директора, заведующий лабораторией консервации тканей, ведущий научный сотрудник, профессор, доктор биологических наук; **Р. Т. Нигматуллин** — ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, научный консультант, профессор, доктор медицинских наук; **С. А. Муслимов** — ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, заведующий отделом морфологии, ведущий научный сотрудник, доктор медицинских наук.

## EXPERIMENTAL MUSCLE REINNERVATION BY ALLOGENEIC BIOMATERIALS AS AN EXAMPLE OF INTERLEVEL RELATIONSHIP RESTORATION IN THE SYSTEM

**L. A. Musina** — All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Leading Researcher of the Morphological Department, DSc; **O. R. Shangina** — All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Deputy General Director, Head of the Laboratory of Tissue Preservation, Leading Researcher, Professor, DSc; **R. T. Nigmatullin** — All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Scientific Consultant, Professor, DSc; **S. A. Muslimov** — All-Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Head of the Morphology Department, Leading Researcher, DSc.

Дата поступления — 10.04.2020 г.

Дата принятия в печать — 04.06.2020 г.

**Мусина Л. А., Шангина О. Р., Нигматуллин Р. Т., Муслимов С. А.** Экспериментальная реиннервация мышц аллогенным биоматериалом как пример восстановления межуровневых взаимоотношений в организме. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (2): 623–627.

**Цель:** на экспериментальной модели реиннервации мимической мускулатуры раскрыть динамику морфо-функциональных взаимодействий аллотрансплантатов и нервной системы реципиента. **Материал и методы.** Эксперименты выполнены на кроликах породы Шиншилла (n=36). У всех животных проводилась перерезка лицевого нерва. В контрольной группе (n=9) другие манипуляции не выполнялись; в 1-й опытной группе (n=12) к денервированной щечной мышце подшивался фрагмент аутоотрансплантата жевательной мышцы с нервно-сосудистым пучком. Во 2-й опытной группе (n=15) между указанными мышцами вводился комплекс аллогенных биоматериалов «Стимулятор регенерации» и «Стимулятор васкулогенеза». Животные выводились из опыта на 10, 30, 60 и 180-е сутки. Кусочки тканей из зоны операции исследовали с использованием метода трансмиссионной электронной микроскопии. **Результаты.** Установлено, что компенсаторно-восстановительные процессы в контрольной и 1-й опытной группах заканчиваются рубцеванием пограничной зоны и контрактурой мимических мышц. Во 2-й опытной группе выявлены: реваккуляризация мимической мускулатуры, прорастание аксонов к щечной мышце и восстановление нервно-мышечных синапсов. **Заключение.** Трансплантация аллогенного биоматериала создает адекватные условия для восстановления органного сосудистого русла и иннервационного аппарата денервированных мимических мышц. Полученные результаты эксперимента можно рассматривать как один из примеров восстановления межуровневых взаимоотношений в организме после применения аллогенных биоматериалов.

**Ключевые слова:** реиннервация мышц, биоматериалы, аллотрансплантация.

**Musina LA, Shangina OR, Nigmatullin RT, Muslimov SA.** Experimental muscle reinnervation by allogeneic biomaterials as an example of interlevel relationship restoration in the system. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (2): 623–627.





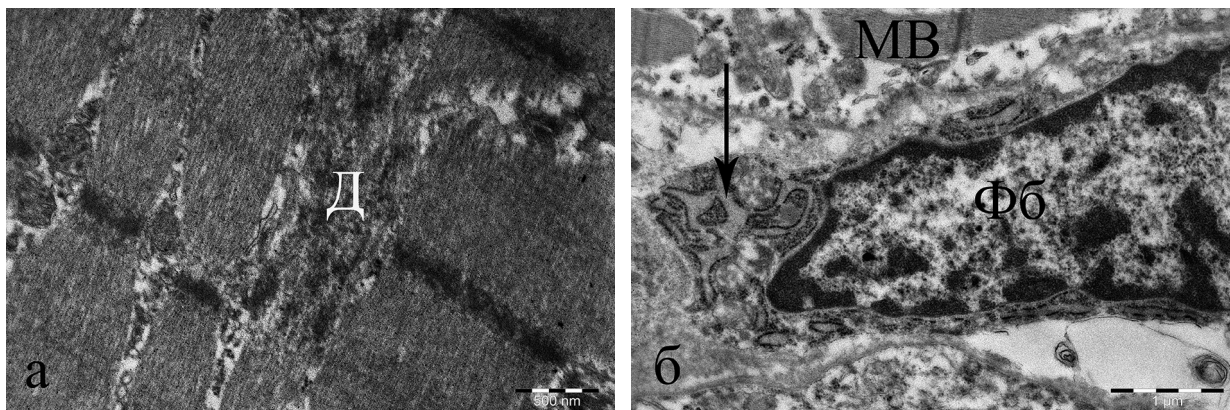


Рис. 1. Ультраструктура денервированных щечных мышц кроликов контрольной группы:  
а — деструкция (Д) мышечного волокна на 30-е сутки после резекции лицевого нерва. Ув. x20000;  
б — активный фибробласт (Фб) с расширенными каналами ГЭР (↑) вдоль разрушающегося мышечного волокна (МВ) вблизи формирующегося соединительнотканного рубца на 60-е сутки после резекции лицевого нерва. Ув. x15000

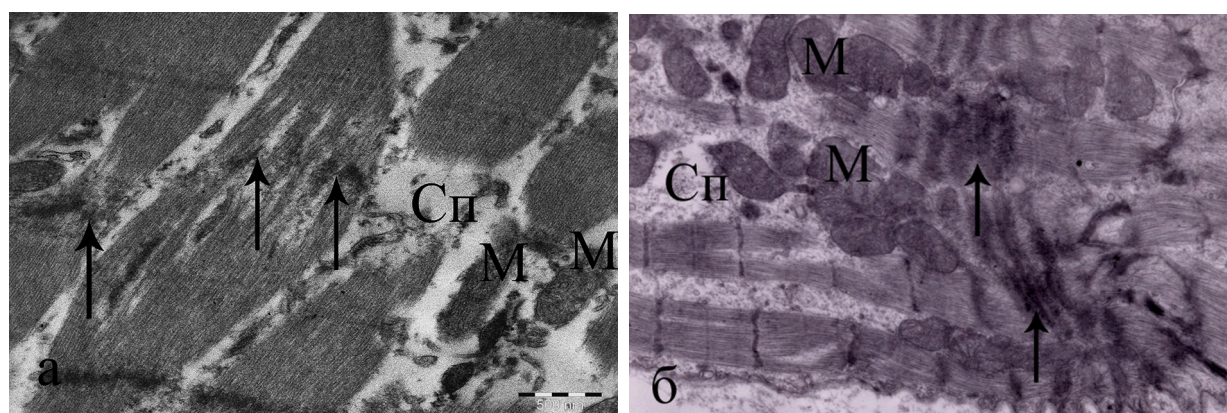


Рис. 2. Ультраструктура денервированных щечных мышц кроликов 1-й опытной группы после операции без использования аллогенных биоматериалов:  
а — деструкция волокон щечной мышцы на 60-е сутки; разрушение митохондрий (М); отсутствие гранул гликогена в саркоплазме (Сп); лизис отдельных саркомеров (↑). Ув. x20000;  
б — контракция (↑) волокон щечной мышцы вблизи соединительнотканного рубца на 180-е сутки после операции; Сп — саркоплазма; М — митохондрии. Ув. x15000

для денервационного процесса скелетной мускулатуры. Вслед за дистрофическими процессами мышечных клеток развивались и атрофические. Постепенно мышечные волокна гомогенизировались, подвергались распаду (рис. 1а). Происходило истончение волокон, гипертрофия ядер, сглаживался рисунок поперечной исчерченности. На разрушающихся мышечных клетках синапсы с нервными отростками не определялись.

В описываемой зоне увеличивалось количество активных фибробластических клеток с большим количеством расширенных каналов гранулярного эндоплазматического ретикулума (ГЭР), свидетельствующих об усилении коллагенсинтетической функции клеток (рис. 1б). Вместо разрушенных мышечных волокон разрастались пучки плотной соединительной ткани, которой становилось больше к концу эксперимента, и в конечном итоге происходящие в мышечной ткани процессы приводили к фиброзу или рубцеванию.

В 1-й опытной группе через месяц в пограничной зоне также начинал формироваться соединительнотканый регенерат, хотя в аутогенном лоскуте жевательной мышцы выявлялись одиночные регенерирующие нервные волокна, вероятно отходящие от разветвлений тройничного нерва. Несмотря на это,

во все сроки эксперимента новообразованных нервных пучков вблизи щечных мышц и каких-либо нервно-мышечных синаптических контактов не определялось. Волокна перерезанного лицевого нерва постепенно подвергались уоллеровской дегенерации, а волокна щечной мышцы — деструкции (рис. 2а).

На 180-е сутки волокна щечной мышцы в большей части без дополнительной иннервации разрушались и атрофировались. В пограничной зоне определялся плотный соединительнотканый рубец, а частично сохранившиеся мышечные волокна вблизи него подвергались выраженной контракции (рис. 2б).

Во 2-й опытной группе на 30-е сутки после операции структура щечных мышц отличалась от таковой денервированных мышц животных 1-й опытной группы тем, что в пограничной зоне между щечной мышцей и лоскутом жевательной мышцы формировалась зона рыхлой соединительной ткани, которая способствовала более быстрому прорастанию аксонов от пучков тройничного нерва к денервированной щечной мышце. Через два месяца и в дальнейшие сроки эксперимента между волокнами регенерирующей мышцы просматривались кровеносные капилляры и отдельные немиелинизированные аксоны нейронов. В таких участках выявлялись нервно-мышечные соединения (двигательные концевые пла-



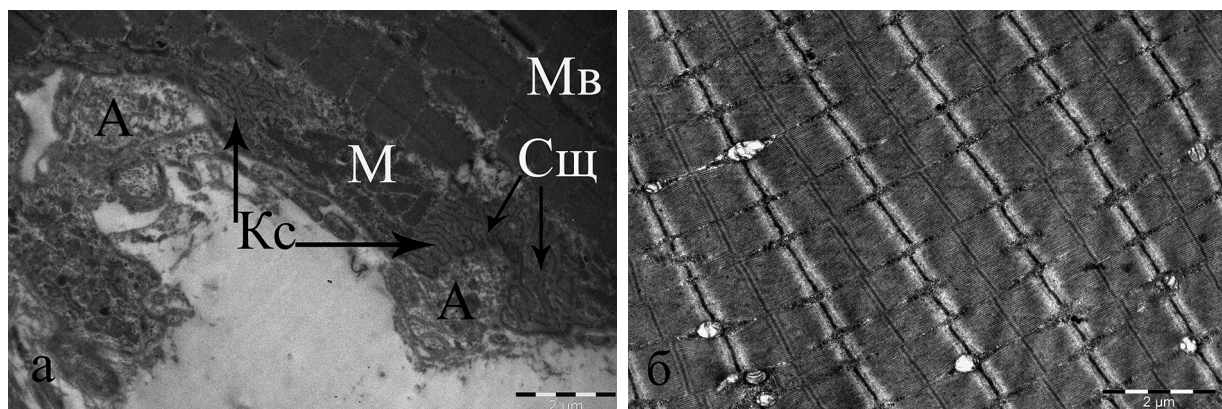


Рис. 3. Ультраструктура денервированных щечных мышц кроликов 2-й опытной группы после операции с использованием аллогенных биоматериалов:

а — область нервно-мышечных соединений (двигательных концевых пластинок) на поверхности волокна денервированной щечной мышцы на 180-е сутки; Мв — поперечнополосатое мышечное волокно; А — окончание аксона двигательного нерва; М — митохондрии; Кс (↑) — контактные складки; Сщ (↑) — синаптические щели. Ув. х8000;  
б — поперечнополосатое мышечное волокно щечной мышцы кролика на 180-е сутки после операции. Ув. х5000

стинки) в виде синапсов с характерными для них многочисленными контактными складками, формирующимися на поверхности мышечного волокна, с многочисленными синаптическими везикулами (содержащими нейротрансмиттер ацетилхолин) (рис. 3а). Здесь же определялись скопления оптически темных вытянутых митохондрий, что объясняется большой энергоемкостью процессов, происходящих в нервно-мышечных соединениях. В большей части мышечных клеток просматривались четко очерченные ядра округлой или несколько вытянутой формы с глыбками гетерохроматина по внутренней кариолемме. Вокруг них концентрировалось умеренное количество округлых или овальных митохондрий с тонкими кристами, редкие короткие каналы ГЭР, скопления рибосом и полирибосом, звездочки гликогена. Поперечная исчерченность в мышцах была относительно хорошо выражена.

К 180-м суткам ультраструктура щечной мышцы была близка к норме (рис. 3б). Четко просматривалась поперечнополосатая исчерченность ткани. Между мышечными пучками выявлялись профили кровеносных сосудов, отдельные миелинизированные и немиелинизированные аксоны, лежащие параллельно вдоль мышечных клеток.

**Обсуждение.** После повреждения лицевого нерва в результате последующего нарушения структурно-функциональных взаимосвязей с щечными мышцами чаще всего развиваются параличи мышц, атрофия мышечной ткани, рубцевание и контрактура мимических мышц. Судя по полученным нами результатам исследования, именно такую картину мы и наблюдали в контрольной группе кроликов. В отличие от этого в 1-й опытной группе, где была произведена аутоотрансплантация части жевательной мышцы, процессы деструкции ткани щечной мышцы значительно замедлялись. Вероятно, подшитая «ножка» жевательной мышцы оказывала определенное трофическое влияние, но для стимуляции регенерации тканей этого было недостаточно. Деструктивные процессы в поврежденной мышце усиливались, а компенсаторно-восстановительные процессы заканчивались фиброзом и рубцеванием пограничной зоны [5]. Сформировавшаяся плотная соединительная ткань не могла способствовать проращению сосудов и нервных волокон из мышечного аутоотрансплантата в область поврежденной мимиче-

ской мышцы: очевидно, рубец препятствовал полноценной регенерации.

Во 2-й опытной группе использование диспергированных форм аллогенных биоматериалов вместе с аутоотрансплантатом жевательной мышцы способствовало формированию зоны рыхлой соединительной ткани, более благоприятной для проращения сосудов и аксонов от пучков тройничного нерва на аутоотрансплантате к денервированной щечной мышце. Этот факт доказывался не только восстановлением структуры волокон поперечнополосатой мускулатуры щечной мышцы, но и появлением кровеносных сосудов в межпучковых пространствах и нервно-мышечных соединений в виде характерных синапсов на поверхности регенерирующих мышечных волокон.

Результаты многолетних научных исследований, проводимых во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (Уфа), показали, что при имплантации в ткани живого организма аллогенные биоматериалы обладают свойством ингибировать рубцовые преобразования. Они постепенно резорбируются макрофагами и замещаются новообразованной тканью с полноценной дифференциацией составляющих его элементов [6, 7]. Неспецифическая стимуляция макрофагов аллогенным биоматериалом способствует восстановлению нарушенных при патологии клеточных механизмов управления регенерацией в тканях, что ведет к репаративным процессам, протекающим на основе закономерностей физиологической регенерации. Поэтому использование в хирургической практике аллогенных биоматериалов позволяет достичь полноценной репарации и избежать рубцевания тканей, в том числе и мышечной.

О положительном влиянии аллогенных биоматериалов на регенерацию мышечных тканей и их иннервационный аппарат свидетельствуют также результаты исследований Д. А. Щербакова [8] и А. И. Лебедевой [9], отражающие закономерности морфогенеза в области трансплантации с участием интегративных систем организма. Представленные данные по реиннервации мышечной ткани используются при разработке реконструктивных операций на вспомогательном аппарате глазного яблока (веках, экстраокулярных мышцах). В частности, в работе А. Б. Нураевой [10] на основе использования фактора реиннервации мимической мускулатуры

при аллотрансплантации доказана возможность не только анатомического, но и функционального восстановления век. В проведенном комплексном экспериментальном и клиническом исследовании на примерах трансплантационных реконструктивных операций на мягком остоле глазницы, включая мускулатуру век, представлен широкий спектр межсистемных регуляторных влияний, в итоге реализующих репаративную регенерацию высокодифференцированных анатомических структур. Опубликованы данные по взаимодействию аллотрансплантата с интегративными системами организма: лимфатической и иммунной. В формате системогенеза можно рассматривать реабилитационные технологии фармакопунктуры с использованием биоматериалов Alloplant®, разработанные профессором Э.Р. Мулдашевым [7] и внедренные в практику целого ряда клиник.

В полученных результатах нашего исследования, а также в работах названных авторов прослеживается общая закономерность: формирование морфофункциональных связей центра и периферии с восстановлением гомеостаза в динамике заместительной регенерации. Исключительно важен тот факт, что в восстановлении структурно-функциональных корреляций значительное место занимает трансплантация биоматериалов, выступающая фактором мобилизации как локальных, так и системных реакций организма. Структурно-функциональное восстановление иннервационного аппарата мышц отражает важнейший постулат функциональной системы — принцип консолидации центральных и периферических структур в динамическое единство. В нашем случае следует говорить о постоянном взаимодействии трансплантата и реципиента, в том числе через структуры нервной системы с целью достижения положительного результата для целостного организма. Приведенные данные позволяют рассматривать трансплантацию биоматериалов как фактор системно-структурных взаимодействий в условиях целостного организма, оптимизирующий эволюционно сформировавшиеся пути поддержания локального гомеостаза.

**Заключение.** Использование биоматериалов серии Аллоплант® в миопластических операциях с реиннервацией содействует ингибированию рубцовых преобразований поврежденных мышц, а также регенерации как мышечных клеток, так и элементов кровеносной и нервной систем, тем самым способствуя налаживанию устойчивых структурно-функциональных взаимосвязей в организме при регенераторных вмешательствах. Полученные результаты эксперимента с реиннервацией мимических мышц можно рассматривать как один из примеров восстановле-

ния межуровневых взаимоотношений в организме после применения аллогенных биоматериалов.

**Конфликт интересов** не заявляется. Работа выполнена в рамках государственного задания №056-00110-18-00 утвержденного МЗ РФ 26.12.2017 г.

## References (Литература)

1. Filatov VP. Selected works. In four volumes. Kiev: Publishing house of the Academy of Sciences of UkrSSR, 1961; vol. 2, 447 p. Russian (Филатов В.П. Избранные труды: в 4 т. Киев: Изд-во Академии наук УССР, 1961; т. 2, 447 с.).
2. Babaeva AG. Regeneration: facts and prospects. Moscow: Publishing house of RAMS, 2009; 336 p. Russian (Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспективы. М.: Изд-во РАМН, 2009; 336 с.).
3. Kryzhanovskiy GN, ed. Dysregulatory pathology. Moscow: Meditsina, 2002; 632 p. Russian (Дизрегуляторная патология/под ред. Г.Н. Крыжановского. М.: Медицина, 2002; 632 с.).
4. Sarkisov DS, Perov YuL, eds. Microscopic technique: Manual. Moscow: Medicine, 1996; p. 117–8. Russian (Микроскопическая техника: руководство/под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. М.: Медицина, 1996; с. 117–8).
5. Shekhter AB, Serov VV. Inflammation, adaptive regeneration and dysregenerative (analysis of intercellular interactions). Archive of Pathology 1991; 53 (7): 7–14. Russian (Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий). Архив патологии 1991; 53 (7): 7–14.)
6. Muslimov SA, Musina LA, Lebedeva AI, Shangina OR. Morphological basis for the use of Alloplant biomaterials for tissue regeneration. Morphology 2008; (2): 92–3. Russian (Муслимов С.А., Мусина Л.А., Лебедева А.И., Шангина О.Р. Морфологические основы применения биоматериалов Аллоплант для регенерации тканей. Морфология 2008; (2): 92–3).
7. Muldashev ER, ed. Regenerative Medicine: Alloplant®. Ufa: State Republican publishing house "Bashkortostan", 2014; 432 p. Russian (Регенеративная медицина: Alloplant®/под ред. Э.Р. Мулдашева. Уфа: ГУП «Государственное республиканское издательство "Башкортостан"», 2014; 432 с.).
8. Shcherbakov DA. Anatomical rationale miocenepliocene with the use of connective-tissue allografts: PhD abstract. Ufa, 2012; 22 p. Russian (Щербаков Д.А. Анатомическое обоснование миотендопластики с использованием соединительнотканых аллотрансплантатов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2012; 22 с.).
9. Lebedeva AI, Muslimov SA, Vagapova VS, Shcherbakov DA. Morphological aspects of skeletal muscle tissue regeneration induced by allogeneic biomaterial. Practical Medicine 2019; 17 (1): 98–102. Russian (Лебедева А.И., Муслимов С.А., Вагাপова В.Ш., Щербаков Д.А. Морфологические аспекты регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной аллогенным биоматериалом. Практическая медицина 2019; 17 (1): 98–102. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-98-102).
10. Nuraeva AB. Reconstructive surgery for deformities, dislocations and colobomas of the eyelids with the use of Alloplant biomaterials: DSc abstract. Moscow, 2018; 48 p. Russian (Нуреева А.Б. Реконструктивная хирургия деформаций, дислокаций и колобом век с использованием биоматериалов Аллоплант: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2018; 48 с.).