

ОБЗОРНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

УДК 617-089.844

Э.Р. МУЛДАШЕВ

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа

Технологии «Аллоплант» как инновационная модель регенеративной хирургии

Контактная информация:

Мулдашев Эрнст Рифгатович – доктор медицинских наук, президент Всероссийского центра глазной и пластической хирургии

Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.:** +7 (347) 224-68-01, **e-mail:** centre@alloplant.ru

В работе представлена история создания биоматериалов «Аллоплант», изготавливаемых на базе лаборатории консервации тканей Всероссийского центра глазной и пластической хирургии, а также излагаются принципы трансплантации данных биоматериалов в различных сферах хирургии. Показано, что российская технология «Аллоплант» полностью соответствует самым высоким требованиям регенеративной хирургии, является персонализированной в своей биологической основе и трансляционной в исполнении. Статья будет интересна для хирургов различного профиля, использующих методы трансплантации биоматериалов.

Ключевые слова: регенеративная хирургия, биоматериалы, «Аллоплант».

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-12-16

(Для цитирования: Мулдашев Э.Р. Технологии «Аллоплант» как инновационная модель регенеративной хирургии). Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С.12–16)

E.R. MULDASHEV

Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Russian Federation Health Ministry, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

«Alloplant» technology as the innovational model of regenerative surgery

Contact details:

Muldashev E.R. – D. Sc. (medicine), Professor, President of the Russian Eye and Plastic Surgery Center

Address: 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** +7 (347) 224-68-01, **e-mail:** centre@alloplant.ru

The paper presents the history of Alloplant allografts produced at the laboratory for tissue conservation of the Russian Eye and Plastic Surgery Center. The principles of transplantation in different spheres of surgery are detailed. It is shown that the Russian Alloplant technology fully meets the highest quality requirements of regenerative surgery. It is personalized in its biological basis and translational in performance. The article will be of interest to the surgeons of different branches of medicine who use the methods of allografts transplantation.

Key words: regenerative surgery, biomaterials, alloplant.

(For citation: Muldashev E.R. «Alloplant» technology as the innovational model of regenerative surgery. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 12–16)



Однажды в программе международного конгресса офтальмологов после моего доклада состоялась презентация профессора из Тайваня Р. Тана, который сформулировал оригинальную периодизацию хирургии. В частности, он предложил выделить три этапа в развитии хирургических технологий. Первый этап он назвал «cut-out-surgery» – хирургия по принципу «отрежь и выбрось». На данном этапе развития медицины пораженный орган, как правило, ампутировался. Будучи офтальмологом, он привел в качестве примера операцию энуклеации. Затем появились методы восстановления удаленных частей тела, органов, отдельных анатомических структур с использованием искусственных протезов. В эту группу операций также органично вписываются методы трансплантации синтетических или полимерных материалов, металлоконструкций и т.д. Но третий этап хирургии – это медицина будущего. Она основана на регенерации тканей и даже целых органов. И в заключение, сославшись на наш доклад по технологиям «Аллоплант», коллега-хирург из Юго-Восточной Азии завершил: «Сегодня из России представлен прекрасный опыт разработки, изготовления и трансплантации биоматериалов, которые успешно реализовали регенеративный этап хирургии в клинической практике».

Это выступление, несомненно, было признанием созданной нами технологии, равно как и потоки больных в клинику Центра из 80 стран мира. И в этом контексте уместен краткий исторический экскурс. Клиническая трансплантация биоматериалов, в последующем зарегистрированных под товарной маркой «Аллоплант», начинает свой отсчет с марта 1973 г. Именно тогда мною была сделана первая пересадка биоматериала для хирургической коррекции патологии века. Данной операции предшествовали многочисленные серии экспериментов и морфологических исследований различных соединительнотканых структур, на основе которых и были разработаны первые биоматериалы.

В хронологии «Аллопланта» есть еще ряд знаковых событий. Считаю необходимым назвать следующие:

- при поддержке Минздрава Республики (министр – М.Х. Камалов) создана лаборатория консервации тканей, отделение пластической офтальмохирургии и офтальмоонкологии на базе больницы № 10 (г. Уфа, 1983);

- «Башкирский Республиканский центр пластической офтальмохирургии и офтальмоонкологии» в 1990 г. реорганизован во Всероссийский центр пластической хирургии глаза» и получил статус научного учреждения федерального подчинения;

- совместно с Российским федеральным ядерным центром (г. Саров) разработан и внедрен комплекс лазерного моделирования на производстве биоматериалов «Аллоплант», а также установка селективной радиационной стерилизации (проект реализуется с 1999 г.);

- делегация РАМН подробно знакомится с работами всех структурных подразделений Центра (руководители делегации – академик Ю.М. Лопухин и академик А.П. Нестеров, 2002).

О работе комиссии под председательством Ю.М. Лопухина должен сказать особо. В составе экспертов были академик РАМН А.П. Нестеров, а также специалисты-морфологи. Для всего нашего коллектива состоялся трудный экзамен на профессиональную зрелость. Была изучена работа научных лабораторий, клинических подразделений с

приглашением больных, ранее прооперированных в Центре. Вердикт самых авторитетных коллег превзошел все наши ожидания. В заключительном акте отмечено, что Центр разрабатывает оригинальное направление в хирургии с использованием биоматериалов, клинические результаты получили самую высокую оценку. При этом целый ряд операций были отнесены к категории уникальных. Воистину, есть в России ученые, радеющие за судьбы отечественной медицинской науки и практики! Воздав должное коллегам, отстоявшим отечественные приоритеты в разработке биоматериалов для хирургии, переходим на академический стиль и попытаемся ответить на простые и в то же время исключительно важные для нас самих вопросы:

- Что такое «Аллоплант»?

- Каковы сферы его клинической реализации?

- В какую из доктрин современной медицины вписывается технология «Аллоплант»?

Последовательно ответим на поставленные вопросы. На вопрос – что такое технология «Аллоплант» – можно ответить кратко. Это технология здравоохранения, в основе которой лежит трансплантация ацеллюлярных биоматериалов с заданными биопластическими и механическими свойствами, а также гистохимическим составом. Именно с этих позиций нами проведен анализ представляемых биорезорбируемых материалов в специальной статье в журнале «Практическая медицина» «Регенеративная хирургия век с использованием биоматериалов «Аллоплант» как технология здравоохранения», Мулдашев Э.Р. с соавт. [1].

На примере хирургических операций по восстановлению структур мягкого остова лица с использованием биоматериалов «Аллоплант» мы пришли к следующему заключению: технологии регенеративной хирургии с использованием биоматериалов «Аллоплант» отвечают всем медицинским, социальным и экономическим требованиям, предусмотренным в критериях оценки технологий здравоохранения, и по всем рассмотренным позициям имеют целый ряд преимуществ перед аналогами.

В формате настоящей статьи необходимо привести полную номенклатуру зарегистрированных биоматериалов (ТУ 9396-001-04537642-2011 Аллотрансплантаты для хирургии «Аллоплант»®). Кроме того, с учетом практической направленности настоящего журнала следует отметить, что они производятся на базе лаборатории консервации тканей нашего Центра и разрешены к применению на территории Российской Федерации (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/12012 от 3.02.2015 г.).

Разработанные и изготавливаемые виды биоматериалов «Аллоплант»:

- биоматериалы «Аллоплант» для офтальмохирургии;

- биоматериалы «Аллоплант» для челюстно-лицевой хирургии и стоматологии;

- биоматериалы «Аллоплант» для общей и пластической хирургии;

- биоматериалы «Аллоплант» для проктологии и гинекологии;

- биоматериалы «Аллоплант» для нейрохирургии и сердечно-сосудистой хирургии;

- биоматериалы «Аллоплант» для акупунктурного введения.

Полный перечень зарегистрированных и производимых биоматериалов подготовлен руководителем лаборатории консервации тканей доктором биологических наук профессором О.Р. Шангиной и



приводится на последующих страницах настоящего номера журнала. Автором совместно со своими сотрудниками представлены также обзорные статьи по различным аспектам деятельности тканевых банков и лабораторий консервации тканей, которые нашли отражение в данном фолианте.

Представляя перечень биоматериалов «Аллоплант», мы сразу отвечаем на вопрос о сферах их клинической реализации. Обращаю внимание читателей на то, что в настоящем номере журнала представлены статьи с описанием хирургических особенностей трансплантации самых различных видов биоматериалов.

Необходимо отметить, что технология «Аллоплант» – это многозвеньевой процесс, складывающийся из следующих этапов:

1. Заготовка донорских тканей и их экспертиза.
2. Механическая и физико-химическая обработка тканей.
3. Лазерное моделирование тканей с формированием биоматериала.
4. Селективная радиационная стерилизация в режимах и дозах с учетом фиброархитектоники и гистохимического состава морфологических структур.
5. Высокотехнологичная трансплантационная операция с использованием микрохирургического и эндоскопического оборудования.

6. Реабилитационный курс с использованием методов нейрофизиологической и психологической коррекции.

Первые четыре позиции можно объединить под общим названием – изготовление биоматериала. Вся технология укладывается в три этапа: изготовление биоматериала – трансплантационная операция – реабилитационный курс. Сразу отметим, каждый их этапов складывается из целого ряда звеньев и, по сути, является самостоятельным комплексом. Именно поэтому на базе Центра организованы курсы по освоению этапов отдельных трансплантационных операций и реабилитационного курса в зависимости от вида патологии и индивидуальных особенностей пациента.

Исключительно важен и тот факт, что ни один из этапов технологии «Аллоплант» нельзя исключить. Весь комплекс работает как единая система, и каждое звено должно быть персонализировано и реализовано в полном объеме.

Итак, с точки зрения клинической практики, «Аллоплант» – это технология здравоохранения, включающая использование аллогенных биоматериалов, хирургическую трансплантационную операцию и реабилитационный комплекс мероприятий и процедур.

Сам биоматериал «Аллоплант» представляет собой ацеллюлярный тканевой матрикс с определенными фиброархитектоникой, механическими свойствами и гистохимическим составом, подвергнутый лучевой стерилизации и лазерному моделированию. Для каждого вида операций подбирается специальный биоматериал (а чаще биоматериалы), отвечающий требованиям данного хирургического вмешательства. Изготавливая различные виды биоматериалов, удается стимулировать регенерацию различных видов тканей и анатомических структур: кожных покровов и слизистых оболочек, периферических сосудов и нервов, скелетной мускулатуры, компонентов мягкого остова и костного скелета. В настоящем издании представлены статьи сотрудников Центра, в которых на экспериментальных

моделях и в клинической практике показаны эти возможности биоматериалов (д.м.н. Г.Г. Корнилова, д.м.н. А.Б. Нураева, д.б.н. Л.А. Мусина, д.б.н. А.И. Лебедева, к.м.н. Л.Ф. Галимова и других авторов).

И, наконец, третий вопрос касается концептуальной модели технологии «Аллоплант» и ее места в парадигме современной медицины. Здесь мы попытаемся экстраполировать представляемую технологию в рамки следующих трендов медицины:

- Регенеративной хирургии;
- Медицины 4Р;
- Трансляционной медицины.

Прежде всего, рассмотрим, какое место в регенеративной хирургии занимают биоматериалы «Аллоплант». Накопленный нами экспериментальный и клинический материалы, а также протокольные исследования, выполняемые при регистрации каждого вида аллогенного трансплантата в базовых институтах соответствующего профиля, показывают, что они являются адекватным субстратом для регенерации различных тканей и анатомических структур. Выступая в качестве аттрактантов прогениторных клеток, биоматериалы, их фиброархитектоника и гистохимический состав выполняют формообразующую роль в процессе репарации. При этом они стимулируют пролиферацию определенных типов клеточных дифферонов.

В итоге, разработанные нами трансплантаты позволяют моделировать процессы репаративной регенерации при самой разнообразной патологии: поражениях опорно-двигательного аппарата, в том числе при хронических дегенеративных процессах позвоночного столба и крупных суставов, дистрофических и сосудистых заболеваниях внутренних органов, хронических облитерирующих явлениях в магистральных сосудах и терминальном пучке, нейродегенеративных заболеваниях, пороках развития. Уместно отметить, что в этой орбите успешно реализуются технологии системного действия биоматериалов. Создан самостоятельный отдел регенеративной ортопедии (руководитель У.К. Мусин). Абсолютно новые перспективы были открыты при разработке методов акупунктурного введения диспергированных форм биоматериалов (руководитель отдела регенеративной терапии Р.Ф. Галияхметов). Мы также располагаем опытом использования биоматериалов при ургентной патологии, в том числе в очагах массового поражения, при локальных военных конфликтах (землетрясение в Армении (г. Спитак, 1988), железнодорожная катастрофа в Башкирии (г. Улу-Теляк, 1989)).

Примечательно, что отдельные работы выполнялись в порядке комплексирования с отраслевыми научно-исследовательскими институтами, вузами и крупными медицинскими центрами нашей страны (Уфа, Москва, Астрахань, Тюмень, Санкт-Петербург и др.) и ряда зарубежных стран (Китай, Германия, США, Сербия, Чехия, Словакия и др.). Для заинтересованного читателя нами изданы специальные монографии: «Регенеративная медицина. Биоматериалы «Аллоплант» в офтальмохирургии» (под ред. Э.Р. Мулдашева, 2014) [2], «Морфологические аспекты регенеративной хирургии» (Муслимов С.А., 2000), где подробно рассмотрены структура и свойства данных биоматериалов [3].

Итак, трансплантаты «Аллоплант» составляют основу инновационной технологии реализуемой на платформе регенеративной хирургии. Не менее актуальный вопрос: насколько российская техноло-



гия соответствует концепции Медицины 4P, зародившейся, как известно, в США [4]. Данный вектор медицины полностью ориентирован на индивидуальное для каждого пациента секвенирование генома, и потому персонализация терапевтического и рекреационного курса составляет основу рассматриваемой доктрины. В своих работах мы уже обращались к данной тематике. В одной из наших публикаций предпринята попытка провести анализ технологий «Аллоплант» через призму концепции Медицины 4P на примере реконструктивной краниофациальной хирургии [5].

В контексте настоящей статьи вопрос должен быть рассмотрен несколько шире: могут ли биоматериалы как изделия медицинского назначения быть вписаны в формат Медицины 4P? Как разрешить дилемму между стандартом и индивидуальным подходом в трансплантологии и регенеративной хирургии? Для нас ответ очевиден. Прежде всего, применение «Аллопланта» строго персонафицировано. Как же это достигается при высокой степени стандартизации производства, по структуре, фиброархитектонике, морфометрическим параметрам и целому комплексу механических свойств? Прежде всего, хирургу предоставляется выбор из широкого спектра биоматериалов. Но если в номенклатуре изготавливаемых биоматериалов нет аллотрансплантата, отвечающего требованиям конкретной операции, клиника заказывает в лаборатории консервации тканей биоматериал «Аллоплант» индивидуально для пациента. Следует также учитывать, что биоматериалы во многих случаях используются в сочетании, как комбинация нескольких видов. И это обычная практика для нашей клиники, а также медицинских центров, имеющих опыт работы с биоматериалами «Аллоплант». Подобная комплексная трансплантация уже открыла неограниченные возможности персонафицированного выполнения самых различных операций. При этом не требуется проведение дорогостоящих генетических и иммунологических исследований, если это не продиктовано специальными показаниями. Физико-химическая обработка по технологии «Аллоплант» предполагает мембранолиз и экстракцию клеточных компонентов донорских тканей, что сводит до минимума иммунную реакцию на аллогенный материал даже при комбинированном применении.

Как в условиях реальной клинической практики обеспечить соблюдение индивидуальных критериев при выполнении трансплантационных операций? Здесь необходимо учитывать объем, параметры и характер восстановительной операции, включая 3D моделирование области трансплантации, характер замещаемых биоматериалами анатомических структур, вариантную анатомию и локальные антропометрические особенности. Другими словами – трансплантация биоматериалов сочетает в себе, с одной стороны, высокий уровень стандартизации, а с другой – индивидуальный подход к каждому пациенту.

Гарантией предсказуемости результатов операций при трансплантации биоматериалов является знание закономерностей заместительной регенерации каждого его вида с формированием определенного типа регенерата [2, 6]. Выбирая отдельный трансплантат, хирург должен руководствоваться опытом экспериментальной и клинической трансплантации аллостатических биоматериалов и помнить об их формообразующей роли.

Важнейшим элементом Медицины 4P является участие пациента в лечебном курсе. Нашему

коллективу в этом звене удалось добиться значительных результатов. Специально созданный научно-лечебный отдел нейрофизиологической и психологической реабилитации обеспечивает пациента индивидуально подобранными упражнениями для самореабилитации не только в клинике, но и после выписки.

Трудами сотрудников данного отдела (руководитель к.б.н. А.Р. Шарипов) сформулирована концепция межуровневых взаимоотношений при трансплантационных вмешательствах с участием всех интегративных систем организма. В этой работе мы опираемся на труды наших предшественников. Известно, что впервые в трудах академика В.П. Филатова была обоснована рабочая гипотеза о системном действии аллотрансплантатов на всех уровнях организма. Убедительные данные о мобилизации структур ЦНС при введении биоматериалов на фоне экстремальных нагрузок в эксперименте получены в отделе морфологии нашего Центра [7, 8, 9, 10] (руководитель отдела д.м.н. С.А. Муслимов). Эти данные раскрывают новые механизмы межуровневых корреляций при введении биоматериалов и позволяют рассматривать данную технологию в орбите Медицины 4P. В этой связи уместно также отметить, что на этапе реабилитации пациентов исключительно важен мониторинг целого ряда нейрофизиологических показателей, в том числе зрительных функций. И потому в настоящем издании представлены статьи сотрудников лаборатории нейрофизиологии (Д.И. Кошелев, А.А. Ивлева и др.)

Не менее интересным представляется анализ технологий трансплантации биоматериалов в зеркале Трансляционной медицины (ТМ), концепция которой была сформулирована в США в начале XXI в. с целью преодолеть разрыв между фундаментальной наукой и ее реализацией в клинической практике. ТМ первоначально опиралась исключительно на результаты глобального проекта «Геном человека», методы геномной диагностики и терапии, технологии персонафицированной медицины.

Однако в определении самой доктрины ТМ явно усматривается системный подход, не замыкающийся в рамках исключительно генетических исследований. Фонд ЦСР на основе анализа современных трендов дает следующее определение: «Трансляционная медицина – междисциплинарная область знаний, определяющая оптимальные механизмы внедрения в клиническую практику наиболее значительных достижений фундаментальной науки для быстрого разрешения актуальных проблем клинической и профилактической медицины». Подобная формулировка ТМ, несомненно, открывает перспективы для разработки и широкого внедрения трансплантационных продуктов не только клеточного, но и тканевого, суборганного и органного уровня.

Аспекты ТМ и их преломление в клинической практике рассмотрим на примере биоматериалов «Аллоплант», которые создавались в рамках междисциплинарного проекта с участием не только нашего учреждения, но и целого ряда соисполнителей. В частности, значительный вклад был внесен специалистами Российского федерального ядерного центра (г. Саров, 1999–2005). В рамках совместной научной программы были созданы установка селективной радиационной стерилизации, а также комплексы лазерного моделирования биоматериалов, что позволило провести фундаментальные исследования по устойчивости фиброархитектони-

ки биоматериалов к воздействию радиационного и лазерного излучения. В настоящее время комплекс лазерного моделирования и установка лучевой стерилизации внедрены в лабораторный цикл изготовления биоматериалов «Аллоплант». Заинтересованного читателя адресуем к докторской диссертации руководителя лаборатории консервации тканей «Аллоплант» профессора О.Р. Шангиной. [11].

Это убедительный пример успешной трансляции результатов фундаментальных исследований с последующим созданием медико-биологических технологий и внедрения их в медицинскую практику. Сам проект реализуется как междисциплинарный с широким спектром горизонтальных связей. Комплексирование с отраслевыми и академическими НИИ, вузами различной профилизации позволило нам в сжатые сроки внедрить разработанные инновационные материалы практически во все сферы хирургии. Все изложенное позволяет отнести создание и клиническое внедрение биоматериалов в орбиту Трансляционной медицины.

Есть еще один исключительно важный аспект – ТМ являет собой комплексную систему не только научно-исследовательских и клинично-технологических мероприятий, она также охватывает целый ряд социальных и биоэтических задач. Масштабирование методов трансплантации аллогенных биоматериалов напрямую зависит от решения проблем на законодательном уровне, нормативно-правового регулирования донорской службы федеральными органами исполнительной власти.

В настоящее время наша страна располагает самими высокими технологиями в области разработки и внедрения биоматериалов для регенеративной хирургии. Представляемый тканевой банк «Алло-

плант» с лабораторией консервации тканей в кооперации с другими профильными центрами России могут не только обеспечить полное импортозамещение в исключительно важной медико-социальной сфере, но и вывести отечественную службу трансплантации тканей и регенеративную хирургию на лидирующие позиции.

Мулдашев Э.Р. – ORCID ID: 0000-0003-3834-8427

ЛИТЕРАТУРА

1. Мулдашев Э.Р. Регенеративная хирургия век с использованием биоматериалов Аллоплант как технология здравоохранения / Э.Р. Мулдашев, В.У. Галимова, А.Б. Нураева // Практическая медицина. – 2016. – № 6 (98). – С. 93–96.
2. Регенеративная медицина. Биоматериалы «Аллоплант» в офтальмохирургии / под ред. Э.Р. Мулдашева с соавт. – Уфа, 2014. – 432 с.
3. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. – Уфа: издательство «Башкортостан», 2000. – С. 166.
4. From systems biology to P4 medicine (predictive, personalized, preventive, participatory) / L. Hood // Yu.A. Ovchinnikov bulletin of biotechnology and physical and chemical biology. – Vol. 6, № 2. – 2010. – P. 58–62.
5. Перспективы реализации концепции P4 в краниофациальной хирургии / Э.Р. Мулдашев, Р.Т. Нигматуллин, А.Б. Нураева и др. // Вестник ОГУ. – 2012. – № 12. – С. 136–139.
6. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов «Аллоплант» для пластической хирургии лица: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – СПб, 1995. – 40 с.
7. Филатов В.П. Избранные труды в четырех томах. – Киев: издательство АН Украинской ССР, 1961. – Т. 1. – 468 с.
8. Филатов В.П. Избранные труды в четырех томах. – Киев: издательство АН Украинской ССР, 1961. – Т. 2. – 448 с.
9. Филатов В.П. Избранные труды в четырех томах. – Киев: издательство АН Украинской ССР, 1961. – Т. 3. – 372 с.
10. Филатов В.П. Избранные труды в четырех томах. – Киев: издательство АН Украинской ССР, 1961. – Т. 4. – 432 с.
11. Шангина О.Р. Морфологические основы радиационной устойчивости соединительнотканых трансплантатов: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. – Саранск, 2007. – 43 с.