

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический рецензируемый  
медицинский журнал для последипломного образования

# ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



# PRACTICAL MEDICINE

Scientific-practical reviewed medical journal  
for post-graduate education

WWW.PMARCHIVE.RU

WWW.MFVT.RU

16+

Том 17, №1. 2019

Том 17, №1. 2019  
Сквозной номер выпуска – 122  
Издается с 2003 г.

Vol. 17, no. 1. 2019  
Continuous issue – 122  
Published since 2003

## «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



## «PRACTICAL MEDICINE»

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED  
MEDICAL JOURNAL  
FOR POST-GRADUATE EDUCATION

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1

Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

За 2017 год импакт-фактор журнала «Практическая медицина» – 0,467.

В рейтинге Science Index по тематике «Медицина и здравоохранение» – 37 место.

### Учредители:

- Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ  
420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 36  
e-mail: ksma.rf@tatar.ru
- Медицинский издательский дом ООО «Практика»  
420012, RT, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
офис 219 «Д», а/я 142  
e-mail: dir@mfvf.ru, www.mfvf.ru

### Издатель:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»  
e-mail: dir@mfvf.ru, www.mfvf.ru

### Адрес редакции и издателя:

420012, RT, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
офис 219 «Д», а/я 142  
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)  
e-mail: dir@mfvf.ru, www.parchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-37467 от 11.09.2009 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)  
ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

### **ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:**

В каталоге «Пресса России»  
Агентства «Книга-Сервис» **37140**

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,  
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14  
Подписано в печать: 25.12.2018  
Дата выхода: 17.01.2019  
Тираж 3 000 экз.



The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences

In 2017 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0.467.

The Journal ranks 37 in «Medicine and Healthcare» section of Science Index.

### Founders:

- Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia  
36 Butlerov Str., Kazan, 420012  
e-mail: ksma.rf@tatar.ru
- LLC «Praktika»  
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
e-mail: dir@mfvf.ru, www.mfvf.ru

### Publisher:

Medical publishing house LLC «Praktika»  
e-mail: dir@mfvf.ru, www.mfvf.ru

### Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
tel. (843) 267-60-96  
e-mail: dir@mfvf.ru, www.parchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription. All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)  
ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ № ФС77-37467 11.09.2009 г. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

### **SUBSCRIPTION INDEX:**

**37140** in the catalogue "Pressa Rossii"  
of Kniga-Service Agency

Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation  
Passed for printing: 25 December 2018  
Date of issue: 17 January 2019  
Number of copies: 3000

**Редакционная коллегия**

**Мальцев Станислав Викторович** — главный редактор, заслуженный деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, профессор кафедры педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, malta@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6203-2134 (Казань, Россия)

**Мансурова Гюзель Шамилевна** — отв. секретарь, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины, Казанский федеральный университет, кандидат медицинских наук, gsm98@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3780-5243 (Казань, Россия)

**Абдулхаков Рустам Аббасович** — профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

**Визель Александр Андреевич** — заслуженный врач РТ, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276 (Казань, Россия)

**Красильников Дмитрий Михайлович** — заведующий кафедрой хирургических болезней № 1 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-6110-3028 (Казань, Россия)

**Мальцева Лариса Ивановна** — профессор кафедры акушерства и гинекологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, ORCID ID: 0000-0003-0999-4374 (Казань, Россия)

**Менделевич Владимир Давыдович** — заведующий кафедрой медицинской и общей психологии с курсом педагогики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-8489-3130 (Казань, Россия)

**Ослопов Владимир Николаевич** — профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-2901-0694 (Казань, Россия)

**Поздеева Надежда Александровна** — заместитель директора по научной работе, Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID 0000-0003-3637-3645 (Чебоксары, Россия)

**Поздняк Александр Олегович** — декан терапевтического факультета, заведующий кафедрой терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

**Хабиров Фарит Ахатович** — заведующий кафедрой неврологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-2572-6970 (Казань, Россия)

**Редакционный совет**

**Аминов Рустам Ирекович** — старший научный сотрудник, Датский технический университет, PhD (медицина) (Копенгаген, Дания)

**Анисимов Андрей Юрьевич** — заведующий кафедрой скорой медицинской помощи, Казанская государственная медицинская академия - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

**Ахтямов Ильдар Фуатович** — заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

**Балыкова Лариса Александровна** — директор медицинского института, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, заведующая кафедрой педиатрии, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-2290-0013 (Саранск, Россия)

**Берестень Наталья Федоровна** — профессор кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

**Болотова Нина Викторовна** — заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-8148-526X (Саратов, Россия)

**Бохан Николай Александрович** — директор НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, академик РАН, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии, наркологии с курсом медицинской психологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Томск, Россия)

**Бредберг Андерс** — доцент, Лундский университет, Университетская клиника Мальме (UMAS), отдел медицинской микробиологии, PhD, D. Sc (медицина) (Мальме, Швеция)

**Гаджиев Кямал Мудафа оглы** — профессор кафедры детских болезней №2, Азербайджанский медицинский университет, доктор медицинских наук, профессор (Баку, Азербайджан)

**Галеев Ренат Харисович** — заведующий кафедрой урологии и нефрологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

**Галявич Альберт Сарварович** — заведующий кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, академик АН РТ, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

**Герасимова Людмила Ивановна** — заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-3976-0934 (Чебоксары, Россия)

**Глыбочко Петр Витальевич** — академик РАН, ректор ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

**Горбунов Юрий Викторович** — проректор по последипломному и дополнительному образованию, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Ижевск, Россия)

**Дворянский Сергей Афанасьевич** — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-5632-0447 (Киров, Россия)

**Делягин Василий Михайлович** — заведующий отделом клинической физиологии, заведующий отделением функциональной диагностики, ФГБУ «Научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

**Жестков Александр Викторович** — заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Заслуженный деятель науки Самарской области, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-9968-7719 (Самара, Россия)



- Заид Афави** — доктор медицины, Тель-Авивский университет, профессор (Тель-Авив, Израиль)
- Карпищенко Сергей Анатольевич** — заведующий кафедрой оториноларингологии с клиникой, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)
- Кожакматова Гулия Сатындыевна** — заведующая кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии, Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, доктор медицинских наук, профессор (Бишкек, Киргизия)
- Котельников Геннадий Петрович** — академик РАН, ректор ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)
- Красножен Владимир Николаевич** — заведующий кафедрой оториноларингологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1564-7726 (Казань, Россия)
- Крюков Николай Николаевич** — заведующий кафедрой внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Самара, Россия)
- Купаев Виталий Иванович** — заведующий кафедрой семейной медицины ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-2639-0003 (Самара, Россия)
- Лифшиц Карлос** — доктор медицины, консультант отделения гастроэнтерологии Буэнос Айрес, Госпиталь Италиано (Аргентина), Бэйлорский медицинский колледж (США)
- Мадянов Игорь Вячеславович** — заведующий отделением эндокринологии БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, профессор кафедры терапии и семейной медицины ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-8750-2799 (Чебоксары, Россия)
- Майданик Виталий Григорьевич** — заведующий кафедрой педиатрии №4 Национальный медицинский университет им. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор (Киев, Украина)
- Макацария Александр Давидович** — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)
- Малков Игорь Сергеевич** — декан хирургического факультета, заведующий кафедрой хирургии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
- Мартусевич Наталья Альбертовна** — доцент кафедры кардиологии и внутренних болезней Белорусского государственного медицинского университета, кандидат медицинских наук, ORCID ID: 0000-0002-8222-4344 (Минск, Беларусь)
- Михайлов Марс Константинович** — заведующий кафедрой лучевой диагностики, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заслуженный деятель наук РФ и РТ, академик АН РТ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-8431-7296 (Казань, Россия)
- Мулдашев Эрнст Рифатович** — президент ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-3834-8427 (Уфа, Россия)
- Наврзуов Саримбек Наврзуович** — директор Республиканского онкологического научного центра Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, доктор медицинских наук, профессор (Ташкент, Республика Узбекистан)
- Насыров Вадим Алиярович** — заведующий кафедрой оториноларингологии, Киргизская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, доктор медицинских наук, профессор (Бишкек, Киргизская Республика)
- Прусаков Владимир Федорович** — заведующий кафедрой детской неврологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
- Рачкаускас Геннадий Стасисович** — главный врач ГУ «Луганская республиканская клиническая психоневрологическая больница», профессор кафедры дерматовенерологии, психиатрии и наркологии, доктор медицинских наук, профессор (Луганск, ЛНР)
- Ревенко Нелли Ефимовна** — директор Департамента педиатрии, Кишиневский университет медицины и фармации имени Н. Тестемицану, доктор медицинских наук, профессор (Кишинев, Республика Молдова)
- Сафина Асия Ильдусовна** — заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
- Скрипченко Наталья Викторовна** — заместитель директора по научной работе, ФГУ НИИ детских инфекций ФМБА, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0001-8927-3176 (Санкт-Петербург, Россия)
- Соломатин Игорь Ильич** — профессор офтальмологии, Латвийский государственный университет, директор Рижского Глазного центра, доктор медицинских наук, профессор (Рига, Латвия)
- Тимербулатов Виль Мамилович** — заведующий кафедрой хирургии с курсами эндоскопии ИПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, член – корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0003-1696-3146 (Уфа, Россия)
- Фазылов Вильдан Хайруллаевич** — профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
- Фассахов Рустэм Салахович** — профессор кафедры фундаментальных основ клинической медицины Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
- Хасанов Рустем Шамильевич** — директор, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины, директор Приволжского филиала Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
- Цибулькин Анатолий Павлович** — профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)
- Шарабрин Евгений Георгиевич** — профессор кафедры лучевой диагностики факультета дополнительного медицинского образования, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-9465-8158 (Нижний Новгород, Россия)

#### Научный редактор номера

**Нигматуллин Рафик Талгатович** - заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор кафедры анатомии человека им. проф. С.З. Лукманова ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Уфа, Россия)

### Editorial Board

**Stanislav V. Maltsev** — editor-in-chief, Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor, malte@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-6203-2134 (Kazan, Russia)

**Gyuzel Sh. Mansurova** — editorial secretary, Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Simulation Medicine of Kazan Federal University, PhD, gsm98@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-3780-5243 (Kazan, Russia)

**Rustam A. Abdulkhakov** — Professor of the Department of Hospital Therapy with a course in Endocrinology of Kazan State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)

**Aleksandr A. Vizel'** — Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276 (Kazan, Russia)

**Dmitriy M. Krasilnikov** — Head of the Department of Surgical Diseases No. 1 of Kazan State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0001-6110-3028 (Kazan, Russia)

**Larisa I. Maltseva** — Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Kazan State Medical Academy, honored worker of science of the Republic of Tatarstan, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0003-0999-4374 (Kazan, Russia)

**Vladimir D. Mendelevich** — Head of the Department of Medical and General Psychology with a course in Pedagogy of Kazan State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0001-8489-3130 (Kazan, Russia)

**Vladimir N. Oslopov** — Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of Kazan State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0003-2901-0694 (Kazan, Russia)

**Nadezhda A. Pozdeeva** — Deputy Director on Scientific work of Cheboksary branch of S.Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0003-3637-3645 (Cheboksary, Russia)

**Aleksandr O. Pozdnyak** — Dean of Therapeutic Faculty, Head of the Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine of KSMA – Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)

**Farit A. Khabirov** — Head of the Department of Neurology and Manual Therapy of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-2572-6970 (Kazan, Russia)

### Editorial Council

**Rustam I. Aminov** — Senior Researcher at Technical University of Denmark, PhD (Copenhagen, Denmark)

**Andrey Yu. Anisimov** — Head of the Department of Emergency Medical Care of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)

**Ildar F. Akhtyamov** — Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme Conditions, Kazan State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)

**Larisa A. Balykova** — Director of medical Institute of the National Research State University of Mordovia named after N.P. Ogarev, Head of the Department of Pediatrics, correspondent member of Russian Academy of Sciences, D. Sc. (medicine), ORCID ID: 0000-0002-2290-0013 (Saransk, Russia)

**Natalya F. Beresten'** — Professor of the Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics of the Russian Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Moscow, Russia)

**Nina V. Bolotova** — Head of the Department of Propedeutics of Children's Diseases, Children's Endocrinology and Diabetology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-8148-526X (Saratov, Russia)

**Nikolay A. Bokhan** — Director of Scientific-Research Institute for Mental Health, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, RAS academician, Head of the Department of Psychiatric, Psychotherapy, Narcology with a course in Medical Psychology of Siberian State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor (Tomsk, Russia)

**Bredberg Anders** — Associate Professor, Lund University, Malmö University Clinic (UMAS), Department of medical Microbiology, doctor of medicine (Malmö, Sweden)

**Gadzhiev Kyamal Mudafa ogly** — Professor of the Department of Children's Diseases No. 2 of Azerbaijani Medical University, D. Sc. (medicine), Professor (Baku, Azerbaijan)

**Renat Kh. Galeev** — Head of the Department of Urology and Nephrology of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)

**Albert S. Galyavich** — Head of the Department of Faculty Therapy and Cardiology of Kazan State Medical University, academician of Tatarstan Academy of Sciences, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)

**Luydmila I. Gerasimova** — Head of the Department of Public Health and Healthcare of the Institute for Advanced Doctor's Qualification of Chuvash Republic Ministry of Healthcare, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID 0000-0002-3976-0934 (Cheboksary, Russia)

**Petr V. Glybochko** — Rector of the 1st Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Academician of the Russian Academy of Sciences, D. Sc. (medicine), Professor (Moscow, Russia)

**Yuriy V. Gorbunov** — Vice Rector on Post-diploma and Additional Education, Head of the Department of Faculty Therapy of Izhevsk State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Izhevsk, Russia)

**Sergey A. Dvoryanskiy** — Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Kirov State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-5632-0447 (Kirov, Russia)

**Vasily M. Delyagin** — Head of the Department of Clinical Physiology, Head of the Department of Functional Diagnostics of Federal Scientific-Clinical Center of Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, D. Sc. (medicine), Professor (Moscow, Russia)

**Aleksandr V. Zhestkov** — Head of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology Samara State Medical University, Honored Researcher of the Samara oblast, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0001-9968-7719 (Samara, Russia)

**Zaid Afawi** — Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)

**Sergey A. Karpishchenko** — Head of the Department of Otolaryngology with Clinics of the 1st Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, D. Sc. (medicine), Professor (Saint Petersburg)

**Guliy S. Kozhakmatova** — Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, D. Sc. (medicine), Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)

**Gennadiy P. Kotelnikov** — Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector of Samara State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor (Samara, Russia)

**Vladimir N. Krasnozhen** — Head of the Department of Otolaryngology of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1564-7726 (Kazan, Russia)



- Nikolay N. Krutykov** — Head of the Department of Internal Diseases of Samara State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor (Samara, Russia)
- Vitaliy I. Kupayev** — Head of the Department of Family Medicine of Samara State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0003-2639-0003 (Samara, Russia)
- Carlos Lifschitz** — Doctor of Medicine, consultant of the Gastroenterology Department, Buenos Aires, Italiano Hospital, Baylor College of Medicine (USA)
- Igor V. Madyanov** — Head, Professor of the Department of Therapy and Family Medicine of the Institute for Advanced Doctors' Qualification, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID:0000-0001-8750-2799 (Cheboksary, Russia)
- Vitaliy G. Maydannik** — Head of the Department of Pediatrics No.4 of the National Medical University named after Bogomolets, D. Sc. (medicine), Professor (Kiev, Ukraine)
- Aleksandr D. Makatsaria** — Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of Medical-Prevention Faculty of the 1st Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, D. Sc. (medicine), Professor (Moscow, Russia)
- Igor S. Malkov** — Dean of Surgery Department, Head of the Department of Surgery of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)
- Natalya A. Martusevich** — Associate Professor of the Department of Cardiology and Internal Diseases of Belarus State Medical University, Deputy Head of the Department on Medical work, Candidate of Medical Sciences, ORCID ID: 0000-0002-8222-4344 (Minsk, Belarus)
- Mars K. Mikhailov** — Head of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy, academician of Tatarstan Academy of Sciences, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-8431-7296 (Kazan, Russia)
- Ernst R. Muldashev** — President of the All-Russia Center for Eye and Plastic Surgery, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0003-3834-8427 (Yfa, Russia)
- Sarimbek N. Navruzov** — Director of Uzbekistan Republic Oncology Center, D. Sc. (medicine), Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)
- Vadim A. Nasyrov** — Head of the Department of Otolaryngology of Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbayev, D. Sc. (medicine), Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)
- Vladimir F. Prusakov** — Head of the Department of Children's Neurology of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)
- Gennadiy S. Rachkauskas** — Chief Doctor of Lugansk Republic Clinical Psychoneurologic Hospital, Professor of the Department of Dermatovenereology, Psychiatrics and Narcology, D. Sc. (medicine), Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)
- Nelly E. Revenko** — Director of the Department of Pediatrics of Kishinev University for Medicine and Pharmacy named after N. Testemitsianu, D. Sc. (medicine), Professor (Kishinev, Republic of Moldova)
- Asiya I. Safina** — Head of the Department of Pediatrics and Neonatology of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)
- Natalya V. Skripchenko** — Deputy Director on Scientific work of Federal State Establishment «Scientific-research Institute of Children's Infections» of Federal Medical-Biological Agency, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID 0000-0001-8927-3176 (Saint Petersburg, Russia)
- Igor Solomatn** — Professor of Ophthalmology of the University of Latvia, Director of Riga Eye Center, D. Sc. (medicine), Professor (Riga, Latvia)
- Vil' M. Timerbulatov** — Head of the Department of Surgery with courses of Endoscopy, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0003-1696-3146 (Ufa, Russia)
- Vil'dan Kh. Fazylov** — Head of the Department of Infectious Diseases of Kazan State Medical University, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)
- Rustem S. Fassakhov** — Director of Kazan Scientific-Research Institute for Epidemiology and Microbiology, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)
- Rustem Sh. Khasanov** — Professor of the Department of Fundamentals of Clinical Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga) Federal University, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)
- Anatoliy P. Tsibul'kin** — Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics of Kazan State Medical Academy, D. Sc. (medicine), Professor (Kazan, Russia)
- Evgeniy G. Sharabrin** — D. Sc. (medicine), Professor, ORCID ID:0000-0002-9465-8158 (Nizhny Novgorod, Russia)

#### Scientific editor of the issue

**Rafik T. Nigmatullin** — Deputy Director General on Science of FSBI "Russia Eye and Plastic Surgery Center" MOH RF, D. Sc. (medicine), Professor of the Department of Human Anatomy named after Professor S.Z. Lukmanov of FSBEI Bashkir State Medical University MOH RF, (Ufa, Russia)

**«ПРАКТИЧЕСКАЯ  
МЕДИЦИНА»**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

**«PRACTICAL  
MEDICINE»**

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED  
MEDICAL JOURNAL  
FOR POST-GRADUATE EDUCATION

**Научно-практический журнал «Практическая медицина»**

Принимает на рассмотрение не опубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствуют отраслям науки и группам специальностей научных работников, согласно Номенклатуре специальностей научных работников: 14.01.00 Клиническая медицина

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

Статьи в данный номер поступили на рассмотрение в Редакцию и прошли рецензирование в 2018 г. Номер подготовлен и подписан в печать 25.12.2018.

**Scientific-practical Journal «Practical Medicine»**

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The titles and content of the Journal rubrics corresponds to the branches of science and groups of researchers' majors, according to the Nomenclature of scientific researchers' majors: 14.01.00 Clinical Medicine.

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation. All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

Articles in this issue were submitted to the Editorial Board and reviewed in 2018. The issue is prepared and signed for publication on 25.12.2018.



**Очередной выпуск журнала «Практическая медицина» посвящается  
предстоящему 30-летнему юбилею ФГБУ «Всероссийский центр глазной  
и пластической хирургии» Минздрава России.**

## СОДЕРЖАНИЕ

Обращение президента ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, профессора Э.Р. Мулдашева к участникам и гостям Всероссийской научно-практической конференции «Регенеративная хирургия. Достижения и перспективы» .....	11
---	----

### ОБЗОРНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ СТАТЬИ

<b>Э.Р. МУЛДАШЕВ</b> Технологии «Аллоплант» как инновационная модель регенеративной хирургии .....	12
<b>О.Р. ШАНГИНА, Р.А. ХАСАНОВ</b> Роль многопрофильного тканевого банка в разработке и клинической реализации технологий регенеративной хирургии.....	17
<b>О.Р. ШАНГИНА, Л.А. БУЛГАКОВА</b> Структурные особенности лиофилизированных тканей и возможности их клинического применения .....	20
<b>О.Р. ШАНГИНА, Р.Д. ГАЙНУТДИНОВА</b> Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями .....	24
<b>Э.Р. ГИЗАТУЛЛИНА</b> Морфологические и клинические аспекты регенеративной стоматологии .....	28

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### Регенеративная офтальмохирургия

<b>Г.Г. КОРНИЛАЕВА, И.З. ГАФАРОВ, О.И. КАРУШИН, М.П. КОРНИЛАЕВА</b> Хирургическое лечение неврита зрительного нерва с применением биоматериалов «Аллоплант» .....	34
<b>А.Б. НУРАЕВА, В.У. ГАЛИМОВА</b> Результаты реконструктивных операций при рубцовой деформации и дистопии внутреннего угла глазной щели .....	39
<b>Л.Ф. ГАЛИМОВА, Р.Т. БУЛАТОВ</b> Выбор техники операции "бандаж глазного яблока" при посттравматической субатрофии .....	43
<b>У.К. МУСИН, Е.П. СОЛОВЬЕВА, С.А. МУСЛИМОВ</b> Состояние соединительнотканых структур гемато-офтальмического барьера при увеите .....	45
<b>А.Е. АПРЕЛЕВ, Н.П. СЕТКО, А.М. ИСЕРКЕПОВА</b> Возможности консервативных методов лечения в восстановлении зрительных функций при приобретенной миопии.....	49

#### Современные методы оптимизации репаративного остеогенеза

<b>Э.Р. МУЛДАШЕВ, У.К. МУСИН</b> Трансплантационная технология «Аллоплант» в лечении больных с дегенеративно-измененными межпозвонковыми дисками .....	52
<b>Е.Н. ГОРБАЧ, М.А. СТЕПАНОВ, Т.Н. ВАРСЕГОВА, Т.А. СТУПИНА, Е.С. ГОРБАЧ</b> Особенности структурных изменений тканевых компонентов в условиях автоматического удлинения по Илизарову с темпом 3 мм с применением ахиллотомии (экспериментальное исследование) .....	56
<b>А.Н. ТАРАСОВ</b> Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей .....	59
<b>Д.А. ЩЕРБАКОВ, В.Н. КРАСНОЖЕН, Е.М. ПОКРОВСКАЯ</b> Восстановление крючковидного отростка решетчатой кости биоматериалом "Рекост" .....	64
<b>К.А. ВОРОБЬЕВ, С.А. БОЖКОВА, Л.И. АНИСИМОВА, Г.И. НЕТЫЛЬКО</b> Влияние методов заготовки костнопластического материала на процессы ремоделирования в модели костного дефекта в эксперименте <i>in vivo</i> .....	67



<b>А.В. КОРЕЛЬ, А.А. ВОРОПАЕВА, Л.А. ЧЕРДАНЦЕВА, И.А. КИРИЛОВА</b> Влияние структурно-функциональных свойств деминерализованного костного матрикса на возможность заселения его клетками и на их жизнеспособность с целью создания эффективных тканеинженерных конструкций .....	73
<b>В.В. ЛАБИС, Э.А. БАЗИКЯН, С.В. СИЗОВА, В.В. ЖЕЛЕЗНЫЙ, Н.В. БЫЧКОВА, И.Г. КОЗЛОВ</b> Базофильный тест в практической медицине .....	76
<b>Т.А. СИЛАНТЬЕВА, А.Н. НАКОСКИН, Н.В. НАКОСКИНА, И.А. ТАЛАШОВА</b> Регенерация кости в области ортотопической алло — и ксенотрансплантации .....	80
<b>Н.А. КОНОНОВИЧ</b> Биологическая реакция на имплантаты с биоактивным слоем и диффузия Са с их поверхности .....	82
<b>Р.Т. НИГМАТУЛЛИН, Б.Р. МОТЫГУЛЛИН</b> Некоторые морфологические особенности регенерации костей свода черепа при использовании остеопластических биоматериалов (предварительные данные).....	85
<b>Репаративная регенерация мышечной ткани и структур мягкого остова</b>	
<b>Э.Р. МУЛДАШЕВ, А.И. ЛЕБЕДЕВА С.А. МУСЛИМОВ, С.В. ПОПОВ, С.А. АФАНАСЬЕВ, Д.С. КОНДРАТЬЕВА</b> Аллогенный биоматериал – индуктор аутогенных стволовых и коммитированных клеток миокарда в ишемически поврежденном миокарде .....	89
<b>О.В. ШУРЫГИНА, Ю.В. ГРИГОРЬЕВА, О.В. КУЛАКОВА, А.Н. УЛАНОВ</b> Регенераторные компетенции гладкой мышечной ткани органов репродуктивной системы и их реализация при различных способах повреждения .....	95
<b>А.И. ЛЕБЕДЕВА, С.А. МУСЛИМОВ, В.Ш. ВАГАПОВА, Д.А. ЩЕРБАКОВ</b> Морфологические аспекты регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной аллогенным биоматериалом .....	98
<b>В.Ш. ВАГАПОВА, Д.Ю. РЫБАЛКО, А.А. ГУМЕРОВ, Р.С. МИНИГАЗИМОВ, О.Х. БОРЗИЛОВА, В.Р. ИМАНОВА</b> Регенерация синовиальной мембраны коленного сустава после частичной капсулэктомии в условиях аллопластики висцеральной плевры в эксперименте .....	103
<b>А.А. МАКОВСКИЙ, Г.В. ФЕДУРУК, А.П. СТЕПАНЧЕНКО</b> Особенности мягкотканых повреждений при вывихе плеча у пациентов старшей возрастной группы .....	108
<b>Эпителиально-соединительнотканые взаимоотношения в условиях репаративной регенерации</b>	
<b>Л.А. МУСИНА, Р.Ф. ШАКИРОВ, В.У. ГАЛИМОВА, О.Р. ШАНГИНА, А.И. ЛЕБЕДЕВА, Р.З. КАДЫРОВ</b> Биоматериал «Аллоплант» как ингибитор рубцевания поврежденной роговицы (Иммуногистохимическое исследование) ...	112
<b>И.З. ГАТИАТУЛЛИН, Н.Н. ШЕВЛЮК, А.А. ТРЕТЬЯКОВ, С.Б. ФАДЕЕВ</b> Морфофункциональная характеристика репаративного гистогенеза при лечении гнойных ран кожи .....	117
<b>Н.Н. ШЕВЛЮК, А.А. СТАДНИКОВ, А.В. РАДЧЕНКО</b> Источники репаративного гистогенеза переднего эпителия роговицы .....	120
<b>Ю.Ю. ЛЕВИЧЕВА, Е.И. ШАЦ, Н.М. ГАБИТОВА, Е.П. СОЛОВЬЕВА</b> Технология «Аллоплант» в комплексной терапии нейротрофических язв у больных лепрой .....	123
<b>Технологии мониторинга зрительных функций</b>	
<b>Д.И. КОШЕЛЕВ</b> Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации как средства объективного мониторинга зрительных функций у детей с нарушением центрального зрения .....	127
<b>А.А. ИВЛЕВА, Д.И. КОШЕЛЕВ</b> Нормативные значения амплитудно-временных параметров зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на обрабатываемый шахматный паттерн у детей 7-14 лет без нарушения зрения .....	134
<b>КОРОТКИЕ СООБЩЕНИЯ (СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ)</b>	
<b>Р.З. КАДЫРОВ, Р.Э. ПРИМОВ, И.Р. КАРАЧУРИНА</b> Клинический случай применения биоматериалов «Аллоплант» в хирургическом лечении офтальмологических осложнений у пациента с синдромом Лайелла .....	141
<b>Р.А. МУХАМАДЕЕВ, Р.Э. ПРИМОВ, Д.И. КОШЕЛЕВ, Р.З. КАДЫРОВ</b> Случай двойного макулярного углубления .....	145
Правила оформления статей .....	149
Пример оформления статей .....	151



**The issue of «Practical Medicine» Journal is devoted to the forthcoming  
30th anniversary of Federal State Budgetary Institution  
«Russian Eye and Plastic Surgery Center» of the Russian Ministry of Healthcare.**

## CONTENT

Address of E.R. Muldashev, the President of Federal State Budgetary Institution «Russian Eye and Plastic Surgery Center» of the Russian Ministry of Healthcare, to the participants and guests of All-Russian scientific-practical conference «Regenerative surgery. Achievements and prospects» ..... 11

### REVIEWS AND THEORETICAL PAPERS

<b>E.R. MULDASHEV</b> «Alloplant» technology as the innovational model of regenerative surgery .....	12
<b>O.R. SHANGINA, R.A. KHASANOV</b> The role of the multidisciplinary tissue bank in the development and clinical realization of the regenerative surgery technologies .....	17
<b>O.R. SHANGINA, L.A. BULGAKOVA</b> Structural peculiarities of lyophilized tissues and their potentials in clinical application .....	20
<b>O.R. SHANGINA, R.D. GAYNUTDINOVA</b> Interaction of laser radiation with biological tissues .....	24
<b>E.R. GIZATULLINA</b> Morphological and clinical aspects of regenerative dentistry .....	28

### ORIGINAL RESEARCH

#### Regenerative ophthalmosurgery

<b>G.G. KORNILAEVA, I.Z. GAFAROV, O.I. KARUSHIN, M.P. KORNILAYEVA</b> Surgical treatment of optic neuritis using «Alloplant» biomaterials .....	34
<b>A.B. NURAEVA, V.U. GALIMOVA</b> Results of reconstructive surgery for cicatricial deformity and dystopia of the inner canthus .....	39
<b>L.F. GALIMOVA, R.T. BULATOV</b> Choice of “eyeball bandage” operation technique for posttraumatic subatrophy .....	43
<b>U.K. MUSIN, E.P. SOLOVYEVA, S.A. MUSLIMOV</b> The connective tissue structure state of the hematoophthalmic barrier in case of uveitis.....	45
<b>A.E. APRELEV, N.P. SETKO, A.M. ISERKEPOVA</b> The possibility of conservative treatment methods in the restoration of visual functions in acquired myopia.....	49

#### Modern methods of optimizing reparative osteogenesis

<b>E.R. MULDASHEV, U.K. MUSIN</b> The transplant «Alloplant» technology in treatment of patients with degenerative changed intervertebral discs .....	52
<b>E.N. GORBACH, T.A. STUPINA, T.N. VARSEGOVA, M.A. STEPANOV, E.S. GORBACH</b> Features of structural changes of tissue components in the conditions of 3 mm automatic distraction of the tibia with the Ilizarov method with application of achillotomy (experimental study) .....	56
<b>A.N. TARASOV</b> Osteoplastic interventions in the treatment of benign bone tumors.....	59
<b>D.A. SHCHERBAKOV, V.N. KRASNOZHEN, E.M. POKROVSKAYA</b> Restoration of the uncinat process of the ethmoid bone with the “Recost” biomaterial .....	64
<b>K.A. VOROBYOV, S.A. BOZHKOVA, L.I. ANISIMOVA, G.I. NETYLKO</b> Effect of the osteoplastic material processing methods on the remodeling in the experimental bone defect model in vivo .....	67
<b>A.V. KOREL, A.A. VOROPAIEVA, L.A. CHERDANTSEVA, I.A. KIRILOVA</b> Effect of structural and functional properties of demineralized bone matrix on the possibility of settling cells and their viability to create effective tissue engineering constructions.....	73

<b>V.V. LABIS, E.A. BAZIKYAN, S.V. SIZOVA, V.V. ZHELEZNY, N.V. BYCHKOVA, I.G. KOZLOV</b> Basophil test in practical medicine .....	76
<b>T.A. SILANTEVA, A.N. NAKOSKIN, N.V. NAKOSKINA, I.A. TALASHOVA</b> Bone repair in orthotopic allo- and xeno-transplantation .....	80
<b>N.A. KONONOVICH</b> Biological reaction to implants with bioactive layer and Ca diffusion from their surface.....	82
<b>R.T. NIGMATULLIN, B.R. MOTYGULLIN</b> Some morphological features of calvarial bone regeneration using osteoplastic biomaterials (preliminary data) .....	85
<b>Reparative regeneration of muscle tissue and soft carcass structures</b>	
<b>E.R. MUL DASHEV, A.I. LEBEDEVA, S.A. MUSLIMOV, S.V. POPOV, S.A. AFANASYEV, D.S. KONDRATIEVA</b> Allogenic biomaterial – an inducer of autologous stem and committed myocardial cells in ischemic damaged myocardium .....	89
<b>O.V. SHURYGINA, A.N. ULANOV, O.V. KULAKOVA, Yu.V. GRIGORJEVA</b> Regenerative competence of smooth muscle tissue of the reproductive system organs and their implementation in various methods of damage.....	95
<b>A.I. LEBEDEVA, S.A. MUSLIMOV, V.Sh. VAGAPOVA, D.A. SHCHERBAKOV</b> Morphological aspects of the regeneration of skeletal muscle tissue induced by allogeneic biomaterial .....	98
<b>V.Sh. VAGAPOVA, D.Yu. RYBALKO, A.A. GUMEROV, R.S. MINIGAZIMOV, O.Kh. BORZILOVA, V.R. IMANOVA</b> Regeneration of the knee joint synovial membrane after partial capsulectomy under alloplasty by visceral pleura in the experiment	103
<b>A.A. MAKOVSKY, G.V. FEDORUK, A.P. STEPANCHENKO</b> Features of soft tissue injuries in elderly patients with shoulder dislocation .....	108
<b>Interaction between epithelial and connective tissues under reparative regeneration</b>	
<b>L.A. MUSINA, R.F. SHAKIROV, V.U. GALIMOVA, O.R. SHANGINA, A.I. LEBEDEVA, R.Z. KADIROV</b> «Alloplant» biomaterial as the scarring inhibitor of the damaged cornea (immunohistochemical study) .....	112
<b>I.Z. GATIATULLIN, N.N. SHEVLYUK, A.A. TRETYAKOV, S.B. FADEEV</b> Morphofunctional characteristics of reparative histogenesis in the treatment of purulent skin wounds .....	117
<b>N.N. SHEVLYUK, A.A. STADNIKOV, A.V. RADCHENKO</b> Sources of reparative histogenesis of the anterior corneal epithelium .....	120
<b>Yu.Yu. LEVICHEVA, E.I. SHATS, N.M. GABITOVA, E.P. SOLOVIEVA</b> Using technology "Alloplant" in complex therapy of neurotrophic ulcers in patients with leprosy .....	123
<b>Techniques of visual functions monitoring</b>	
<b>D.I. KOSHELEV</b> Visual evoked potentials and fixational eye movements as a method of objective monitoring of visual functions in children with impaired central vision.....	127
<b>A.A. IVLEVA, D.I. KOSHELEV</b> Normative values of the amplitude-latency parameters of the visual evoked potentials (VEP) on the reversal checkboard pattern in 7-14 y.o. children without visual impairments .....	134
<b>BRIEF MESSAGES (CLINICAL CASES)</b>	
<b>R.Z. KADYROV, R.E. PRIMOV, I.R. KARACHURINA</b> Clinical case of «Alloplant» biomaterial use in surgical treatment of ophthalmological complications in patient with Lyell's syndrome	141
<b>R.A. MUKHAMADIEV, R.E. PRIMOV, D.I. KOSHELEV, R.Z. KADIROV</b> Case of double fovea.....	145
Rules of formatting the articles .....	149
Example of formatting the articles .....	151

## 30-летию основания ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ посвящается

Обращение президента ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, профессора Э.Р. Мулдашева к участникам и гостям Всероссийской научно-практической конференции «Регенеративная хирургия. Достижения и перспективы»



### Уважаемые коллеги!



Многие из вас принимали участие в работе V Всероссийского симпозиума «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии» (г. Уфа, 2012 г.) и в научной конференции, посвященной четверть вековому юбилею нашего Центра «Офтальмология XXI в. Проблемы и перспективы» (2015 г.). В предстоящем 2020 г. 14–15 февраля в г. Уфе на базе Всероссийского центра глазной и пластической хирургии пройдет очередной научный форум по технологиям регенеративной хирургии.

Накопленный за прошедшие годы клинический опыт убедительно подтверждает правильность выбранного вектора развития. Самые различные виды биоматериалов на основе донорских тканей стали органичной составной частью современной регенеративной хирургии. Активно идет процесс интеграции трансплантологии с целым рядом смежных дисциплин.

Крупные тканевые банки нашей страны стали современными центрами по разработке, созданию и трансплантации биоматериалов в хирургической практике (Москва, Санкт-Петербург, Уфа, Самара, Астрахань, Новосибирск, Казань и др.).

Так, разработанные в нашем Центре биоматериалы «Аллоплант» поставляются более чем в 600 клиник страны. Ежегодно с их использованием производится около 30 тыс. операций практически во всех сферах хирургии. Абсолютным критерием востребованности представляемый отечественной технологией является растущий поток больных из 80 стран мира.

Для нас очевидно, что настало время на общей площадке провести саммит разработчиков биоматериалов и хирургов, выполняющих трансплантаци-

онные операции на принципах регенеративной медицины. Именно поэтому к участию в предстоящем форуме приглашены, с одной стороны сотрудники многопрофильных и специализированных тканевых банков, лабораторий консервации тканей, с другой – представители тех сфер хирургии, где биоматериалы наиболее востребованы: офтальмологии и пластической хирургии, травматологии и ортопедии, нейрохирургии, кардиоваскулярной хирургии, стоматологии и т.д.

Уверен, что у нас есть все условия для возрождения лучших традиций отечественной трансплантологии. Русские ученые дали миру самую концепцию регенеративной хирургии, создали первую в истории медицины лабораторию консервации тканей (В.П. Филатов, 1932 г.). Именно в России еще в 1937 г. был впервые принят закон о трансплантации тканей и органов с лечебной целью. Мировую известность получили труды наших выдающихся соотечественников, заложивших теоретический базис и клинические основы трансплантологии: В.Н. Шамова и С.С. Юдина (1928), С.И. Спасокукоцкого (1917–1922) и А.А. Максимова (1905–1928), В.П. Демидова (1949–1978) и П.П. Коваленко (1960–1975). В данном ряду достойное место занимает имя нашего современника академика В.И. Шумакова.

При этом мы должны констатировать, что на сегодняшний день накопились и проблемы в данной области медицины – они лежат в законодательной плоскости, нормативно-правовом регулировании службы трансплантации, стандартизации и регистрации инновационных биоматериалов.

Предстоящий научный форум позволит обобщить накопленный опыт, объединить усилия в решении исключительно важных проблем не только медицинского, но и социального значения. Для российского медицинского сообщества клиническая практика была и остается критерием истины. И потому в заключении считаю своим долгом выразить признательность редакции журнала «Практическая медицина», любезно согласившейся опубликовать представленные вами материалы.

Приветствуем вас, участники форума, и ждем на гостеприимной уфимской земле!

Заслуженный врач  
Российской Федерации,  
доктор медицинских наук,  
профессор **Эрнст Мулдашев**

## 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 составами. 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 самыми 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.



УДК 617-089.844

**О.Р. ШАНГИНА, Р.А. ХАСАНОВ**

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

## Роль многопрофильного тканевого банка в разработке и клинической реализации технологий регенеративной хирургии

### Контактная информация:

**Шангина Ольга Ратмировна** – заместитель генерального директора, заведующая лабораторией консервации тканей, доктор биологических наук, профессор

**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.** (347) 286-00-27, **e-mail:** aloolga@mail.ru

*В настоящее время клиническая важность и ответственность процесса заготовки и консервации донорских тканей ни у кого не вызывает сомнения. Для того, чтобы обеспечить лечебные учреждения высококачественными трансплантатами тканевым банкам необходимо внедрять в процесс их изготовления современные технологии, а также соответствовать требованиям стандартов, предъявляемых к тканевым трансплантатам. При рациональном способе применения такие аллотрансплантаты обеспечивают репаративный характер регенерации, реализуя генетические возможности самого организма способности соединительной ткани к полной регенерации.*

**Ключевые слова:** аллотрансплантаты, фиброархитектоника, лиофилизация, диспергированные ткани, регенерация.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-17-19

**(Для цитирования:** Шангина О.Р., Хасанов Р.А. Роль многопрофильного тканевого банка в разработке и клинической реализации технологий регенеративной хирургии. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 17–19)

**O.R. SHANGINA, R.A. KHASANOV**

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

## The role of a multidisciplinary tissue bank in development and clinical implementation of regenerative surgery technologies

### Contact details:

**Shangina O.R.** – Deputy General Director, Head of Tissue Conservation Laboratory, Doctor of Biological Sciences, Professor

**Address:** 67/1 Richard Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.** (347) 286-00-27, **e-mail:** aloolga@mail.ru

*Currently, the clinical importance and responsibility of the process of harvesting and preserving donor tissues do not cause doubts. In order to provide medical institutions with high-quality grafts of tissue banks, it is necessary to introduce modern technologies into the process of their manufacture, as well as to meet the requirements of the standards applicable to tissue grafts. With a rational method of application, such allografts provide the reparative nature of regeneration, realizing the genetic capabilities of the organism itself - the ability of the connective tissue to fully regenerate.*

**Key words:** allotransplants, fibroarchitecture, lyophilization, dispersed tissues, regeneration.

**(For citation:** Shangina O.R., Khasanov R.A. The role of a multidisciplinary tissue bank in development and clinical implementation of regenerative surgery technologies. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 17–19)

Несмотря на высокий уровень развития современной науки, проблема восстановления различных повреждений организма продолжает оставаться одной из наиболее актуальных задач медицины. Достижения химико-фармацевтической индустрии, генной и тканевой инженерии в разработке высокоэффективных методов воздействия на регенеративные процессы не вызывают сомнения, однако, ведущая роль в восстановлении функционально адекватных структур все же принадлежит трансплантатам тканей. Трансплантаты изготавливаются из различных видов соединительной ткани и после специальной обработки полностью теряют свою антигенность. При введении в организм они играют роль матрицы и, постепенно замещаясь собственной тканью реципиента, обеспечивают репаративный характер регенерации, реализуя генетические возможности самого организма – способности соединительной ткани к полному восстановлению.

Именно поэтому приоритетное внимание в развитии регенеративной медицины должно быть уделено организации деятельности тканевых банков (лабораторий консервации тканей).

Во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии уже более 40 лет проводятся комплексные исследования по проблеме регуляции регенераторных процессов в тканях организма при дифференцированном применении аллогенных тканей, изучаются фундаментальные вопросы трансплантологии, связанные с технологией изготовления биоматериалов, их тестированием, уделяется большое внимание вопросам биоэтики и права. Тканевой банк Всероссийского центра глазной и пластической хирургии производит 96 видов различных соединительнотканых трансплантатов, защищенных торговой маркой ALLOPLANT®. С использованием указанных трансплантатов только в пластической и офтальмохирургии разработано более 150 новых видов операций.

В основе серийного производства аллотрансплантатов «Аллоплант» лежат научно обоснованные методы заготовки, консервации и стерилизации аллогенных тканей, сочетающие применение современных инновационных технологий с методами классического препарирования.

Процесс изготовления трансплантатов ALLOPLANT® состоит из нескольких этапов. Первым этапом любой трансплантационной технологии является экспертиза трупа-донора при которой учитывается возраст донора, сопутствующие заболевания, причина и время смерти, посмертные изменения, а также индивидуальная изменчивость органов и анатомических структур донора. Собственный многолетний опыт заготовки донорских тканей, убедил нас в том, что действующие нормативы не в полной мере соответствуют уровню развития современной трансплантологии. Стандартная норма для заготовки большинства скелетных тканей, волокнистой соединительной ткани и других, как правило, определяется в возрастном диапазоне от 20 до 55 лет. Нами предложена онтогенетическая шкала донорства, расширяющая диапазон возрастных границ доноров, с учетом основных этапов онтогенеза и индивидуальной изменчивости соединительной ткани и анатомических структур [1].

На следующем этапе донорские ткани подвергаются многоступенчатой физико-химической обработке. Известно, что при оптимальном методе химической обработки и консервации трансплантаты

должны иметь свободную от клеток фиброструктуру, т. е. необходимо снизить антигенные свойства тканей, но при этом сохранить их коллагеновый каркас [2]. Нами установлена закономерность между структурными характеристиками аллотрансплантатов и их антигенными свойствами. Эта закономерность заключается в необходимости щадящего дозированного воздействия на коллагеновые структуры донорских тканей и разблокирования химических связей протеогликанов, структурированных в пучках коллагеновых волокон с последующей частичной элиминацией разблокированных гликозаминогликанов. В результате создаются аллотрансплантаты для регенеративной хирургии с предельно низкими антигенными свойствами при сохранении биопластических и физико-механических свойств исходных донорских тканей. Кроме того, данные аллотрансплантаты обеспечивают селективный рост тканей на месте имплантации без признаков рубцевания или инкапсуляции. Так, для регенерации плотной оформленной соединительной ткани используют аллотрансплантаты с преимущественным содержанием гиалуроновой кислоты, для регенерации рыхлой соединительной ткани используют аллотрансплантаты с минимальным содержанием гиалуроновой кислоты, для регенерации эпителиальной ткани – с преимущественным содержанием гепарансульфата [3].

Затем, в рамках производственного цикла, специалисты банка одновременно получают три вида материалов: консервированные в этаноле, лиофилизированные и диспергированные аллотрансплантаты. Такое распределение тканей на группы напрямую зависит от запросов клиник.

Для достижения эффективного результата хирургической коррекции консервированные аллотрансплантаты должны иметь определенную геометрическую форму. Для «выкраивания» консервированных аллотрансплантатов используется комплекс лазерного моделирования, разработанный по проекту специалистов банка в Российском Федеральном Ядерном центре (г. Саров) [4]. Данный комплекс предназначен для использования в медицине с целью автоматизации процесса изготовления различных трансплантатов, где лазер выполняет роль скальпеля и способен моделировать трансплантаты любой формы. Кроме того, лазерный луч благодаря монохроматичности, строгой направленности, когерентности и свойствам концентрировать большое количество энергии на малых площадях дает возможность реза различных биологических тканей без существенных повреждений их структуры [5]. Лазерный луч приводится в движение при помощи специальной компьютерной программы, в которой заданы геометрические параметры всех выпускаемых трансплантатов. Использование непрерывного и суперимпульсного режима работ лазера в комплексе с увлажнением и обдувом места лазерного реза, позволяет максимально сохранить структуру моделируемого трансплантата. Кроме того, использование лазерного комплекса обеспечивает сверхточную, высокопроизводительную резку биологических тканей на заданные геометрические формы, удобные для выполнения хирургических манипуляций, исключает загрязнение ткани и существенно увеличивает производительность.

Следующий вид выпускаемых аллотрансплантатов — это лиофилизированные (сублимационно высушенные) аллотрансплантаты. Наряду с



традиционными лиофилизированными аллотрансплантатами производятся новые, структурно-модифицированные, с заданными биологическими и физическими характеристиками [6]. Модифицированные аллотрансплантаты представляют собой материал губчатой структуры и обладают выраженными сорбционными и упруго-эластическими свойствами. Структурные особенности данных аллотрансплантатов позволяют использовать их при заполнении объемных дефектов различных тканей [7], для восстановления тканей с дренажной функцией [8], в качестве аллогенных носителей для «адресной доставки» лекарственных веществ и клеточных культур [9].

Значительную долю в производстве аллотрансплантатов занимают диспергированные аллотрансплантаты. Для их изготовления используются высокопроизводительные мельницы, на которых при помощи щадящей технологии измельчения с применением охлаждающих агентов и последующим фракционированием удается получать гомогенаты из мягких тканей с размером частиц от 30 до 250 мкм. Измельченные до порошкообразного состояния трансплантаты хорошо смачиваются, образуя устойчивые нерасслаивающиеся суспензии, беспрепятственно проходят через инъекционную иглу и обладают способностью привлекать клетки макрофагального ряда, за счет чего появляется возможность коррекции фиброзных и дегеративно-дистрофических изменений в тканях [10]. В настоящее время инъекционные формы аллотрансплантатов применяются в офтальмологии, рефлексотерапии, косметологии, дерматологии, хирургии, гастроэнтерологии, стоматологии и др.

Для достижения бактериологической безопасности всех производимых аллотрансплантатов используется метод радиационной стерилизации, который считается наиболее эффективным [11]. Стерилизация осуществляется при помощи радиационно-технологического комплекса (РТК) на основе линейного ускорителя электронов ЛУ-7-2. Известно, что радиационная стерилизация часто приводит к нежелательным изменениям в структуре аллотрансплантатов. Поэтому, нами разработана технология селективной радиационной стерилизации, которая учитывая такие факторы, как наличие и состав неколлагеновых компонентов и фиброархитектонику тканей; способ физико-химической обработки (вид консерванта, степень дегидратации); вид и мощность радиационного излучения позволяет в каждом конкретном случае прогнозировать структурные изменения в различных аллотрансплантатах и

подбирать оптимальную дозу и вид радиационного воздействия для каждого определенного вида ткани [12].

Таким образом, клиническая важность и ответственность процесса заготовки и консервации донорских тканей является основным фактором, определяющим ведущую роль многопрофильного тканевого банка в разработке и клинической реализации технологий регенеративной хирургии. Передовые технологии, методы контроля и соответствие стандартам каждого этапа изготовления соединительнотканых аллотрансплантатов позволяют выпускать надежный и безопасный трансплантационный материал практически для всех областей восстановительной хирургии, гарантируя стерильность, сохранение их структуры и пластических свойств в течение 5 лет.

**Шангина О.Р.** — ORCID ID: 0000 0002 0343 1792

**Хасанов Р.А.** — ORCID ID: 0000 0002 3978 3976

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мулдашев Э.Р., Нигматуллин Р.Т., Шангина О.Р.. Социальные и медико-биологические аспекты трансплантации тканей. – Уфа: ООО «Компания Эволюция», 2007. – 214 с.
2. Beigel A., Wottge H.U., Muller-Ruchholtz W. Immunologische Reaktion gegen konservierte Tracheal trasplantate? Untersuchungen bei Ratteninzuchtstammen // Laryngorhinootologie. – 1991. – Bd. 70, № 11. – P. 630-634.
3. Мулдашев Э.Р., Муслимов С.А., Галимова В.У. и др. Биоматериал «Аллоплант» для регенеративной хирургии. Патент РФ №2189257 от 20.09.2002 г.
4. Шангина О.Р., Хасанов Р.А. Устройство для лазерной резки трансплантатов из биологических тканей. Свидетельство на полезную модель РФ №23402 от 11.01.2002 г.
5. Каныков В.Н., Стадников А.А., Трубина О.М. Биологическое и экспериментально-гистологическое обоснование новых технологий в офтальмохирургии. – М.: Медицина, 2005. – 160 с.
6. Мулдашев Э.Р., Хасанов Р.А., Нигматуллин Р.Т. и др. Способ получения губчатого биоматериала для пластической и реконструктивной хирургии. Патент РФ №2310476 от 20.11.2007 г.
7. Сироткина И.А. Формирование опорно-двигательной культуры глазного яблока комбинированными биоматериалами «Аллоплант»: автореф. дис...канд. мед. наук. – Челябинск, 2005. – 22 с.
8. Мулдашев Э.Р., Корнилова Г.Г., Галимова В.У. и др. Осложненная глаукома. – СПб.: Издательский Дом «Нева», 2005. – 192 с.
9. Аськова Л.Н., Волова Л.Т. Денисов М.В. Эффективность применения новых пластических материалов при хирургическом лечении тугоухости // Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий: матер. II Всерос. симп. – Самара, 2004. – С. 65.
10. Хасанов Р.А. Инъекционная форма аллотрансплантатов серии «Аллоплант» получение, анализ и биологическая активность: автореф. дис. ...канд. фарм. наук. – Пермь, 1999. – 24 с.
11. Pruss A., Baumann B., Seibold M. et al. Validation of sterilization procedure of allogeneic avital bone transplants using peracetic acid-ethanol // Biological. – 2001. – № 29. – P. 59-66.
12. Шангина О.Р. Факторы радиорезистентности соединительнотканых биоматериалов // Технологии живых систем. – 2006. – Т.3, № 2. – С. 58-63.

УДК 57.086.132:611.018

**О.Р. ШАНГИНА, Л.А. БУЛГАКОВА**

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

## Структурные особенности лиофилизированных тканей и возможности их клинического применения

### Контактная информация:

**Шангина Ольга Ратмировна** – заместитель генерального директора, заведующая лабораторией консервации тканей, доктор биологических наук, профессор

**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1, **тел.:** +7 (347) 232-80-58, **e-mail:** alloolga@mail.ru

*В статье представлен обзор данных литературы об истории развития метода лиофилизации аллогенных трансплантатов, применении лиофилизированных аллотрансплантатов в различных сферах клинической практики. Дана оценка гистологических, морфофункциональных, клинических особенностей данного вида пластического материала. Показано, что данный вид пластического материала заслуженно занимает одно из ведущих мест в области реконструктивной медицины.*

**Ключевые слова:** аллотрансплантаты, лиофилизация, биомеханические свойства, структура аллотрансплантатов.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-20-23

**(Для цитирования:** О.Р. Шангина, Л.А. Булгакова. Структурные особенности лиофилизированных тканей и возможности их клинического применения. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 20–23)

**O.R. SHANGINA, L.A. BULGAKOVA**

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

## Structural peculiarities of lyophilized tissues and possibilities of their clinical application

### Contact details:

**Shangina O.R.** – Deputy General Director, Head of Tissue Conservation Laboratory, Doctor of Biological Sciences, Professor

**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** (347) 232-80-58, **e-mail:** alloolga@mail.ru

*The article presents a review of literature data on developmental history of the method of lyophilization of allogeneic grafts, the use of lyophilized allografts in various fields of clinical practice. An assessment of histological, morphofunctional, clinical features of this type of plastic material is given. It is shown that this type of plastic material deservedly occupies one of the leading places in the field of reconstructive medicine.*

**Key words:** allografts, lyophilization, biomechanical properties, structure of allografts.

**(For citation:** O.R. Shangina, L.A. Bulgakova. Structural peculiarities of lyophilized tissues and possibilities of their clinical application. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 20–23)



Одной из наиболее перспективных разновидностей биологического материала для применения в реконструктивной хирургии являются трансплантаты аллогенного происхождения (твердая оболочка головного мозга, широкая фасция бедра, пяточное сухожилие, хрящи, перикард, амниотическая оболочка и др.). В настоящее время при проведении восстановительных операций ведущие клиники используют многочисленные варианты данного пластического материала [1]. Оптимальные результаты операций с применением аллогенных трансплантатов достигаются вследствие того, что они вызывают наименьшую иммунную реакцию, апиrogenны, стимулируют процессы репаративной регенерации, замещаясь вновь образованной тканью [2]. Все известные в настоящее время трансплантаты получают в результате обработки донорских тканей физическими или химическими методами. Широкая вариативность аллогенных трансплантатов основана на различных методах консервации и стерилизации [3].

Одним из широко применяемых методов консервации донорских тканей является лиофилизация. Лيوфилизация – метод высушивания предварительно замороженной ткани, предназначенной для длительного хранения и последующего ее использования (после регидратации) в клинической практике. Отличительная особенность данного метода состоит в том, что высушивание происходит при переходе воды из твердого состояния в пар, минуя жидкую фазу [4]. Началом системного изучения свойств и качества лиофилизированных трансплантатов пришлось на 50-е гг. прошлого столетия. Одни из первых работ, посвященные лиофилизации тканей, принадлежат Flosdorf E.W. [5]. В нашей стране успешное применение лиофилизации в биологической промышленности и медицине стало возможным благодаря теоретическим и практическим разработкам М.И. Пановой [6], Г.С. Юмашева [7] и др. Высушивание тканей в процессе лиофилизации приводит к дегидратации аморфного матрикса, окружающего коллагеновые волокна. В результате этого, в зависимости от степени начальной гидратированности аморфного матрикса, происходят те или иные структурные преобразования [8]. Всестороннему изучению особенностей фиброархитектоники лиофилизированных трансплантатов и их биомеханических свойств посвящено достаточно большое количество работ. По мнению В.И. Савельева с соавторами [9], в процессе лиофилизации ткани приобретают устойчивость к факторам внешней среды и способность сохранять комплекс структурных и биохимических качеств, важных с трансплантационной точки зрения. Кроме того, по мнению этих же авторов, лиофилизация аллотканей важна перед стерилизацией гамма-лучами, поскольку без дегидратации в тканях возникают значительные изменения, препятствующие их клиническому использованию. Процесс лиофилизации, по утверждению П.П. Коваленко [10], не оказывает существенного влияния на структуру таких тканей, как кость, хрящ и перикард. Изучив структуру лиофилизованного хряща, было установлено, что после 2–8 ч пребывания в физиологическом растворе его эластичность и консистенция не отличались от нативного хряща. По мнению данного автора, лиофилизация является наиболее эффективным методом консервирования сухожилий [11], которые широко используются для пластики поврежденных сухожилий и связок, как у взрослых, так и у де-

тей. Лيوфилизированные трансплантаты обладают достаточной прочностью и эластичностью, создают необходимое натяжение концов поврежденного сухожилия, что способствует более полноценной регенерации. В качестве пластического материала В.Б. Третьяков и Л.И. Малюченко [12] использовали аллогенный лиофилизированный трансплантат связки надколенника. Результаты гистологических и биомеханических исследований данного трансплантата свидетельствовали о сохранении гистологической структуры и прочностных характеристик сухожильной ткани после лиофилизации и радиационной стерилизации. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что артроскопическая реконструкция передней крестообразной связки с использованием аллогенных лиофилизированных блочных трансплантатов связки надколенника является эффективным и безопасным методом лечения, позволяющим добиваться хороших клинических результатов по стабилизации сустава.

Комплексные исследования лиофилизированных аллотканей на протяжении ряда лет проводились в Ростовском медицинском институте, при этом мнения ведущих специалистов по данному вопросу носят противоречивый характер. Так, исследования Р.О. Кристостурян с соавторами [13] показали, что кость, хрящ, фасция, сухожилия, кожа, артериальные сосуды, перикард, консервированные лиофилизацией, сохраняют свои структурные и пластические свойства. В то же время Н.П. Демичев [14] считает, что процесс лиофилизации приводит к нарушению структуры и пластических свойств сухожилий. По мнению указанного автора, коллагеновые волокна сухожилий либо расщепляются на отдельные фибриллы, либо набухают, образуя гомогенный бесструктурный массив, обнаруживается много трещин и пустот.

О том, что лиофилизация изменяет структурные и пластические свойства биологических тканей, таких как роговица, склера, твердая оболочка головного мозга, аорта, отмечает в своих работах Р.Н. Подопригра [15].

А.С. Имамалиевым [16] было установлено, что лиофилизированная кость отличается от нативной по прочности и характеру деформации. При испытании на изгиб прочность лиофилизированной кости оказалась меньше, чем у нативной. Однако регидратация лиофилизированной кости практически восстанавливает упругость, утраченную в результате лиофилизации. Анализ прочностных свойств дермальных лиофилизированных трансплантатов на растяжение показал, что их показатели сопоставимы с показателями аналогичных характеристик нативных образцов [17].

В тканевом банке ФГБУ «ВЦГПХ» МЗ РФ (г. Уфа) достаточно подробно были изучены структура и прочностные свойства аллотрансплантатов пяточного сухожилия, широкой фасции бедра, твердой оболочки головного мозга, дермы опорных участков стопы до и после лиофилизации. В результате исследования было установлено, что наиболее выраженные изменения прочностных свойств (снижение предела прочности) происходят в ткани с ориентированным типом волокнистого остова – пяточном сухожилии. Фиброархитектоника данного трансплантата приобретает строение микропористой губки, однако структура самих коллагеновых волокон сохраняется. В тканях со смешанным типом волокнистого остова (широкая фасция бедра, твердая оболочка головного мозга) выявлено не-



значительное падение прочностных характеристик. Структурные изменения лиофилизированных образцов заключаются в разволокнении пучков коллагеновых волокон, между которыми локально наблюдаются пустоты. У аллотрансплантатов дермы опорных участков стопы с пространственным неориентированным типом волокнистого остова прочностные свойства после лиофилизации не изменяются, фиброархитектоника сохраняет сложную пространственную организацию [18].

Снижение прочностных свойств является существенным ограничением использования лиофилизированных трансплантатов при укрепляющих операциях, где главную роль играют их прочностные характеристики [19]. Изменения в структуре лиофилизированных трансплантатов можно рассматривать как деструкцию волокнистого остова, но можно взглянуть на данные структурные изменения с другой стороны. Модифицированная структура лиофилизированных соединительнотканых трансплантатов может использоваться для восстановления тканей с дренажной функцией, при заполнении дефектов тканей [20]. Так, дренирующие свойства модифицированных лиофилизированных губчатых аллотрансплантатов используют для операций спонч-дренирования при различных формах глаукомы, а также при невритах зрительного нерва, когда необходимо усиление кровообращения в заднем отрезке глазного яблока [21]. Леофилизированные губчатые аллотрансплантаты, помещенные в супрахориоидальное пространство глаза, длительно (в течение 5 лет) не рассасываются, не рубцуются, сохраняют в тканях реципиента свою первоначальную структуру, выполняя дренажную функцию, прорастая кровеносными сосудами, создавая дополнительное питание оболочкам глаза [22]. Леофилизированные губчатые аллотрансплантаты применяются в урологической практике для закрытия раневых дефектов почек. Эффект проводимых операций основывается на моделирующей роли трансплантатов в репаративной регенерации структурных элементов нефрона [23].

Специфика структурных преобразований, а именно приобретение пористости, также позволяют применять модифицированные трансплантаты в качестве аллогенных носителей [24]. В настоящее время широкое распространение получил метод «адресной» доставки лекарственных препаратов и клеточных культур с применением в качестве аллогенных носителей лиофилизированных аллотрансплантатов. По мнению ряда исследователей, направленная доставка лекарственных веществ позволяет снизить дозу вводимого препарата и минимизировать его воздействие на другие ткани [25]. При проведении слуховосстанавливающих операций Л.Н. Аськовой с соавторами [26] применялась лиофилизированная твердая оболочка головного мозга плода человека, насыщенная антибиотиками (Цефазолин) в сочетании с фунгицидными препаратами или производными нитрофурана (Флуконазол, Солафур). При этом аллотрансплантаты, насыщенные посредством фонофореза антибиотиком, сохраняли длительную антибактериальную активность, обеспечивая подавление микрофлоры в послеоперационном периоде. Г.П. Котельниковым с соавторами [27] использовались лиофилизированные пористые трансплантаты, изготовленные по технологии «Лиопласт®», в качестве аллогенных носителей для культуры собственных хондроцитов в зону дефекта при хондропластике. Было выявлено

отсутствие цитотоксического действия материалов на хондробласты и клетки из стромы гиалинового суставного хряща. Результаты морфологических исследований свидетельствовали о формировании новообразованной хрящевой ткани в области дефекта суставного хряща. В работе Х.Х. Мухаева с соавторами [28] разработана методика подготовки атрофированных тканей перед протезированием пациентов с полным отсутствием зубов на нижней челюсти. Для решения этой задачи применялась лиофилизированная твердая оболочка головного мозга, насыщенная иммуномодулирующим и гепатопротекторным препаратом «Лаеннек», при этом были созданы условия для полноценного закрытия раневого дефекта слизистой и стимуляции заживления в месте его локализации. Ряд авторов рекомендуют использовать лиофилизированную костную крошку импрегнированную антибиотиками гентамицином и ванкомицином. Эффективность каждого препарата измерялась с помощью тестов на высвобождение лекарственных веществ и бактериальной восприимчивости с использованием *B. subtilis*, *S. aureus*. Отмечается, что пористая структура лиофилизированной костной стружки позволяет поддерживать достаточную концентрацию терапевтической дозы антибиотиков в течение двух недель после проведенных операций [29].

Леофилизированные трансплантаты применяются, в том числе и в качестве укрывных мембран. Так, при заполнении неровностей контура носа, в тех случаях, когда костно-пластическая операция не показана или нецелесообразна из-за несоизмеримости эстетического дефекта и тяжести операции, используются лиофилизированные трансплантаты широкой фасции бедра [30]. Для закрытия дефектов слизистой оболочки при хирургических вмешательствах на тканях пародонта С.И. Вырмаским [31] были применены лиофилизированные аллогенные мембраны твердой оболочки головного мозга. Полученные результаты показали, что применение данного вида пластического материала позволяет оптимизировать реконструктивные оперативные вмешательства на пародонте, сопровождающиеся дефицитом мягких тканей. Леофилизированные твердая оболочка головного мозга и широкая фасция бедра (биоимплантаты «Тутопласт®») были использованы при пластике дефектов брюшной стенки. Данный метод зарекомендовал себя как безопасный и эффективный при проведении подобных операций [32].

Таким образом, обзор литературных данных, посвященных лиофилизированным аллотрансплантатам и их применению в клинической практике показал, что данный вид пластического материала заслуженно занимает одно из ведущих мест в области реконструктивной медицины. Однако преобразование структуры и снижение прочностных характеристик некоторых лиофилизированных аллотрансплантатов являются ограничением их использования в проведении укрепляющих операций, при которых решающую роль играют биомеханические свойства тканей. Такие аллотрансплантаты могут применяться при заполнении объемных дефектов тканей, в качестве укрывных мембран, бионосителей для лекарственных веществ и культур клеток.

**Шангина О.Р.** – ORCID ID: 0000 0002 0343 1792

**Булгакова Л.А.** – ORCID ID: 0000 0003 2195 6928



## ЛИТЕРАТУРА

1. Покровская Е.М. Современные трансплантаты для восстановления костных дефектов в ринологии // Вестник оториноларингологии. – 2015. – № 80 (4). – С. 22–26.
2. Санеева Ж.Х., Каган И.И. Морфологический анализ поведения «Аллопланта», имплантированного в стенку глазного яблока в условиях его экспериментальной субатрофии // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2, № 9 (11). – С. 179–182.
3. Семенов Ф.В., Соколов М.Ю. Применение трансплантатов при реконструктивной хирургии ретроимпанальных отделов среднего уха // Российская оториноларингология. – 2017. – № 6 (91). – С. 110–117.
4. Клен Р. Заготовка и консервирование тканей. – Прага: Государственное издательство медицинской литературы, 1962. – 316 с.
5. Flosdorf E.W. Freeze-drying: drying by sublimation. – Reinhold Pub. Corp., 1949. – 280 p.
6. Панова М.И. О консервации и трансплантации гомотканей // Хирургия. – 1960. – № 6. – С. 84.
7. Юмашев Г.С. Костная пластика лиофилизированным трансплантатом. – М.: Медгиз, 1963. – 135 с.
8. Шангина О.Р., Хасанов Р.А., Булгакова Л.А. Закономерности изменений структуры лиофилизированных соединительнотканых аллотрансплантатов // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2013. – №4 (153). – С. 299–302.
9. Савельев В.И., Корнилов Н.В. Актуальные проблемы трансплантации тканей. – СПб.: МОРСАРВ, 2001. – 152 с.
10. Коваленко П.П. Пересадка тканей и органов. – Ростов н/Д: Изд-во Ростовского ун-та, 1976. – 48 с.
11. Коваленко П.П. Основы трансплантологии. – Ростов н/Д: Изд-во Ростовского ун-та, 1975. – 179 с.
12. Третьяков В.Б., Малюченко Л.И. Артроскопическая реконструкция изолированных повреждений передней крестообразной связки аллогенным лиофилизированным трансплантатом связки надколенника // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – № 3. – С. 31–35.
13. Кристостурян Р.О., Карнаухов Н.Ф. Клинический опыт трансплантации аллогенных лиофилизированных тканей // Трансплантация органов и тканей: матер. V Всесоюз. науч. конф. по пересадке органов и тканей. – Горький, 1970. – С. 204–205.
14. Демичев Н.П. Биологические проблемы гомотрансплантации лиофилизированных сухожилий // Трансплантация органов и тканей: матер. V Всесоюз. науч. конф. по пересадке органов и тканей. – Горький, 1970. – С. 205–206.
15. Подопригора Р.Н. Методы консервации донорского материала // Нов. технол. микроир. глаза. – 2004. – № 38. – С. 100–103.
16. Имамалиев А.С. Биологическая оценка трансплантируемых тканей. – М.: Наука, 1975. – 184 с.
17. Mahdavi-Mazdeh M., Nozary Heshmati B., Tavakoli S.A.H. et al. Human split-thickness skin allograft: Skin substitute in the treatment of burn 2013 // International Journal of Organ Transplantation Medicine. – № 4 (3). – P. 96–101.
18. Шангина О.Р., Хасанов Р.А., Булгакова Л.А. и др. Сравнительная характеристика фиброархитектоники и прочностных свойств лиофилизированных аллотрансплантатов с различным типом волокнистого остова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2015. – № 1. – С. 12–17.
19. Шангина О.Р., Булгакова Л.А. Сравнительный анализ прочностных свойств соединительнотканых аллотрансплантатов до и после лиофилизации // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: сборник тезисов. – Астрахань, 2017 – С. 32–34.
20. Шангина О.Р. Морфологические основы радиационной устойчивости соединительнотканых трансплантатов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Саранск, 2007. – 34 с.
21. Мулдашев Э.Р., Мусина Л.А., Шангина О.Р. и др. Морфологическая оценка губчатых аллотрансплантатов для целей офтальмохирургии // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2, № 9 (110). – С. 137–141.
22. Мусина Л.А., Муслимов С.А., Корнилаева Г.Г. и др. Морфология губчатого аллотрансплантата после операции дренирования заднего отдела глазного яблока // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. – Астрахань, 2017. – С. 225–227.
23. Нигматуллин Р.Т., Шангина О.Р., Хасанов Р.А. и др. Губчатый биоматериал как субстрат для регенерации структурных элементов нефрона // Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. – Санкт-Петербург, 2010. – С. 101–102.
24. Булгакова Л.А., Шангина О.Р. Сравнительная характеристика аллотрансплантатов для склеропластики, изготовленных разными способами // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2012. – № 12 (148). – С. 23–25.
25. Белый Ю.А., Терещенко АВ., Новиков С.В. и др. Клинико-морфологические аспекты безопасности интраокулярного введения импланта // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 12 (187). – С. 25–29.
26. Аськова Л.Н., Волова Л.Т., Денисов М.В. Эффективность применения новых пластических материалов при хирургическом лечении тугоухости // Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий: матер. II Всерос. симп. – Самара, 2004. – С. 65.
27. Котельников Г.П., Волова Л.Т. Биотехнологии в Самарской области // Клинические и фундаментальные аспекты клеточных и тканевых биотехнологий: матер. II Всерос. симп. – Самара, 2004. – С. 3–6.
28. Мухаев Х.Х., Ефимов Ю.В., Ярыгина Е.Н. и др. Новый способ вестибулопластики при мелком преддверии полости рта // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 55–56.
29. Coraça-Huber D.C., Ammann C.G., Nogler M. et al. Lyophilized allogeneic bone tissue as an antibiotic carrier // Cell and Tissue Banking. – 2016. – № 17 (4). – P. – 629–642.
30. Нуралиев М.Х. Использование фасциальных аллотрансплантатов при ринопластике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 24 с.
31. Вырмаскин С.И. Опыт применения аллогенной твердой мозговой оболочки при хирургических вмешательствах на тканях пародонта // Инновационные технологии в трансплантации органов, тканей и клеток: матер. Всерос. конф. – Самара: ООО «Офорт», 2008. – С. 19–20.
32. Бобров О.Е., Алещенко И.Е., Мендель Н.А. и др. Пластика дефектов брюшной стенки с применением биоимплантатов «Туптопласт®» // Материалы международного конгресса хирургов. – Петрозаводск: ПетрГУ, 2002. – Т. 2. – С. 262–263.



УДК 611.018.21

**О.Р. ШАНГИНА, Р.Д. ГАЙНУТДИНОВА**

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

## Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями

### Контактная информация:

Шангина Ольга Ратмировна – заместитель генерального директора, заведующая лабораторией консервации тканей, профессор

Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, тел.: +7 (3472) 32–80–58, e-mail: alloOlga@mail.ru

*В статье представлен обзор данных литературы о медико-биологическом применении лазеров. Кроме того, разработана и предложена для внедрения в практику тканевых банков новая технология лазерного моделирования соединительнотканых трансплантатов, позволяющая сохранять их структуру и биомеханические свойства.*

**Ключевые слова:** лазерное излучение, тепловые эффекты, связанные с взаимодействием между лазером и биологической тканью, лазеркоагуляция, лазерное моделирование.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-24-27

**(Для цитирования:** Шангина О.Р., Гайнутдинова Р.Д. Взаимодействие лазерного излучения с биологическими тканями. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 24–27)

**O.R. SHANGINA, R.D. GAYNUTDINOVA**

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

## Interaction of laser radiation with biological tissues

### Contact details:

Shangina O.R. – Deputy General Director, Head of Tissue Conservation Laboratory, Doctor of Biological Sciences, Professor

Address: 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, tel.: (347) 232–80–58, e-mail: alloolga@mail.ru

*The article presents a review of literature data on the biomedical application of lasers. In addition, a new technology for laser modeling of connective tissue grafts has been developed and proposed for introduction into the practice of tissue banks, which allows preserving their structure and biomechanical properties.*

**Key words:** laser radiation, thermal effects associated with interaction between laser and biological tissues, laser coagulation, laser modeling.

**(For citation:** Shangina O.R., Gaynutdinova R.D. Interaction of laser radiation with biological tissues. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 24–27)

Уникальная способность лазера максимально концентрировать энергию в пространстве, во времени и в спектральном диапазоне делают этот прибор незаменимым средством во многих областях человеческой деятельности, и в частности в медицине [1]. Невозможно представить современную хирургию без лазерных скальпелей, с помощью которых проводят практически бескровные операции. Сфера применения лазерного излучения в медицине

выходит далеко за пределы классических понятий о лазере как инструменте – заменителе скальпеля [2, 3].

Одно из направлений медико-биологического применения лазеров – использование их в качестве инструмента воздействия на биологические объекты. Можно выделить три типа такого воздействия. Первый тип – воздействие на ткани патологического очага импульсным или непрерывным лазерным



излучением. Этому типу воздействия соответствует применение лазеров в дерматологии и онкологии для облучения патологических тканевых образований, которое приводит к их коагуляции. Вторым типом – рассеечение тканей, когда под влиянием излучения лазера непрерывного или импульсного действия часть ткани испаряется, и в ней возникает дефект. В этом случае плотность мощности излучения может превосходить используемую при коагуляции на два порядка ( $10^7$  Вт/м<sup>2</sup>) и более. Этому типу воздействия соответствует применение лазеров в хирургии. Третий тип – влияние на ткани и органы низкоэнергетического излучения (единицы или десятки ватт на квадратный метр), обычно не вызывающего явных морфологических изменений, но приводящего к определенным биохимическим и физиологическим сдвигам в организме, то есть воздействием физиотерапевтического типа. К этому типу следует отнести применение гелий-неонового лазера с целью биостимуляции при вяло текущих раневых процессах, трофических язвах и др. [4, 5, 6, 7]. Конечный фотобиологический эффект лазерного облучения проявляется ответной реакцией организма в целом, комплексным реагированием органов и систем. При лазерной терапии многими авторами отмечаются десенсибилизирующий, гипохолестеринемический эффекты, повышение активности общих и местных факторов иммунной защиты. В зависимости от длины волны лазерного облучения появляются бактерицидный или бактериостатический эффекты [8, 9, 10].

Задача исследований по механизму биологического воздействия лазерного излучения сводится к изучению процессов, которые лежат в основе эффектов, вызываемых облучением – коагуляции тканей, их испарения, биостимуляционных сдвигов в организме. Каждая ткань в силу своей биологической природы неоднородна, имеет сложную микроструктуру. В состав мягких тканей входит значительное количество воды. В состав костной ткани – различные минералы. Следствием этого является тот факт, что воздействие излучения на ткани (в особенности разрушающее для разных тканей и длин волн излучение) различается не только количественно, но и качественно. Это означает, что существует несколько совершенно различных механизмов хирургического удаления биологических тканей: тепловой и низкоэнергетический коагуляционный с последующей резорбцией, взрывные механизмы, «холодная» абляция [11].

Сложность строения биологических объектов, разнообразие характера их взаимодействия со светом, обуславливают необходимость использования в хирургии большого количества разных типов лазеров и лазерных систем. Для повышения эффективности воздействия применяют разного рода фокусирующие устройства. Кроме того, существуют специальные насадки, позволяющие контролировать температуру в области взаимодействия [12].

С появлением новых областей применения лазерного излучения для обработки биологических тканей возникла острая необходимость выработки методик и критериев параметров лазерных излучателей. Для этих целей разрабатываются различные математические модели, призванные решить задачу оптимизации параметров лазерного излучателя и оценить результат, полученный при воздействии уже выбранным режимом на биологическую среду. При помощи модели, описывающей какой-либо конкретный процесс, на основе результата воздей-

ствия при определенных параметрах можно, последовательно изменяя исходные параметры, произвести оптимизацию спектральных и энергетических параметров лазерных излучателей для достижения необходимого в каждом конкретном случае нужного эффекта [13, 14, 15, 16, 17].

Известно, что фотофизические реакции обусловлены преимущественно нагреванием объекта до различной степени (в пределах 0,1–0,3 °С) и распространением тепла в биологических тканях. Разница температуры более выражена на биологических мембранах, что ведет к оттоку ионов Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, раскрытию белковых каналов и увеличению транспорта молекул и ионов. Фотохимические реакции обусловлены возбуждением электронов в атомах поглощающего свет вещества. На молекулярном уровне это выражается в виде фотоионизации вещества, его восстановления или фотоокисления, фотодиссоциации молекул, в их перестройке – фотоизомеризации [18]. При взаимодействии лазерного излучения с биологическими тканями наблюдается целый ряд эффектов: термический (обусловленный селективным поглощением квантов света), возникновение волн сжатия и упругого удара в среде, действие мощных электромагнитных полей, сопровождающих в ряде случаев лазерное излучение, а также ряд других эффектов, обусловленных оптическими свойствами самой среды [3].

При выборе типа лазера либо лазерной системы должны учитываться оптические, термические и механические свойства биологической ткани. Лазерный луч, падая на ткань, может отражаться, рассеиваться и трансформироваться в другие виды энергии, и именно длина волны излучения определяет количественное соотношение между этими составляющими. Рассеянное отражение и рассеяние внутри ткани имеют место только для видимого и ближнего инфракрасного излучения, но не для среднего инфракрасного излучения. Инфракрасное излучение 10,6 мкм CO<sub>2</sub>-лазера имеет глубину проникновения от 1 до 20 мкм, в этом случае его рассеяние незначительно [5]. В этой области спектра излучение поглощается из-за возбуждения вращательного и колебательного состояния молекул. Посредством атомарного и молекулярного поглощения и последующей релаксации возбужденных частиц оптическая энергия преобразуется в тепловую энергию. Передача возбуждения способствуют хромофоры ткани (молекулы, способные поглощать излучение и превратить его в тепло). Эффект воздействия зависит от соотношения целевых и конкурирующих хромофоров ткани. Целевыми для излучения CO<sub>2</sub>-лазера являются молекулы воды. Длина волны излучения этих лазеров позволяет достичь эффективного фотохимического испарения тканей, содержащих большое количество воды (эпителий, связки, мозг, мышцы). С другой стороны, энергия CO<sub>2</sub>-лазера плохо поглощается маловодными тканями (жировой, костной). В этих тканях происходит диффузное рассеяние энергии излучения, что приводит к ожогу или даже горению раньше, чем образуется кратер испарения. Данный факт может быть использован для удаления инфильтрата, сосредоточенного в объеме ткани, обедненного водой, который подвергается фотохимическому испарению излучением CO<sub>2</sub>-лазера [5, 19]. Высокое содержание воды в большинстве биологических тканей в значительной степени объясняет тот факт, что именно термический эффект имеет существенное значение в характеристике их повреждений, особенно при



действию излучения в красной и инфракрасной областях спектра, так как поглощение в этой части спектра обусловлено практически полностью водой [20]. При плотностях потока излучения, превышающих указанные, происходит поглощение лазерной энергии молекулами воды, что приводит к их испарению и последующей коагуляции молекулы белка. Наблюдаемые при этом структурные изменения аналогичны результатам обычного термического воздействия. Однако лазерное излучение обеспечивает строгую локализацию поражения, чему способствует обводненность биообъекта и поглощение рассеиваемой энергии в пограничных с облучаемой областями. При импульсных термических воздействиях ввиду короткого времени воздействия и быстрого испарения воды наблюдается так называемый взрывной эффект: возникает выброс, состоящий из частиц ткани и паров воды [13].

Применение лазера в качестве режущего инструмента или коагулятора основано на превращении энергии электромагнитного излучения в тепловую энергию, что возможно, только если это излучение будет поглощено специфическими хромофорами ткани. Поглощенная тепловая энергия вызывает локальное повышение температуры в объеме ткани, подвергнутом облучению. Если температура меньше некоторой критической соответствующей фазовому переходу из твердого или жидкого состояния в газообразное, то температура повышается пропорционально плотности энергии. Термические свойства биологической ткани определяются в основном ее теплопроводностью, отводом тепла сосудистой системой и способностью ткани к накоплению тепла [5, 13]. Ряд авторов считает, что проникновение лазерного излучения зависит от спектральной области излучения и от типа ткани, при этом имеет значение не только гистологическая природа ткани, но и ее принадлежность [21, 22]. Сравнение глубины проникновения в различные ткани излучения гелий-неонового (длина волны 630 нм) и аргонового (514 нм) лазеров показало, что первое проникает в среднем в 3 раза глубже. Мышечная ткань кролика оказалась наиболее проникаемой, чем соответствующая ткань коровы и различные ткани человека.

В последние годы с появлением новых областей применения лазера для обработки биологических тканей возникла необходимость выработки методик и критериев для оптимизации параметров лазерных излучателей. Имеются данные об использовании лазера для изготовления аллотрансплантатов из кадаверных тканей [23, 24]. Этап моделирования (придания необходимой формы) трансплантатов осуществляют лазером, при этом особо важным являются аспекты максимально щадящего воздействия на гистоструктуру донорских тканей. В этой связи проведено гистологическое изучение кадаверной аорты и твердой оболочки головного мозга после различных технологических воздействий на них трепаном, лучем лазера и гидрорезом. Было установлено, что наименьшее отклонение в структуре волокнистых компонентов в зоне реза донорской ткани наблюдалось при использовании лазерной технологии [24].

Эффективность лазерного моделирования соединительнотканых трансплантатов изучали и другие авторы [25]. Проведены исследования зоны лазерного реза трансплантатов, изготовленных из различных видов соединительной ткани: рыхлой волокнистой соединительной ткани (висцеральные

оболочки внутренних органов, фасции), плотной неоформленной волокнистой соединительной ткани (дерма, твердая оболочка головного мозга), плотной оформленной волокнистой соединительной ткани (сухожилия различных локализаций). Анализ полученных данных показал следующее: у трансплантатов твердой мозговой оболочки и пяточного сухожилия в зоне лазерного реза происходит частичная гомогенизация пучков коллагеновых волокон, которая наиболее выражена у края трансплантата, то есть в зоне прохождения луча лазера. По мере отдаления от зоны реза степень гомогенизации пучков коллагеновых волокон уменьшается. Максимальная ширина зоны деструкции достигает 4 мкм. Подобная картина наблюдается и при исследовании трансплантатов дермы. У данных трансплантатов в зоне лазерного реза пучки коллагеновых волокон теряют структурную организацию и приобретают вид аморфной массы. Ширина зоны деструкции пучков коллагеновых волокон трансплантатов дермы достигает 5 мкм. У трансплантатов, изготовленных из фиброзной капсулы почки и глассоновой капсулы печени, в зоне лазерного воздействия наблюдаются редкие очаги деструкции пучков коллагеновых волокон в виде набухания и частичной дезорганизации последних. Максимальная ширина таких очагов не превышает 1 мкм. В целом структурная организация в зоне лазерного реза у трансплантата фиброзной капсулы почки и глассоновой капсулы печени не изменяется [25].

Обзор данных литературы по существующим на сегодняшний день результатам исследований воздействия лазера на биологическую ткань показал, что механизм воздействия до конца не выяснен. Опубликованных данных на эту тему не много. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований по поиску оптимальных режимов лазерного излучения для повышения эффективности воздействия на биологические ткани.

**Шангина О.Р.** – ORCID ID: 0000 0002 0343 1792

**Гайнутдинова Р.Д.** – ORCID ID: 0000 0001 5062 7811

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Шербак А.И. Лазерная физика в медицине // УФН. – 2010. – Т. 180, №6. – С. 661–665.
2. Елагин В.В., Шахова М.А., Карабут М.М. и др. Оценка режущих свойств лазерного скальпеля, оснащенного сильно поглощающим покрытием оптического волокна // Биомедицинские исследования. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 55–60.
3. Скобелкин О.К. Лазеры в хирургии. – М.: Медицина, 1989. – 256 с.
4. Гамалея Н.Ф. Лазеры в эксперименте и клинике. – М.: Медицина, 1972. – 232 с.
5. Плужников М.С., Лопотко А.И., Рябова М.А. Лазерная хирургия в оториноларингологии: монография. – С.Пб. – Мн.: ПП «АНАЛМ». – БДП, 2000. – 224 с.
6. Москвин С.В. Эффективность лазерной терапии. – М.: НПЛЦ «Техника». – 2003. – 256 с.
7. Pustovalov V.K., Jean B. Induced Thermal Damage in Pigmented Retinal Tissues. I. Modeling of Laser-Induced Heating of Melanosomes and Selective Thermal Processes in Retinal Tissues // Bulletin of Mathematical Biology. – 2007. – Vol. 69, № 1. – P. 245–263.
8. Владимиров Ю.А. Три гипотезы о механизме действия лазерного облучения на клетки и организм человека // Эфферентная медицина. – М.: ИБМХ РАМН, 1994. – С. 51–67.
9. Булякова Н.В., Попова М.Ф., Зубкова С.М. и др. Стимуляция регенерации облученных и необлученных скелетных мышц млекопитающих. Лазерная и тканевая терапия. – М.: Наука, 1995. – 154 с.
10. Krespi Y.P., Mayer M., Slatkine M. Laser Photocoagulation of the Inferior Turbinates // Operative techniques in otolaryngology – Head and Neck Surgery. – 1994. – Vol. 5, № 4. – P. 287–291.
11. Шахно Е.А. Физические основы применения лазеров в медицине. – СПб: НИУ ИТМО, 2012. – 129 с.
12. Беликов А.В., Скрипник А.В. Лазерные биомедицинские



технологии. – СПб: СПбГУ ИТМО, 2009. – 100 с.

13. Пушкарева А.Е. Методы математического моделирования в оптике биоткани: учебное пособие. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2008. – 103 с.

14. Куликова И.В., Малюков С.П., Бростилов С.А. Моделирование теплового воздействия лазерного излучения на биологические ткани // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 11-2. – С. 425–429.

15. Крайнов А.Ю., Шаповалов А.В., Моисеева К.М. Тепловое воздействие на биоткань от наночастицы, нагреваемой периодическим импульсным излучением лазера // *Известия вузов. Физика*. – 2016. – Т. 59, № 8. – С. 84–89.

16. Yasin Citkaya A., Selim Seker S. Modeling and simulation of temperature distribution in laser-tissue interaction // *Progress in Electromagnetics Research Symposium*. – 2011. – P. 844–847.

17. Onyejekwe O., Sajjadi A.Y., Abdulla U. et al. Mathematical models for analyzing tissue ablation using short pulse lasers // *ASME International Mechanical Engineering Congress and Exposition, Proceedings*. – 2010. – P. 179–185

18. Гримблатов В. М. Современная аппаратура и проблемы низкоинтенсивной лазерной терапии // *Применение лазеров в биологии и медицине*. – Киев: Техника, 1996. – С. 123–127.

19. Liu Y., Niemi M. Ablation of femoral bone with femtosecond laser pulses – a feasibility study // *Lasers in Medical Science*. – 2007. –

Vol. 22, № 3. – P. 171–174.

20. Елисеенко В.И., Пархоменко Ю.Г. Патогенетические механизмы взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями // *Лазеры в хирургии*. – М.: Медицина, 1989. – С. 44–50.

21. Чирков В.Д., Яхонтов Н. Е., Щелоков А. И. Лазеры и их применение в биологии и медицине : учебн.-метод. пособие. – Горький: ГМИ., 1978. – 65 с.

22. Svaasand L., Elingsen R. Optical penetration in human intracranial tumors // *Photochemistry and Photobiology*, 1985. – Vol. 41, – P. 73–76.

23. Шангина О.Р., Хасанов Р.А. Устройство для лазерной резки трансплантатов из биологических тканей. Свидетельство на полезную модель № 23402. Зарегистрировано в Гос. Реестре полезных моделей РФ 11.01.2002.

24. Канюков В.Н., Стадников А.А., Трубина О.М. Биологическое и экспериментально-гистологическое обоснование новых технологий в офтальмохирургии. – М.: Медицина, 2005. – 160 с.

25. Шангина О.Р., Гайнутдинова Р.Д. Оценка степени лазеркоагуляции в зоне лазерного реза у различных по структуре соединительнотканых трансплантатов // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии – 2017: сборник тезисов.* – Астрахань. – С. 30–32.

УДК 616.31

**Э.Р. ГИЗАТУЛЛИНА**

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

## Морфологические и клинические аспекты регенеративной стоматологии

**Контактная информация:****Гизатуллина Эльвира Рафиковна** — кандидат медицинских наук, заведующая отделением регенеративной стоматологии**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.** +7 (347) 293-42-21, **e-mail:** elviragizatullina@yandex.ru

*Обзор подготовлен по данным литературы, посвященной технологиям репаративной регенерации анатомических структур челюстно-лицевой области. Кроме того, представлен анализ экспериментальных и клинических исследований, выполненных на базе Всероссийского центра глазной и пластической хирургии, под руководством профессора Э.Р. Мулдашева (1990–2018). Изложены возможности использования аллогенных биологических материалов «Аллоплант» для стимуляции репаративных возможностей различных анатомических структур, формирующих челюстно-лицевую область.*

**Ключевые слова:** регенеративная стоматология, биологический подход, биоматериал «Аллоплант».

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-28-33

(Для цитирования: Гизатуллина Э.Р. Морфологические и клинические аспекты регенеративной стоматологии. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 28–33)

**E.R. GIZATULLINA**

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

## Morphological and clinical aspects of regenerative dentistry

**Contact details:****Gizatullina E.R.** — Ph. D. (medicine), Head of the Department of Regenerative Dentistry**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.** +7 (347) 293-42-21,**e-mail:** elviragizatullina@yandex.ru

*The review was prepared according to the literature on the technology of reparative regeneration of the anatomical structures of the maxillofacial area. In addition, an analysis of experimental and clinical studies performed on the basis of Russian Eye and Plastic Surgery Center, under the guidance of Professor E.R. Muldashev (1990–2018), is presented. The possibilities of using allogeneic «Alloplant» biomaterials to stimulate the reparative capabilities of various anatomical structures that form the maxillofacial region are outlined.*

**Key words:** regenerative dentistry, biological approach, «Alloplant» biomaterial.

(For citation: Gizatullina E.R. Morphological and clinical aspects of regenerative dentistry. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 28–33)

Исторически стоматология базировалась на двух концептуально разных научных платформах, одна из которых сопряжена с развитием современной физики, химии, материаловедения и других медико-технических дисциплин. Данный вектор развития стоматологии определяется как технократический. Наиболее значимыми достижениями этого тренда явились современная имплантология, развитие

индустрии синтетических полимеров, металлоконструкции, композитных материалов и т.д. Развивая данное направление, исследователи исходили из того, что ткани органов полости рта имеют низкий регенеративный потенциал. В тоже время параллельно с технократическим подходом появлялись технологии биологического порядка, основанные на возможности стимуляции регенеративных про-



цессов в тканях челюстно-лицевой области. Данный подход появился позже по причине того, что органы полости рта имеют широкий спектр индивидуальной изменчивости, разное гистогенетическое происхождение тканей в эмбриогенезе, различный спектр регенеративных возможностей. Одни структуры хорошо регенерируют, а другие практически утратили эту возможность. Биологический вектор развития опирается на достижения фундаментальной медицины, клеточной биологии, генетики, тканевой и клеточной трансплантологии [1].

В начале XXI в. есть основания констатировать, что в стоматологии сформировались и получили развитие два направления. Условно их можно назвать технократическим и биологическим. Выход монографии А. Барона [1] указывает на определенные перспективы в развитии регенеративных подходов в стоматологии. Однако заявленное автором название монографии значительно шире, нежели ее фактическое содержание. Сам термин «регенеративная стоматология» ставит проблему довольно широко, то есть речь должна идти о регенерации слизистой оболочки, кожи и мягкого остова, о репарации костных структур и тканей зуба. Однако, несмотря на то, что А. Барон [1] фактически рассматривал регенерацию только костной ткани, указанная монография является знаковой.

Уместно отметить, что попытки использовать в стоматологической практике трансплантаты биологического происхождения предпринимались более века назад. Так, с конца XIX столетия в медицинской литературе появлялись работы, рассматривающие стоматологические проблемы с биологических позиций. Например, В.М. Антонецкий защитил в 1865 г. диссертацию «О реплантации и трансплантации зубов». И.В. Радзимовский (1881) использовал структурные элементы надкостницы для стимуляции регенерации костей лицевого черепа. В той же орбите следует рассматривать работу Ю.А. Косовского (1869) «Регенерация костей свода черепа при участии клеток костного мозга» [2]. Последние исследования опередили свое время и не были востребованы клинической практикой. Главный принцип регенеративной медицины – максимально возможное восстановление структуры и функций поврежденных тканей или органов путем оптимизации процессов репаративной регенерации – долгое время в стоматологии считался невозможным [3]. С одной стороны, продолжало доминировать представление о низком регенеративном потенциале органов и тканей зубочелюстной системы. С другой стороны, появление различных синтетических материалов позволяло решать до определенного уровня главные задачи, встающие перед врачом-стоматологом: восстановление функции и эстетики челюстно-лицевой области.

Зуб, альвеолярная кость, перидонтальные связки, десна – это те органы и ткани, с которыми чаще всего работает врач-стоматолог. Конечно, в первую очередь принципы регенеративной медицины были исследованы на костной ткани верхней и нижней челюстях. Травмы челюстно-лицевой области, опухоли и кисты, воспалительные процессы, заболевания пародонта – это та патология, которая требовала проведения костной пластики. В соответствии с действующей классификацией различают ауто-трансплантацию, аллотрансплантацию, изотрансплантацию, ксенотрансплантацию, имплантацию [4]. Остановимся кратко на исторических аспектах развития каждого из указанных технологий трансплантации. В 1821 г. была проведена первая до-

кументированная ауто-трансплантация кости человеку при трепанации черепа доктором Walter. В 1915 г. Morestin описал пересадку кадаверного хряща. Данный метод был широко внедрен в клиническую практику, хрящ хорошо обрабатывался и неплохо приживлялся. В 30-х годах XX в. были предложены аллогенные имплантаты костной ткани, широкое применение которых началось в 60–70 гг. прошлого столетия. Сегодня на стоматологическом рынке представлено великое множество различных алло- ксенотрансплантатов, полимеров. Есть исследования по применению аллогенных клеточных трансплантатов в челюстно-лицевой области. Накоплен большой объем знаний в области регенерации костной ткани, и есть понимание, что этим процессом можно управлять. Положительный клинический результат зависит от правильного выбора костного материала в каждом конкретном случае [5].

Возможность регенерации тканей зуба долгое время считалась невозможной в принципе. Однако в современной регенеративной стоматологии бурно развивается направление, изучающее регенерацию пульпы и дентина. Как известно, осложненные формы кариеса – пульпит и периодонтит – занимают второе и третье место в структуре стоматологических заболеваний в России [6]. Сохранение витальной пульпы у инфицированного или травмированного зуба представляет большой интерес. В основном исследования в данном направлении проводятся на зубах с незаконченным апексогенезом, то есть у детей и подростков. Регенеративная эндодонтия – биологически обоснованная процедура, предназначенная для замещения поврежденных структур, включая дентинные и корневые структуры, а также клетки пульподентинного комплекса [7]. Первые исследования по регенерации пульпы зуба относятся к 1960-м гг., когда Остби оценил роль тромба в эндодонтической терапии. Он провел клинические исследования, в ходе которых вызвал кровотечение в апикальной трети корневого канала с последующим заполнением коронарных двух третей гуттаперчей и пастой, в состав которой входят оксид цинка и порошок гуттаперчи. Остби заметил, что сгусток крови постепенно замещался грануляционной тканью и волокнистой соединительной тканью. Поскольку истинной регенерации не наблюдалось, исследования в данном направлении прекратились [8]. В 1981 г. появились исследования о развитии сосудистой сети в пульпе собаки с использованием пересаженных зубов. Это исследование показало, что новые сосуды заполнили корневой канал через три недели. Несмотря на то, что пульпа была некротической, она функционировала как проводник, по которому клетки заселяли корневой канал. Если ткань пульпы удаляла до ауто-трансплантации, то реваскуляризация наблюдалась в значительно меньшей степени. В 1996 г. Sato et al. стерилизовали инфицированный дентин корневого канала путем местного применения смеси цiproфлоксацина, метронидазола и миноциклина. Chueh et al. также сообщили, что полная дезинфекция канала и регенерация были достигнуты путем использования только гидроксида кальция. В 2001 г. был опубликован первый клинический случай регенеративной эндодонтической терапии, описывающий альтернативную процедуру апексификации премолярного зуба нижней челюсти человека с неполным формированием корней, хроническим апикальным периодонтитом. Через 30 месяцев зуб ответил на электрическое воз-

действие пульпы и завершение апексогенеза, что подтверждали рентгенологические исследования. Количество гистологических подтвержденных фактов истинной регенерации пульпы на сегодняшний день крайне ограничено [9]. Регенеративная эндодонтия является приоритетным направлением в эндодонтии. Количество публикаций, связанных с регенеративной эндодонтией, значительно возросло за последние годы. Большой интерес представляет также и регенерация дентина, которую можно отнести к процедурам в области регенеративной эндодонтии. В 1994 г. А.Д. Смит в эксперименте вызвал реактивный дентиногенез (выработка заместительного дентина жизнеспособными одонтобластами пульпы). Стоматология находится на этапе изменения парадигмы эндодонтического лечения от традиционного стандартного лечения корневых каналов до полной замены поврежденных тканей пульпы [10].

Самостоятельное направление регенеративной стоматологии было разработано в диссертации Э.Р. Мулдашева [19]. В данной работе через крауно-фасциальную хирургию автором были обоснованы общетеоретические и прикладные аспекты создания биоматериалов «Аллоплант». Рассматриваемое клинко-морфологическое исследование составляло технологический базис в изготовлении трансплантатов с заданной фиброархитектоникой, гистологическими и биомеханическими свойствами. В последние три десятилетия на базе Всероссийского центра глазной и пластической хирургии продолжается активная разработка проблемы регенеративной стоматологии, используя для этого трансплантационные материалы «Аллоплант». Из всего производимого спектра биоматериалов в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии используются следующие виды:

1. Аллоплант для контурной костной пластики.
2. Аллоплант – ограничитель для направленной тканевой регенерации (дермальный).
3. Аллоплант – ограничитель для направленной тканевой регенерации (фасциальный).
4. Стимулятор остеогенеза (порошкообразный).
5. Стимулятор остеогенеза (пластинчатый).
6. Аллоплант для хирургического лечения пародонтоза.
7. Аллоплант для тампонады раневых дефектов полости рта.
8. Аллогенный хрящ.
9. Аллоплант для пластики челюсти.
10. Аллоплант для детализации контуров наружного носа.
11. Набор для контурной пластики лица.
12. Аллоплант для контурной пластики лица.
13. Аллоплант для замещения объемных дефектов тканей.
14. Аллоплант – стимулятор регенерации диспергированный.

На базе нашего центра и в других федеральных институтах проведены экспериментальные и клинические исследования по поводу возможного применения указанных биоматериалов в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Далее приводится обзор указанных работ.

В первую очередь разрабатывались биоматериалы для костной пластики. На сегодняшний день известны различные методы хирургического решения проблемы недостатка костной ткани. Одним из методов является применение аллотрансплантатов на этапе оперативного лечения. Тканевым банком «Аллоплант» выпускаются различные костные ал-

лотрансплантаты для челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Разработал и внедрил в практику хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии оригинальные костно-пластические операции с применением биоматериала «Аллоплант» Н.Е. Сельский [11], который изучил возможности применения костных биоматериалов «Аллоплант» в эксперименте, а затем в клинике. На основании экспериментальных данных были сделаны выводы о том, что комбинированные костные аллотрансплантаты с ограничителями являются физиологически адекватным материалом для замещения костных дефектов реципиента. Аллодермальный и фасциальный ограничители являются более совершенными мембранами-ограничителями, чем синтетические. В результате проведенных исследований было выявлено, что аллогенные костные трансплантаты, полностью замещаются, как губчатым костным веществом, так и компактным остеоидным строением в зависимости от гистолопографического расположения [11]. Костный аллотрансплантат «Стимулятор остеогенеза» выпускается в виде костной стружки, различного размера. Данный биоматериал активно применяется в амбулаторной хирургической практике, когда есть необходимость заполнить небольшие костные дефекты или на этапе подготовки к имплантации.

Рассмотрим возможность применения костных биоматериалов «Аллоплант» на клиническом примере отделения регенеративная стоматология нашего учреждения.

В современной стоматологии существует два мнения по поводу тактики лечения периодонтитов (апикальных и маргинальных). С одной стороны, исследователи предлагают зубосохраняющие операции [12] (рис. 1). С другой стороны, есть мнение о правильности выбора имплантационных технологий. В обоих случаях есть необходимость использовать на этапах оперативного вмешательства костные биоматериалы и мембранные ограничители [12]. Костные аллотрансплантаты и мембраны серии «Аллоплант» широко внедрены в клиническую практику во многих клиниках Российской Федерации.

Замещение крупных дефектов после хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований является большой проблемой в челюстно-лицевой хирургии. С.В. Вырупаев разработал авторские методики по применению аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для замещения больших объемов органов и тканей челюстно-лицевой области после удаления злокачественных опухолей.

Оригинальные исследования были проведены Ф.И. Каюмовым по применению аллотрансплантатов серии «Аллоплант» при хирургическом лечении анкилоза височно-нижнечелюстного сустава. Работа состояла из экспериментальной и клинической части. Автор предложил новую методику хирургического лечения анкилоза височно-нижнечелюстного сустава с применением аллотрансплантатов.

Работы С.Н. Гайфулина, Д.Г. Штеренберга, Л.З. Мусиной, А.И. Бабиной также посвящены внедрению в клиническую практику различных аллотрансплантатов серии «Аллоплант», в том числе аллогенного хряща [13].

Рассмотрим еще один аспект применения технологий регенеративной стоматологии «Аллоплант». Заболевания пародонта – распространенная патология полости рта, встречается по данным литературы у 90% населения земного шара [14]. При заболеваниях пародонта страдает костная ткань, десна и слизистая оболочка десны. В работах У.А. Ман-

суровой показана методика стимуляции регенерации слизистой оболочки десны с помощью биоматериала «Аллоплант». Работы Л.И. Мухаметшиной и Э.Р. Гизатуллиной показали возможность применения различных биоматериалов «Аллоплант» в комплексной схеме лечения воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта [15].

Лечение заболеваний пародонта всегда комплексное (консервативное, хирургическое, ортопедическое, ортодонтическое) [16]. Часто пародонтит развивается на фоне тяжелой сопутствующей общесоматической патологии, которая является противопоказанием к оперативным вмешательствам. Поэтому очень часто требуется консервативная схема лечения заболеваний пародонта [17]. В комплексной схеме лечения воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта мы используем диспергированный биоматериал «Аллоплант» «Стимулятор регенерации». По данным С.А. Муслимова (2000) при введении в ткани реципиента диспергированный биоматериал «Аллоплант» (ДБМА) резорбируется макрофагами [18]. При этом стимулируется рост кровеносных сосудов, эпителиального покрова. Активация процессов репаративной регенерации связана с мобилизацией мезенхимальных стволовых клеток как костномозгового, так и локального происхождения. ДБМА обладает также низкими антигенными свойствами [19, 20]. Данный биоматериал стандартизирован в соответствии с требованиями

технических условий (ТУ-42-2-537-2002) и разрешен для применения в лечебной практике.

Задачей нашего исследования было изучение возможности местного применения ДБМА в комплексном лечении больных с воспалительно-дистрофическими заболеваниями пародонта.

В комплексной схеме лечения хронических генерализованных пародонтитов легкой, средней и тяжелой степени мы использовали инъекционную форму ДБМА «Стимулятор регенерации». Под нашим наблюдением находилось 45 пациентов мужского и женского пола I и II периодов зрелого возраста, не имеющих системных общесоматических заболеваний.

Результаты лечения оценивали по динамике изменений общеклинических, морфологических и ультраструктурных показателей. Для изучения последних проводился забор биопсийного материала до лечения и после лечения через 7 дней, 1 месяц и 3 месяца. Биоптат брался таким образом, чтобы не повредить зубодесневое прикрепление и не сформировать патологический карман. Биоптаты брались с добровольного согласия пациентов.

Наблюдались изменения TNF- $\alpha$  в тканях десен после введения ДБМА «Стимулятор регенерации». Наиболее выраженная его экспрессия при тяжелой степени заболевания соответствовала развившейся в очаге поражения стадии макрофагальной инфильтрации и наблюдалась в сроках 2 суток у

#### Рисунок 1 А

Пациент К. 45 лет, эндодонто-пародонтальное поражение 36 зуба

#### Рисунок 1 Б

Пациент К. 46 лет, через год после лечения

Сначала проводилось классическое эндодонтическое лечение 36 зуба, затем хирургическое лечение с применением аллотрансплантата для хирургии «Аллоплант» «Стимулятор остеогенеза». Конусно-лучевая компьютерная томография: А (до лечения) – сагиттальный и коронарный реформаты. В области верхушки дистального корня 36 зуба визуально определяется деструкция костной ткани без четких контуров, распространяющаяся от внутренней поверхности корня на область бифуркации зуба. Кортикальная пластинка в области дистального корня 36 отсутствует. В пограничных с очагом деструкции костной ткани участках, выявлены очаги перифокального остеосклероза. Тень пломбирочного материала в каналах не прослеживается. Б (после лечения через год) – сагиттальный и коронарный реформаты. Патологические изменения костной ткани в области верхушек корней и в области бифуркации 36 зуба визуально не определяются. Тень пломбирочного материала прослеживается на всем протяжении каналов.

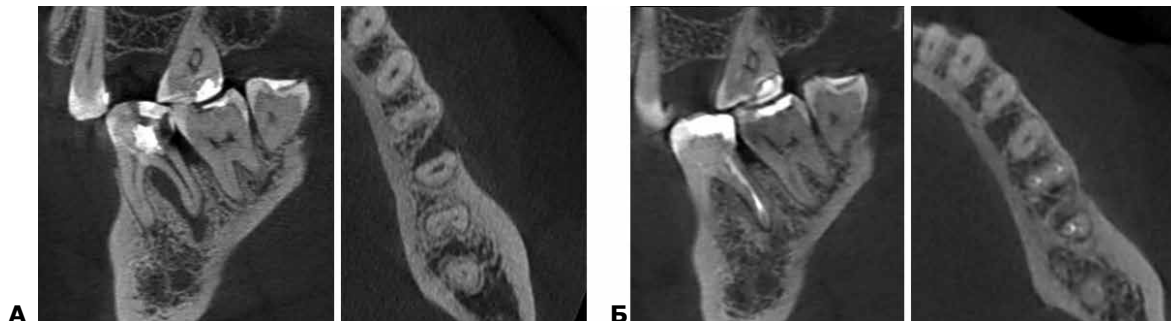
#### Fig. 1 A

Patient K. 45 y.o., endodontal and parodontal lesion of 36 tooth

#### Fig. 1 B

Patient K. 46 y.o., one year after treatment

At first, classical endodontal treatment of 36 tooth was carried out, then surgical treatment with Allopland "Stimulator of osteogenesis". Cone-radial computer tomography: A (before treatment) – sagittal and coronary reformates. At the top of the distal root of 36 tooth, destruction of bone tissue without distinct edges is visualized, spreading from the internal surface of the root to the tooth bifurcation zone. Cortical plate in the distal root of 36 tooth is missing. At the zones boundary to the destructed bone tissue focus, foci of perifocal osteosclerosis are detected. Shadow of filling material in canals is not detected. B (one year after treatment) – sagittal and coronary reformates. At the top of roots and the tooth bifurcation zone of 36 tooth, pathological changes are not visualized. Shadow of filling material is detected along the canals.





**Таблица 1.**  
**Полуколичественное определение экзогенных цитокинов после введения ДБМА в ткани десны при пародонтите в тяжелой степени**  
**Table 1.**

**Semi-quantification of exogenous cytokines after injection of the dispersed Alloplant biomaterial in the gum tissue at severe periodontitis**

Сроки	TGF-b	TNF-α
2 суток	++++	+
7 суток	+++	++++
14 суток	++	+++
21 день	+	++
30 суток	+-	+

12,20%±0,4 при  $p < 0,05$ , 7 суток – 40,11%±5,01 при  $p < 0,05$ , через 14 суток – 31,50%±2,01 при  $p < 0,05$ . По мере формирования стадии фибробластической инфильтрации в пораженных тканях – через 21 день – экспрессии TNF-α выявлялась у 22,90%±2,04 клеток при  $p < 0,05$ , а через 30 суток – 5,00% ±0,05 при  $p < 0,05$  (табл.1).

Через 3 месяца после введения ДБМА в соединительнотканном матриксе оставались в основном клетки фибробластического дифферона. Плотные оформленные пучки коллагеновых волокон содержали умеренное количество основного вещества и при окраске по Ван-Гизон приобретали фуксинофильные свойства, свидетельствующие о восстановлении фибриллярной структуры. Количество кровеносных сосудов было относительно небольшим.

Таким образом, при пародонтите различной степени тяжести через 3 месяца после комплексного лечения с использованием ДБМА «Стимулятор регенерации» наблюдалась тенденция восстановления структуры, архитектоники и тинкториальных свойств тканей. В тканях отсутствовала воспалительная инфильтрация, выявлялись базофилия базального слоя многослойного плоского ороговевающего эпителия при окраске гематоксилином и эозином и уплотнение структуры фуксинофильных коллагеновых волокон при окраске по Ван-Гизону.

В эти же сроки после введения ДБМА в биопсийном материале даже у больных с тяжелой степенью пародонтита выявлялось улучшение структуры эпителия десны, исчезал отек. В инфильтратах уменьшалось количество сегментоядерных лейкоцитов лимфоцитов. На данном этапе инфильтрация была незначительна. Появились новообразованные сосуды. Отслеживались явные признаки улучшения структуры и архитектоники коллагеновых волокон.

Таким образом, введение ДБМА больным с разной степенью тяжести пародонтита вызывает увеличение количества новообразованных сосудов в слизистой оболочке десны, что опосредованно улучшает гемотканевые взаимодействия и приводит к улучшению структуры эпителия и соединительнотканной основы десны человека. Введение диспергированного биоматериала в очаг хронического воспаления десен приводит к комплексу гистохимических, клеточных, экстрацеллюлярных и биомеханических трансформаций. В частности активация TNF-α рассматривается как один из факторов ремоделирования внеклеточного матрикса и восстановления фиброархитектоники соединительной ткани десен. Существенно изменяется и клеточный состав соединительной ткани десны на фоне коррекции пародонтита с использованием биоматериала.

В частности увеличивается число функционально активных макрофагов, образуются макрофагально-фибробластические контакты, восстанавливаются пропорции клеток фибробластического дифферона (рис. 2). Следует отметить, что изменения местного иммунного статуса на фоне инъекционного введения ДБМА изучены А.И. Булгаковой.

Многолетний опыт применения диспергированной формы биоматериала «Аллоплант» в комплексной схеме лечения воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта позволяет рекомендовать данную методику к широкому применению.

Новой вехой в регенеративной стоматологии стала регенеративная эндодонтия. И здесь биоматериал «Аллоплант» также нашел свою сферу применения.

Исследования в данном направлении выполнены на базе нашего центра Л.Л. Гиззатуллиной. В частности была разработана «Биологическая прокладка для лечения пульпита», патент № 2276610 Российской Федерации, включающая аморфный протеогликановый матрикс, модифицированный дентин и стимулятор остеогенеза, которая является адекватным субстратом для пролиферации отростков дентинобласта с последующим формированием дентинных трубочек и минерализацией регенерата.

Экспериментальная часть работы проводилась на 16 практических здоровых беспородных собаках и заключалась в воспроизведении хронического травматического пульпита и глубокого травматического кариеса. В эксперименте использовано 40 постоянных зубов. В опытной группе применяли «Биологическую прокладку для лечения пульпита», а в контрольной группе – «Радоцем-П», фирмы «Радуга Р», Россия. Зубы распределены по срокам исследования на 7, 28, 75 и 180 суток от начала опыта. После приготовления материала для гистологического исследования проводили окрашивание гематоксилином и эозином по Ван-Гизону и по Маллори. Дополнительную информацию получили при исследовании тканей зуба методом поляризационной микроскопии.

Исследования гистологических препаратов позволили выявить два вектора дентиногенеза. Вектор формирования третичного дентина ориентирован в сторону полости зуба, другой вектор формирует регенерат на месте дентин-Аллопланта, который представляет собой биологический композит на основе стимулятора ангиогенеза и дентина, консервированного по технологии «Аллоплант». Формирование регенерата на месте дентин-Аллопланта выявлено на 75 сутки эксперимента в сериях: глубокий травматический кариес (рис. 3) и хронический травматический пульпит. Таким образом, данная работа доказывает принципиальную возможность репаративного дентиногенеза при трансплантации специальных форм биоматериалов «Аллоплант» (патент № 2276610).

На основе результатов приведенных экспериментальных исследований в настоящее время отрабатываются технологии их практического применения. После завершения клинических испытаний планируется регистрация данного биоматериала и возможна организация его лабораторного производства.

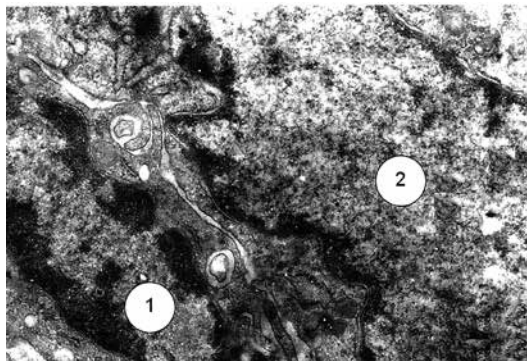
Обобщая представленные материалы, считаем необходимым дать читателю ссылку на обзор публикаций И.Я. Бозо с соавторами [21] по чисто теоретическим проблемам. Авторами собран обширный материал по свойствам мультитипотентных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из интраоральных источников: слизистой оболочки щеки

**Рисунок 2**

**Макрофагально (1) – фибробластический (2) контакт. 10 суток после введения ДБМА при тяжелой степени пародонтита. Электронная микрофотография. Ув. x 14000.**

**Fig. 2**

**Macrophagal (1) – fibroblastic (2) contact. 10 days after inserting ДБМА under severe periodontitis. Electronic microphotography. Magnified 14000.**



и десны, периодонтальной связки, пульпы зуба, апикального периодонта, надкостницы челюстей.

Работа демонстрирует значительный регенеративный потенциал самых различных анатомических структур кранио-фациальной области. Представленный нами экспериментальный и клинический опыт трансплантации ацелюлярного матрикса «Аллоплант» концептуально связан с указанным выше обзором по прогениторным клеткам. Другими словами, биоматериал «Аллоплант» являет собой адекватный матрикс, на котором регенеративный потенциал интраоральных камбиальных клеток.

**Выводы**

Технократический и регенеративный подход в стоматологии, являясь, на первый взгляд, антагонистами, фактически дополняют друг друга. Так, прежде чем выполнить операцию имплантации, часто приходится проводить костную пластику с помощью различных аллотрансплантатов, оптимизировать процессы регенерации десны и слизистой оболочки.

В клинической практике необходимо учитывать, что ткани зубного органа и челюстно-лицевой области имеют различный регенеративный потенциал. Связанно это со сложностью эмбрионального развития и различными источниками гистогенетического происхождения органов и тканей челюстно-лицевой области.

Данные литературы и наш клинический опыт показывают, что регенеративный потенциал анатомических образований челюстно-лицевой области, снижается в ряду: слизистая оболочка полости рта > кожные покровы лица и дерма > мягкий осто > костные структуры > соединительнотканые структуры пародонта > пульпа > дентин > эмаль.

**Гизатуллина Э.Р.** – ORCID ID: 0000-0002-5886-1861

**ЛИТЕРАТУРА**

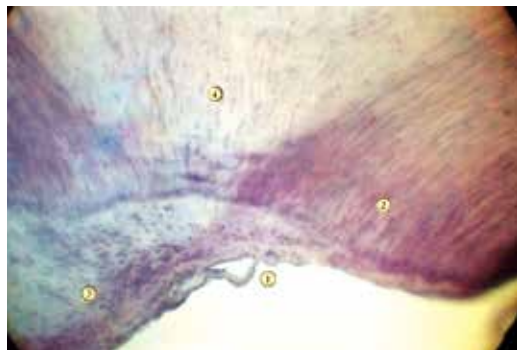
1. Барон А., Нанмарк У. Регенеративные технологии в стоматологии. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 184 с.
2. Пашков К.А., Белолопаткова А.В., Борисенко К.А. Хрестоматия по истории зубопротезирования и стоматологии. – Москва: МГМСУ, 2016. – 419 с.
3. Нигматуллин Р.Т., Гизатуллина Э.Р., Щербаков Д.А., Каримова А.И. Клинико-Морфологические параллели регенеративной стоматологии // Материалы XII конгресса МАМ. – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 149.

**Рисунок 3**

**Глубокий травматический кариес, опытная группа, 75 суток эксперимента. Зона образования регенерата на месте дентин-Аллопланта и третичного дентина. 1) полость зуба, 2) первичный дентин, 3) третичный дентин, 4) регенерат на месте дентин-Аллопланта. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, Гом 3.**

**Fig. 3**

**Deep traumatic caries, experimental group, 75 days after the experiment. Zone of regenerate formation on dentine-alloplant and tertiary dentine. 1) tooth cavity, 2) primary dentine, 3) tertiary dentine, 4) regenerate formation on dentine-alloplant. Counterstaining with hematoxylin and eosin. Ob. 20, Gom 3.**



4. Панкратов А.С., Лекишвили М.В., Копецкий И.С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы: руководство для врачей. – Москва: Издательство БИНОМ, 2011. – 272 с.

5. Хасанова Л.Р., Хабиев К.Н. Выбор остеопластического материала при проведении операции синус-лифтинг: монография. – Уфа, 2014. – 164 с.

6. Адамчик А.А. Клиническое обоснование к использованию лечебной пасты для временного пломбирования каналов корней зубов при лечении деструктивных форм хронического периодонтита // Эндодонтия today. – 2016. – № 1. – С. 17–22.

7. Рикуччи Д., Сикейра Ж. Эндодонтология. Клинико-биологические аспекты. – Москва: Азбука, 2015. – 416 с.

8. Ostby B.N. The role of the blood clot in endodontic therapy. An experimental histologic study // Acta Odontol Scand. – 1961. – Vol. 19. – P. 324–353.

9. Chueh L.H., Ho Y.C., Kuo T.C., Lai W.H. et al. Regenerative endodontic treatment for necrotic immature permanent teeth // J Endod. – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 160–164.

10. Smith A. Tooth tissue engineering and regeneration a translational vision // J Dent Res. – 2004. – Vol. 83, № 7. – P. 517–525.

11. Сельский Н.Е. Применение биоматериалов «Аллоплант» в челюстно-лицевой хирургии. – Уфа, 2000. – 224 с.

12. Хасанов Р.А. Инъекционная форма аллотрансплантатов серии «Аллоплант». Получение, анализ, биологическая активность: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. – Пермь, 1999. – 24 с.

13. Щербаков Д.А., Лебедева А.И., Каримова А.И. Восстановление переднелатеральной стенки верхнечелюстного синуса аллогенными биоматериалами // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 104–109.

14. Вольф Г.Ф., Ратейцхак Э.М., Ратейцхак К. Пародонтология. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 548 с.

15. Мухаметшина Л.И., Хусаинова Л.И., Гафаров В.Г. Метод определения плотности костной ткани в норме, патологии и при пародонтологических операциях с применением биоматериала серии «Аллоплант» // Сборник статей III республиканской конференции практикующих врачей-стоматологов. – Уфа, 2007. – С. 87–89.

16. Дмитриева Л.А. (ред.) Пародонтология: национальное руководство. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 704 с.

17. Вольф Г.Ф., Хессел Т.М. Пародонтология. Гигиенические аспекты. – Москва: МЕДпресс-информ, 2014. – 360 с.

18. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии: монография. – Уфа: Башкортостан, 2000. – 166 с.

19. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1994. – 40 с.

20. Бозо И.Я., Зорин В.Л., Еремин И.И., Деев Р.В. и др. Особенности мультитипных мезенхимальных стромальных клеток, полученных из различных интраоральных источников // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 34–42.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## Регенеративная офтальмохирургия

УДК 617.731-002

Г.Г. КОРНИЛАЕВА, И.З. ГАФАРОВ, О.И. КАРУШИН, М.П. КОРНИЛАЕВА

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

## Хирургическое лечение неврита зрительного нерва с применением биоматериалов «Аллоплант»

## Контактная информация:

Корнилаева Гузэль Галеевна — профессор, доктор медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующая учебными курсами.

Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, тел. (347) 293-42-22, e-mail: elias89@yandex.ru

В публикации приведен клинический случай улучшения зрительных функций после хирургического лечения неврита зрительного нерва с применением биоматериалов «Аллоплант». Предлагаемый способ эффективен при данной патологии и предупреждает развитие последующей атрофии зрительного нерва. Полученный результат позволяет говорить о возможности urgentной реабилитации большей части больных с невритом зрительного нерва.

**Ключевые слова:** неврит зрительного нерва, атрофия зрительного нерва, аллотрансплантат.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-34-38

(Для цитирования: Корнилаева Г.Г., Гафаров И.З., Карушин О.И., Корнилаева М.П. Хирургическое лечение неврита зрительного нерва с применением биоматериалов «Аллоплант». Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 34–38)

G.G. KORNILAEVA, I.Z. GAFAROV, O.I. KARUSHIN, M.P. KORNILAYEVA

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

## Surgical treatment of optic neuritis using «Alloplant» biomaterials

## Contact details:

Kornilayeva G.G. — Professor, D. Sc. (medicine), ophthalmic surgeon, Head of educational courses

Address: 67/1 Richard Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, tel. (347) 293-42-22,

e-mail: elias89@yandex.ru

The publication presents a clinical case of improvement of visual functions after surgical treatment of optic neuritis with the use of Alloplant biomaterials. The proposed method is effective in this pathology and prevents the development of subsequent atrophy of the optic nerve. The obtained result allows us to speak about the possibility of urgent rehabilitation of the majority of patients with optic neuritis.

**Key words:** optic neuritis, optic nerve atrophy, allograft.

(For citation: Kornilayeva G.G., Gafarov I.Z., Karushin O.I., Kornilayeva M.P. Surgical treatment of optic neuritis using «Alloplant» biomaterials. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 34–38)

Неврит зрительного нерва (оптический неврит, зрительный неврит) – это острое заболевание, проявляющееся воспалением зрительного нерва (ЗН), характеризующееся резким снижением зрения, изменением поля зрения, появлением центральных и парацентральных скотом и развитием в исходе заболевания атрофии зрительного нерва (АЗН).

Высокий уровень инвалидизации (28%), связанный с развитием атрофии зрительного нерва и приводящий к необратимым изменениям зрительного аппарата, а также широкая распространенность среди лиц молодого возраста объясняет высокую социальную значимость данного заболевания [1]. При адекватном и своевременном лечении у боль-



шинства больных наблюдается полное выздоровление без каких-либо последствий, но в некоторых случаях заболевание приобретает хроническое течение, что в свою очередь приводит к возникновению необратимых изменений зрительных функций. В 75% случаев оптический неврит (ОН) является одним из первых проявлений рассеянного склероза — тяжелого органического заболевания центральной нервной системы, поражающего так же преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста [2].

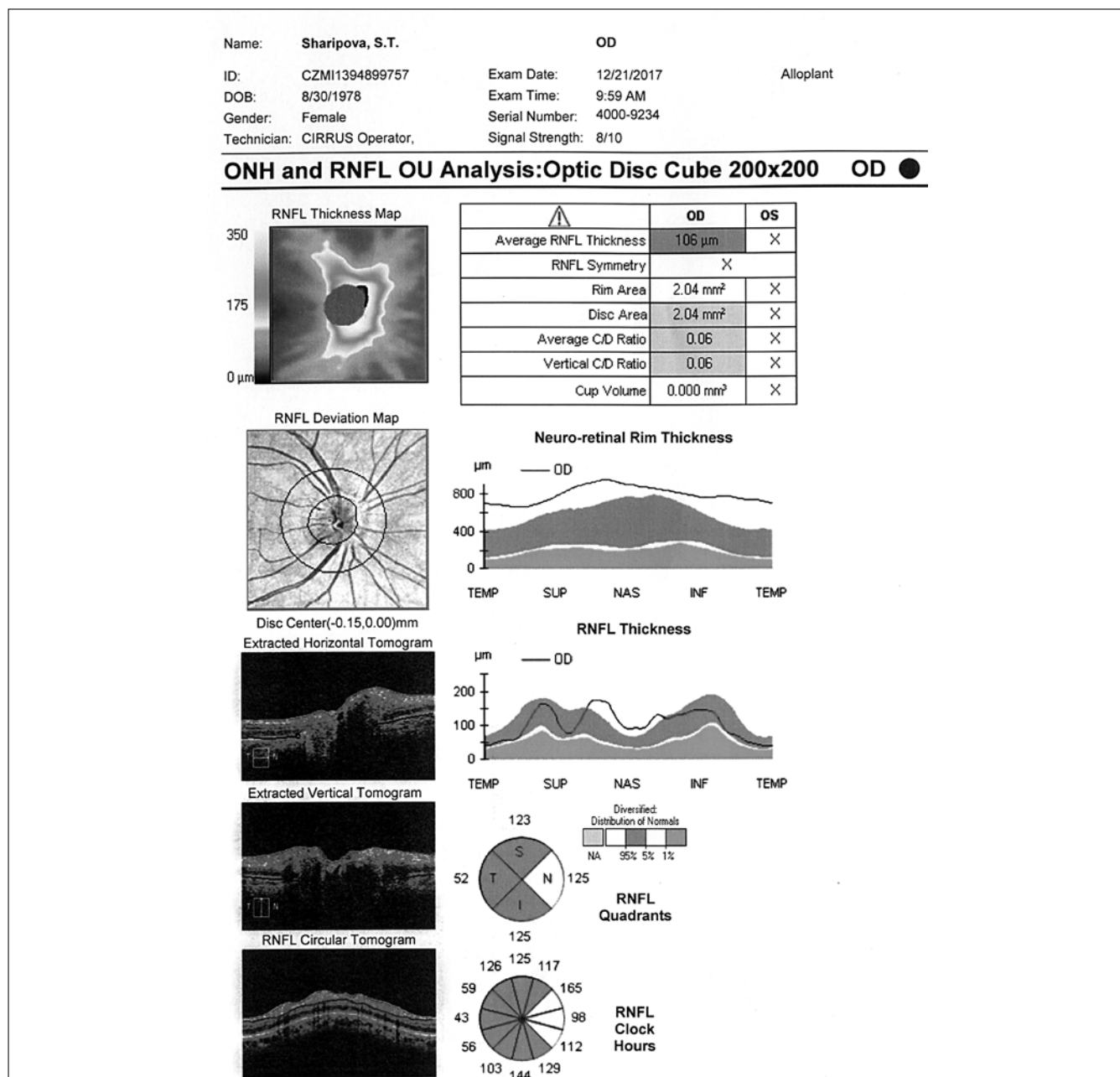
Диагностика воспалительных заболеваний ЗН почти всегда бывает затруднена, а наиболее современные методы диагностики, к которым относятся компьютерная и магнитно-резонансная томография не всегда позволяют выявить причину заболевания. В большинстве случаев офтальмолог или невролог

по месту жительства предлагает пациенту обследоваться для исключения разного рода воспалительных, сосудистых, наследственно-дегенеративных заболеваний и опухолевых процессов.

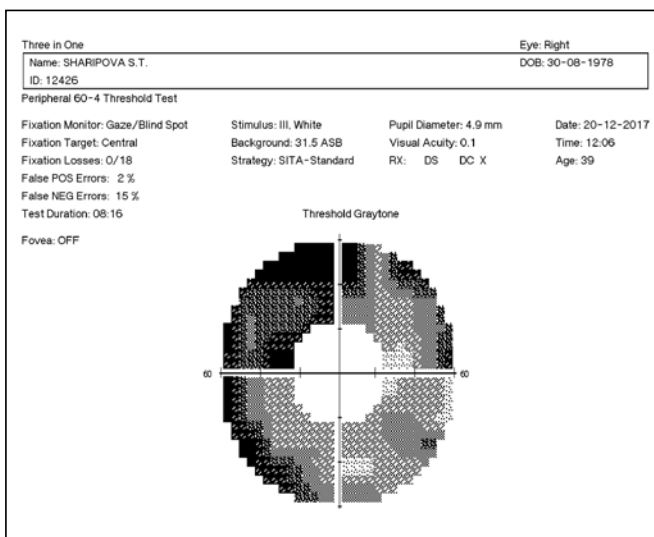
В настоящее время не существует адекватных хирургических способов лечения ОН. В статье представлен клинический случай улучшения зрительных функций при ОН после ревазуляризирующей операции с дренированием супрахориоидального пространства (ревазуляризация ЗН в сочетании с губчатым дренированием) с использованием биоматериалов «Аллоплант» [3].

**Цель исследования** — оценить результаты хирургического лечения пациента с невритом зрительного нерва.

**Рисунок 1**  
**Спектральная оптическая когерентная томография до операции**  
**Fig. 1**  
**Spectral optical coherence tomography before surgery**



**Рисунок 2**  
**Компьютерная периметрия (до операции)**  
**Fig. 2**  
**Computer perimetry (before surgery)**



### Материал и методы

Пациент Ш., 39 лет, обратилась в офтальмохирургическое отделение Всероссийского центра глазной и пластической хирургии в декабре 2017 г. с жалобами на снижение зрения и болезненность при движении правого глаза. Со слов пациента 7 декабря 2017 г. после перенесенной вирусной инфекции почувствовала резкое ухудшение зрения, появились боли при движении глаза, через 4 дня сужение полей зрения правого глаза. После посещения офтальмолога в поликлинике по месту жительства, пациенту была рекомендована консультация в нашем Центре.

Проведенное обследование включало: визометрию, компьютерную периметрию, электрофизиологическое исследование (ЭФИ), определены зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), выполнена спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ), ультразвуковая доплерография сосудов глазного яблока и орбиты. Острота зрения ОУ — 0,1/1,0, по данным кинетической периметрии определялись относительные парацентральные скотомы правого глаза, левый — без патологии. ЭФИ в пределах нормы. Глазное дно: OD — диск ЗН бледно-розовый, контуры в верхнем, назальном и нижнем секторах ступенчаты, сосуды нормального калибра. По данным СОКТ установлено (рис. 1): OD — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной области в пределах нормы. Увеличена толщина СНВС в перипапиллярной области, не определяется экскавация ДЗН — отек ДЗН.

По данным компьютерной периметрии в макулярной области OD (рис. 2а) умеренная депрессия световой чувствительности. В парамакулярной области (15-30° от точки фиксации) значительная депрессия световой чувствительности, более выраженная в верхне-назальном квадранте.

На периферии поля зрения значительная депрессия световой чувствительности. На периферии в верхне-назальном квадранте сохранение остаточной световой чувствительности с локальными участками абсолютного нарушения (рис. 2).

По данным ЗВП на вспышку (световосприятие) отмечается OD устойчивое световосприятие (70 %

от нормы). Скорость проведения информации замедлена.

Отмечено устойчивое предметное зрительное восприятие ( $\approx 10\%$  от нормы), W-образные ответы шахматного паттерна (предметное зрительное восприятие) на OD.

По данным УДС: снижение диастолической скорости кровотока в глазной артерии OD, что свидетельствует о затруднении кровотока на уровне микроциркуляторного русла. Показатели кровотока по глазной артерии OS не изменены. Скорость кровотока в венах не изменена. Признаки дефицита кровотока в системе ретинальных и хориоидальных артерий. На OD отмечается расширение зрительного нерва вместе с оболочками. УЗ-признаки ретробульбарного неврита.

22.12.2017 пациенту была проведена реваскуляризирующая операция с дренированием заднего отдела глазного яблока на OD: реваскуляризация ЗН [4] в сочетании с губчатым дренированием супрахориоидального пространства с целью активного дренирования межоболочечного пространства заднего отдела глаза, в том числе и зрительного нерва.

### Результаты

На 3-и сутки после операции острота зрения — 0,5 с корр. 0,6-0,7/1,0, по данным кинетической периметрии определялось исчезновение скотом правого глаза. Глазное дно правого глаза и СОКТ без изменений.

По данным компьютерной периметрии на OD в центральном поле зрения незначительная депрессия световой чувствительности в пределах возрастной нормы. На периферии поля зрения незначительная депрессия световой чувствительности. Относительно предыдущих результатов на OD отмечается значительное повышение световой чувствительности в исследованном поле зрения, более выраженное на периферии.

По данным ЗВП на вспышку (световосприятие) отмечается OD устойчивое световосприятие (70 % от нормы). Скорость проведения информации незначительно замедлена.

Отмечено устойчивое предметное зрительное восприятие (30-40 % от нормы). Скорость проведения информации замедлена (предметное зрительное восприятие) на OD. В динамике отмечается улучшение формы, увеличение скорости проведения информации и амплитуды ЗВП.

По данным УДС: в динамике отмечается нормализация показателей кровотока в глазной артерии. Увеличение кровотока по ЦАС и ЗКЦА. Скорость кровотока в венах не изменена. Признаки нарушения кровотока в сосудах глаза не отмечается.

Через 1 месяц после операции острота зрения — 0,9-1,0/1,0, кинетическая периметрия в норме. Глазное дно правого глаза без изменений. По данным СОКТ установлено: OD — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной области в пределах возрастной нормы. Умеренно снижена толщина СНВС в темпоральном секторе перипапиллярной области. Относительно предыдущих результатов значительное уменьшение толщины сетчатки в перипапиллярной области (уменьшение отека сетчатки в перипапиллярной области, отека ДЗН).

По данным компьютерной периметрии на OD в центральном поле зрения незначительная депрессия световой чувствительности в пределах воз-



растной нормы. На периферии поля зрения незначительная депрессия световой чувствительности. Относительно предыдущих результатов на OD отмечается значительное повышение световой чувствительности в исследованном поле зрения, более выраженное на периферии.

По данным ЗВП в динамике отмечается улучшение формы, увеличение скорости проведения информации и амплитуды ЗВП.

По данным УДС: гемодинамические параметры кровотока в глазной артерии и в ее основных ветвях определяются в пределах нормальных значений. Скорость кровотока в венах не изменена. Признаков нарушения кровотока в сосудах глаза не отмечается.

Через 6 месяцев после операции острота зрения — 0,9-1,0/1,0, кинетическая периметрия в норме. Глазное дно правого глаза без изменений.

По данным СОКТ установлено: OD — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки в перипапиллярной области в пределах возрастной нормы.

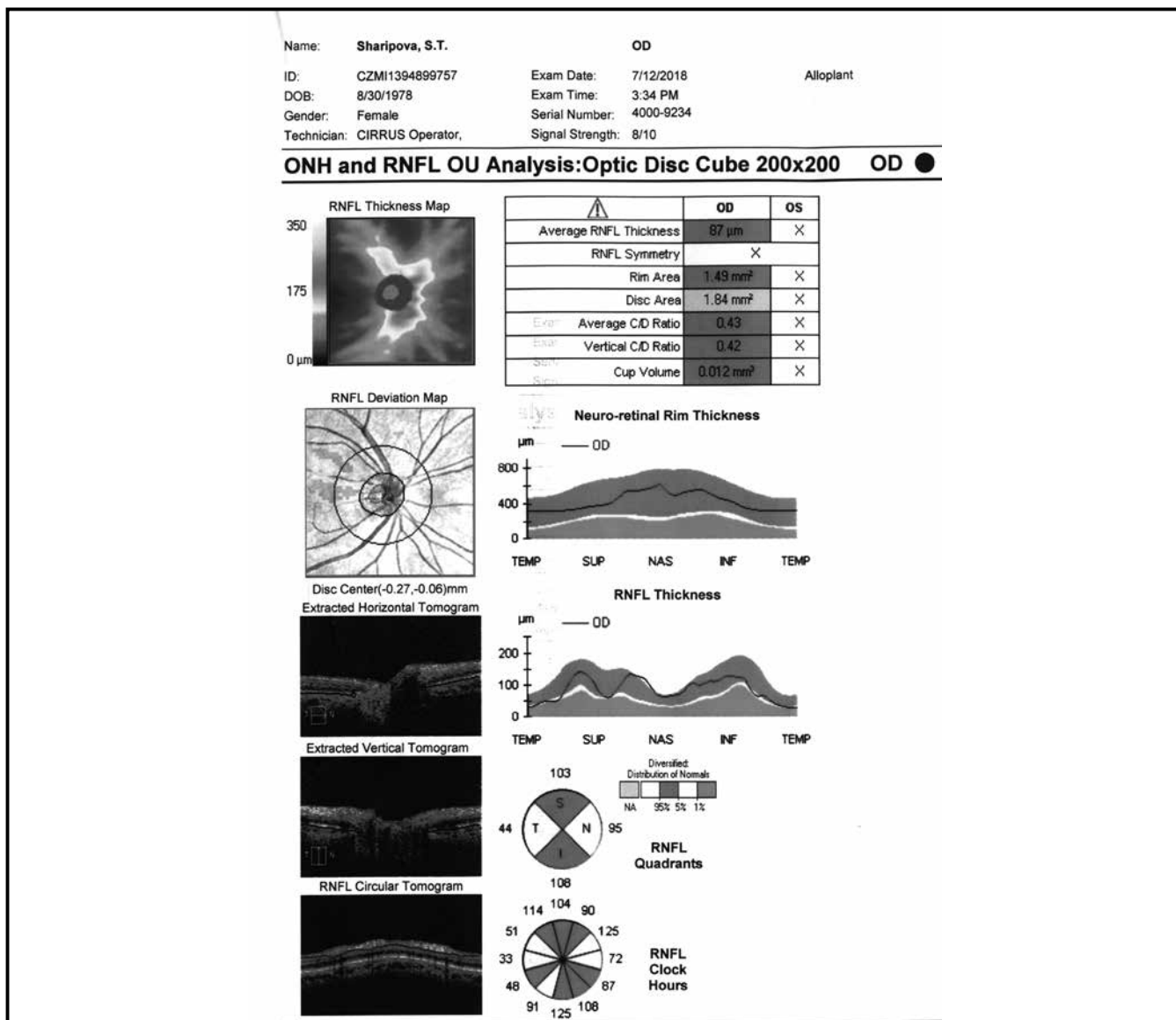
Умеренно снижена толщина СНВС в темпоральном секторе перипапиллярной области. Относительно предыдущих результатов незначительное уменьшение толщины сетчатки в перипапиллярной области (уменьшение отека сетчатки в перипапиллярной области, отека ДЗН) (рис. 3).

По данным компьютерной периметрии на OD в центральном поле зрения незначительная депрессия световой чувствительности в пределах возрастной нормы. На периферии поля зрения незначительная депрессия световой чувствительности (рис. 4). Относительно предыдущих результатов на OD отмечается значительное повышение световой чувствительности в исследованном поле зрения, более выраженное на периферии.

По данным ЗВП в динамике отмечается улучшение формы, увеличение скорости проведения информации и амплитуды ЗВП.

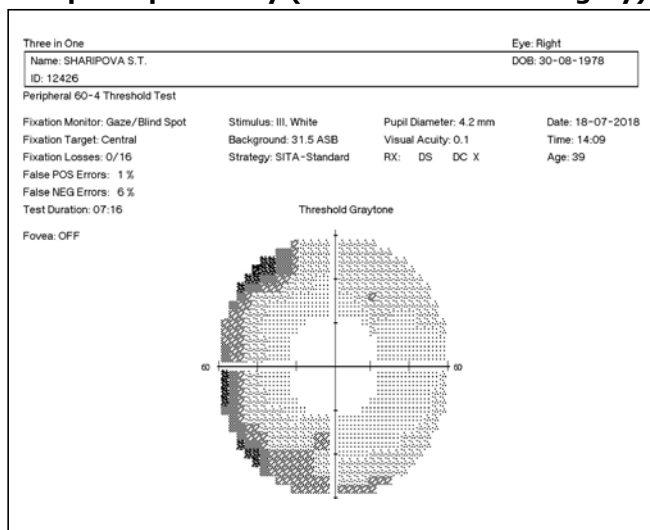
По данным УДС: гемодинамические параметры кровотока в глазной артерии и в ее основных ветвях определяются в пределах нормальных значе-

**Рисунок 3**  
**Спектральная оптическая когерентная томография через 6 месяцев после операции**  
**Fig. 3**  
**Spectral optical coherence tomography six months after surgery**



#### Рисунок 4 Компьютерная периметрия (через 6 месяцев после операции)

**Fig. 4  
Computer perimetry (six months after surgery)**



ний. Скорость кровотока в венах не изменена. Признаков нарушения кровотока в сосудах глаза не отмечается.

#### Обсуждение

На сегодняшний день не существует urgentных эффективных методов лечения неврита ЗН, учитывая торпидное течение заболевания, основное направление консервативной терапии — этиопатогенетическое, в зависимости от выявленной причины заболевания, однако на практике установить ее удается далеко не всегда.

Хирургическое лечение широко не распространено и в качестве альтернативного метода лечения нами предлагается операция, используемая не только в нашем Центре, но и в ряде других клиник. Особенностью нашей методики является активное дренирование супрахориоидального пространства, перипапиллярной зоны ЗН, за счет комбинации двух аллотрансплантатов: первый — для реваскуляризации ЗН, второй — губчатый дренаж. Данный дренаж благоприятно себя показал в хирургии глаукомы и внедрен в клиническую офтальмохирургическую практику ряда клиник России.

Результаты ранее проведенных экспериментально-морфологических исследований показали, что помещенный в супрахориоидальное пространство губчатый биоматериал, обладающий выраженными дренажными свойствами, способствовал нормализации физиологического оттока жидкости в заднем отделе глазного яблока и, таким образом, препятствовал развитию неврита и атрофии ЗН [5].

#### Заключение

Приведенный нами клинический случай с невритом зрительного нерва после операции — реваскуляризация ЗН в сочетании с губчатым дренированием супрахориоидального пространства, показал обнадеживающий положительный результат. В настоящее время ведется сбор материала, который требует анализа и дальнейшего изучения.

Нами наблюдался случай улучшения зрительных функций у пациента с ОН после реваскуляризирующей операции с применением биоматериалов «Аллоплант». Несомненно, положительный эффект данного вмешательства достигается за счет более активного дренирования и расширения супрахориоидального пространства губчатым биоматериалом, длительное поддержание его в таком состоянии, и, как следствие, препятствие нарастанию отека ЗН, приводящего в дальнейшем к его атрофии.

Полученный результат позволяет говорить о возможности urgentной реабилитации большей части больных с невритом ЗН.

**Корнилаева Г.Г.** — ORCID ID: 0000-0002-1915-0311

**Гафаров И.З.** — ORCID ID: 0000-0003-4163-0765

**Карушин О.И.** — ORCID ID: 0000-0002-4561-6314

**Корнилаева М.П.** — ORCID ID: 0000-0003-1433-0206

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Завалишин И.А., Головин В.И. Рассеянный склероз // М.: ГЭОТАР-Медицина, 2011. — С. 13-15.
2. Евтушенко С.К., Деревянко И.Н. Современные критерии ранней диагностики достоверного рассеянного склероза (I сообщение) // Международный неврологический журнал. — 2005. — № 1. — С. 70-85.
3. Мулдашев Э.Р., Корнилаева Г.Г., Гафаров И.З. и др. Способ хирургического лечения неврита зрительного нерва различного генеза // Патент РФ № 2649823; 2017.
4. Карушин О.И., Мулдашев Э.Р., Галимова В.У. Способ лечения атрофии зрительного нерва // Патент РФ № 217099; 2001.
5. Корнилаева Г.Г., Карушин О.И., Гафаров И.З. и др. Губчатое дренирование заднего отдела глазного яблока (экспериментально-морфологическое исследование). Сб.: «X съезд офтальмологов России». — Москва, 2015. — С. 153.



УДК 616.61-007.41:617.7

**А.Б. НУРАЕВА, В.У. ГАЛИМОВА**

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

## Результаты реконструктивных операций при рубцовой деформации и дистопии внутреннего угла глазной щели

### Контактная информация:

**Нураева Айгуль Булатовна** – доктор медицинских наук, офтальмохирург, заведующий отделением

**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.:** +7 (347) 248-98-02, **e-mail:** a.nuraeva@mail.ru

*В реконструктивной хирургии последствий травм и ожогов одной из сложных проблем является репозиция внутреннего угла глазной щели.*

**Материал и методы.** Особенностью разработанной в ходе настоящего исследования тактики хирургического лечения указанной патологии явилось применение аллосухожильных нитей, обеспечивающих прочную фиксацию внутреннего угла глазной щели к внутренней стенке орбиты, и диспергированной формы биоматериала «Аллоплант» «Стимулятор регенерации» с целью профилактики грубого рубцевания тканей в зоне хирургического вмешательства. Всего по предложенной методике прооперировано 53 пациента с посттравматическими и послеожоговыми деформациями и дислокациями век и глазной щели.

**Результаты** проведенных операций показали, что применение биоматериалов «Аллоплант» позволило восстановить функцию медиальной спайки век и правильное положение внутреннего угла глазной щели.

**Ключевые слова:** медиальная спайка век, дистопия внутреннего угла глазной щели, аллосухожильные нити, биоматериалы «Аллоплант».

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-39-42

**(Для цитирования:** Нураева А.Б., Галимова В.У. Результаты реконструктивных операций при рубцовой деформации и дистопии внутреннего угла глазной щели. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 39–42)

**A.B. NURAEVA, V.U. GALIMOVA**

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

## Results of reconstructive surgery for cicatricial deformity and dystopia of the inner canthus

### Contact details:

**Nuraeva A.B.** – D. Sc. (medicine), ophthalmosurgeon, Head of the Department

**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.** +7 (347) 248-98-02, **e-mail:** a.nuraeva@mail.ru

*Reposition of the inner canthus is one of the most difficult tasks in reconstructive surgery related to the aftereffects of injuries and burns.*

**Material and methods.** The specific feature of the surgical treatment tactics developed during our research is the use of allotendinous sutures ensuring solid fixation of the palpebral fissure inner angle to the orbital inner wall. Dispersed form of Regeneration Stimulator «Alloplant» biomaterial was applied to prevent gross scarring of tissues in the surgical area. In total, 53 patients with post-traumatic and post-burn deformities and dislocations of the eyelids and palpebral fissure were operated using the proposed method.



**Results.** The use of «Alloplant» biomaterials made it possible to restore the function of the medial canthal ligament of eyelids and the correct position of the inner canthus.

**Key words:** medial canthal ligament of eyelids, dystopia of inner canthus, allotendinous sutures, «Alloplant» biomaterials.

**(For citation:** Nuraeva A.B., Galimova V.U. Results of reconstructive surgery for cicatricial deformity and dystopia of the inner canthus. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 39–42)

Основными сложностями в реконструкции внутреннего угла глазной щели являются надежная фиксация медиальной спайки век и восстановление слезных путей. С этой целью предложены различные хирургические методики, к примеру, трансназальный способ фиксации медиальной спайки с помощью нержавеющей металлической проволоки, которую проводили через переносицу на противоположную сторону [1, 2, 3, 4]. Другой вариант кантопексии предполагает использование металлической пластинки, которая повторяет изгибы внутреннего угла глазной щели и имеет регуляторы, которые позволяют постепенно увеличивать компрессию фиксирующего устройства [5, 6]. Предложен также способ фиксации внутреннего угла глазной щели через слезные каналы, при котором с помощью опорных элементов можно параллельно интубировать слезные каналы и проводить кантопексию [7]. Более щадящий в отношении структур медиального угла глазной щели способ фиксации внутренней спайки век предложили Elner et al [8]. Метод заключался в наложении кететного шва, который проводили через разрезы конъюнктивы нижнего свода и медиального свода в сторону медиальной стенки орбиты с захватом надкостницы. По мнению авторов, данный способ позволяет регулировать направление кететного шва, а следовательно, положение внутреннего угла глазной щели, а также исключает повреждение слезных путей.

Для восстановления функции медиальной спайки у пациентов с рубцовыми деформациями век и глазной щели нами были разработаны реконструктивные операции с использованием в качестве фиксирующих элементов аллосухожильных нитей, изготовленных по технологии «Аллоплант», которые обеспечивали надежную и длительную фиксацию века к внутренней стенке орбиты [9, 10]. Изучение биомеханических свойств аллосухожильных нитей показало, что этот трансплантат обладает наибольшими показателями прочностных и упругих свойств и характеризуется однонаправленной линейной ориентацией пучков волокон и высокой плотностью их упаковки. Такая фиброструктура способствует замещению волоконистого каркаса трансплантата не одномоментно, а постепенно, в течение 1,5–2 лет, что является условием длительной прочной фиксации тканей с помощью аллосухожильных нитей [11, 12].

Для профилактики рубцовых процессов и дополнительной стимуляции регенеративного потенциала тканей у пациентов с рубцовыми деформациями и дислокациями век и глазной щели была использована диспергированная форма биоматериала «Аллоплант» «Стимулятор регенерации». Применение данного трансплантата обосновано экспериментально-морфологическими исследованиями, которые показали, что диспергированные формы биоматериалов «Аллоплант» на модели ожогового процесса у экспериментальных животных оказывают ингибирующее действие на пролиферацию

фибробластических клеток и способствует формированию структурно-функционального регенерата [13, 14, 15].

**Цель** исследования – оценить эффективность реконструктивных операций с использованием биоматериалов «Аллоплант» у пациентов с рубцовой деформацией и дистопией внутреннего угла глазной щели.

#### Материал и методы

В исследуемую группу вошло 53 пациента с рубцовой деформацией и дистопией внутреннего угла глазной щели. Возраст пациентов составил от 6 до 56 лет. В 84% случаев причиной дислокации внутреннего угла была механическая травма, в 16% – ожоговая. Среди пациентов преобладали взрослые трудоспособного возраста, доля детей до 12 лет составила 20%. В более чем половине случаев (56%) острота зрения у пациентов данной группы была в пределах нормы; у 17% зрение было 0,6–0,9; у 11,5% – на уровне «светощущения». В 12% случаев причиной снижения зрения было помутнение роговицы, в 8% – посттравматическая атрофия зрительного нерва.

Всем пациентам проведены операции по реконструкции внутреннего угла глазной щели, которые заключались, прежде всего, в восстановлении его нормального положения. При рубцовом эпикантусе проводили местную, как правило, Z-пластику (12%). Если дистопия внутреннего угла была связана с вертикальной рубцовой тракцией (56% случаев), то репозицию внутреннего угла проводили путем иссечения подкожных сращений с фиксацией медиальной спайки век к краю внутренней стенки орбиты с помощью аллосухожильной нити. Операцию завершали подкожной инъекцией диспергированного биоматериала «Аллоплант» «Стимулятор регенерации» (76% случаев) для профилактики грубого рубцевания в зоне хирургического вмешательства.

В ходе обследования пациентов у 34 из них было диагностировано повреждение слезных путей. В этой связи проведены соответствующие операции по восстановлению проходимости слезных путей с помощью силикодренирования системой Ритлинга. Операция была выполнена у 25 пациентов. Как правило, операция на слезных путях проводилась вторым этапом после реконструкции внутреннего угла глазной щели. У остальных наблюдаемых пациентов слезные пути восстановлению не подлежали.

#### Результаты

Оценка результатов операций у пациентов с деформацией и дистопией внутреннего угла глазной щели проводилась по следующим критериям: положение наружного и внутреннего угла глазной щели относительно горизонтальной линии; степень симметрии с контралатеральной стороной; расстояние

от внутреннего угла глазной щели до срединной линии лица; длина и ширина глазной щели.

Непосредственно после операции у данной группы пациентов наблюдался умеренный отек тканей, соответствующий операционной травме, в связи с чем глазная щель была сужена. Положение внутреннего угла глазной щели было симметричным относительно горизонтальной линии и в сравнении с контралатеральной стороной. В более поздние сроки по мере уменьшения отека тканей ширина глазной щели восстанавливалась.

Поскольку вышеназванные критерии имеют количественную оценку, мы провели статистическую обработку полученных данных. Показатели расстояния «внутренний угол – середина переносицы (центр симметрии)» после операции в отдаленные сроки практически совпадали с показателями этого параметра на здоровой стороне (рис. 1). Таким же образом происходили изменения и по показателю «длина глазной щели» (рис. 2) – к концу срока наблюдения на оперированной стороне длина глазной щели варьировала в диапазоне 20–29 мм (в среднем 26 мм) и была близка к значениям этого параметра на здоровой стороне (20–30 мм, в среднем 26 мм).

По параметру «ширина глазной щели» показатели оперированного глаза были в среднем 8 мм, а здорового глаза – 9 мм. Полученные результаты

позволили сделать вывод, что в целом разработанные нами операции с использованием биоматериалов «Аллоплант», аллосухожильной нити и диспергированной формы биоматериала «Стимулятор регенерации» приводят к заметному сглаживанию внешних различий пораженного и здорового глаза.

### Выводы

Анализ результатов разработанной нами тактики хирургического лечения рубцовой деформации и дистопии внутреннего угла глазной щели показал, что применение аллосухожильных нитей и диспергированного биоматериала «Аллоплант» «Стимулятор регенерации» позволяет произвести правильную репозицию внутреннего угла глазной щели с восстановлением функции медиальной спайки век, сгладить кожные рубцы, восстановить форму и размеры глазной щели, а также симметричность относительно здоровой стороны.

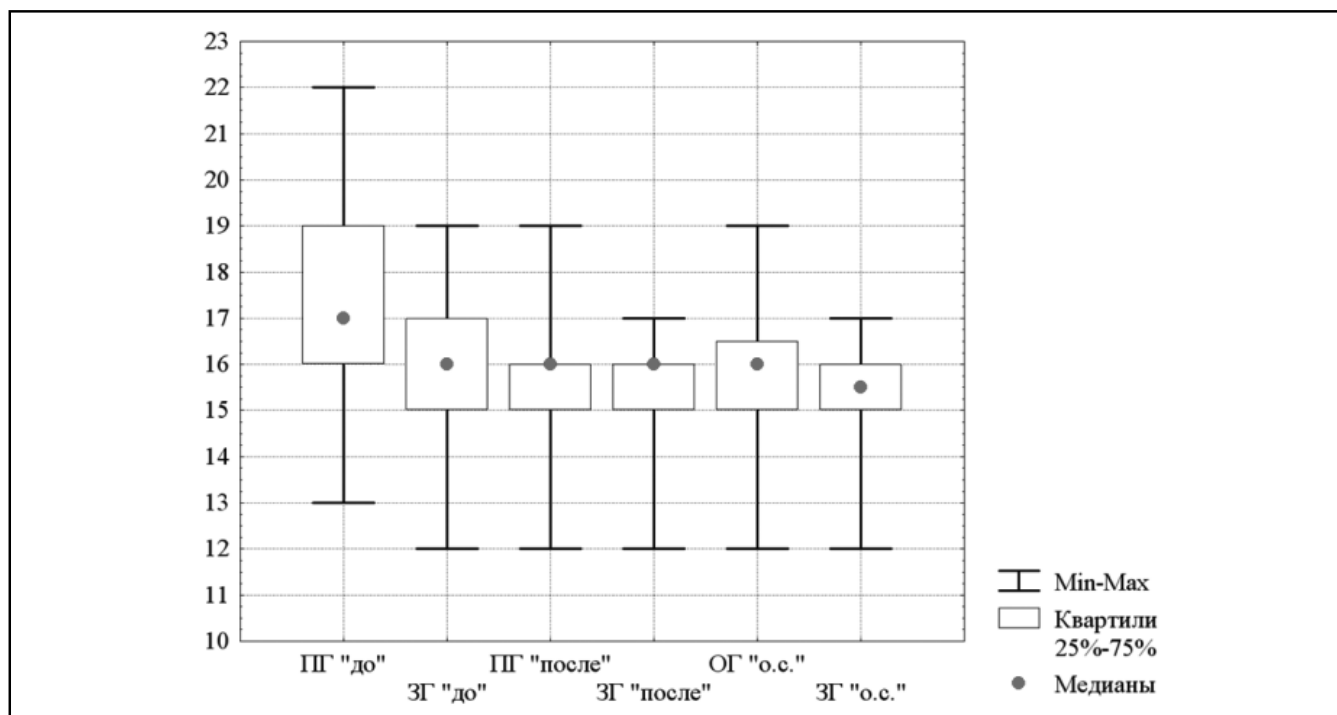
Свойство диспергированного биоматериала «Аллоплант» «Стимулятор регенерации» ингибировать рубцовые процессы может быть использовано в качестве способа профилактики рубцевания и дополнительной стимуляции регенеративного потенциала тканей в послеоперационном периоде у пациентов с деформациями и дислокациями век и глазной щели.

### Рисунок 1

Показатели расстояния от внутреннего угла глазной щели до середины переносицы у пациентов с рубцовой деформацией и дистопией внутреннего угла глазной щели в сравнении с показателями контралатеральной (здоровой) стороны в разные сроки наблюдения. По оси абсцисс: ПГ – «пораженный» глаз, ЗГ – «здоровый» глаз, ОГ – оперированный глаз; «до», «после», «о.с.» – до, после операции в отдаленные сроки. По оси ординат – расстояние от внутреннего угла глазной щели до середины переносицы в миллиметрах

Fig. 1

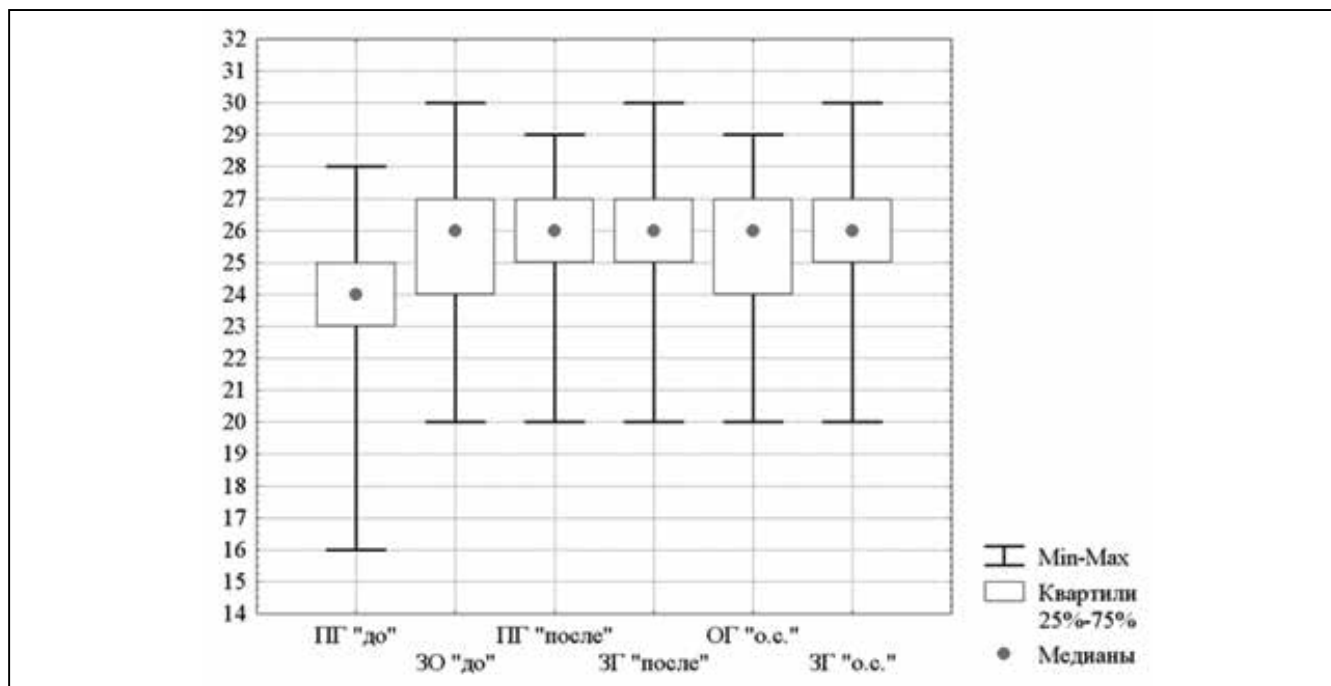
Parameters of the distance between the inner canthus and the middle of nose bridge in patients with scarring deformity and dystopia of inner canthus compared to parameters of the contralateral (healthy) side at various stages of observation. X-axis: ПГ – deformed eye, ЗГ – healthy eye, ОГ – operate eye; «до» – before operation, «после» – after operation, «о.с.» – long-term after operation. Y-axis – distance between the inner canthus and the middle of nose bridge in millimeters



**Рисунок 2**

**Динамика длины глазной щели у пациентов с рубцовой деформацией и дистопией внутреннего угла глазной щели в сравнении с показателями контралатеральной (здоровой) стороны в разные сроки наблюдения. По оси абсцисс: ПГ – «пораженный» глаз, ЗГ – «здоровый» глаз, ОГ – оперированный глаз; «до», «после», «о.с.» – до, после операции в отдаленные сроки. По оси ординат – расстояние от внутреннего угла до середины переносицы в миллиметрах**

**Dynamics of the length of palpebral fissure in patients with scarring deformity and dystopia of inner canthus compared to parameters of the contralateral (healthy) side at various stages of observation. X-axis: ПГ – deformed eye, ЗГ – healthy eye, ОГ – operate eye; «до» – before operation, «после» – after operation, «о.с.» – long-term after operation. Y-axis – distance between the inner canthus and the middle of nose bridge in millimeters**



**Нураева А.Б.** – ORCID ID: 0000-0002-8596-8488  
**Галимова В.У.** – ORCID ID: 0000-0003-3834-8427

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Markowitz B.L., Manson P.N., Sargent L. et al. Management of the medial canthal ligament in nasoethmoidal orbital fractures: The importance of the central fragment in classification and treatment // *Plast. Reconstr. Surg.* – 1991. – Vol. 87. – P. 843–53.
2. Yaremchuk M.J. Changing concepts in the management of secondary orbital deformities // *Clin. Plast. Surg.* – 1992. – Vol. 19. – P. 113–24.
3. Fink S.C., Gocken D.J., Oh A.K., Hardesty R.A. Transnasal canthoplasty // *J. Craniomaxillofac. Trauma.* – 1997. – Vol. 3. – P. 43–48.
4. Turgut G., Ozkaya O., Soydan A.T., Baş L. A new technique for medial canthal tendon fixation // *J. Craniofaciomat. Surg.* – 2008. – Vol. 19. – P. 1154–1158.
5. Груша О.В., Асламазова А.Э. К вопросу о пластике внутреннего угла глазной щели // *Вестник офтальмологии.* – 1998. – № 3. – С. 12–14.
6. Груша О.В., Асламазова А.Э. Способ формирования внутреннего угла глазной щели и устройство для его осуществления: пат. 2121326 Рос. Федерация № 95107869/14; заявл. 15.05.95; опубл. 10.11.98.
7. Груша О.В., Белоглазов В.Г., Кургоева Е.Э., Груша Я.О. Способ формирования внутреннего угла глазной щели: пат. 2014006 Рос. Федерация № 3914934/14; заявл. 13.03.91; опубл. 15.61.94.
8. Elnor V.M., Demirci H., Morton A.D. et al. Transcaruncular medial canthal ligament plication for repair of lower eyelid malposition //

*Arch. Ophthalmol.* – 2007. – Vol. 125. – P. 374–379.

9. Мулдашев Э.Р., Нураева А.Б., Галимова В.У., Салихов А.Ю. Способ хирургического лечения рубцового выворота нижнего века: пат. 2248193 Рос. Федерация № 2003126465/14; заявл. 01.09.03; опубл. 20.03.05, бюл. № 8.

10. Мулдашев Э.Р., Галимова В.У., Нураева А.Б. Способ хирургического лечения частичного рубцового выворота нижнего века: пат. 2564966 Рос. Федерация № 2014143970/14; заявл. 30.10.14; опубл. 10.10.15, бюл. № 28.

11. Гурьянов А.С., Салихов А.Ю. Отдаленные результаты применения аллосухожильных нитей в пластике лица // *Новые технологии микрохирургии глаза: матер. третьей науч.-практич. конф.* – Оренбург, 1994. – С. 105–107.

12. Регенеративная медицина. Биоматериалы «Аллоплант» в офтальмохирургии / под ред. Э.Р. Мулдашева. – Уфа, 2014. – 432 с.

13. Мусина Л.А., Нураева А.Б. Заживление ожоговых ран при применении аллогенных биоматериалов (экспериментально-морфологическое исследование) // *Вестник ОГУ.* – 2015. – № 12 (187). – С. 142–145.

14. Нураева А.Б., Мусина Л.А., Гареев Е.М. Биоматериалы «Аллоплант» – ингибиторы рубцевания кожи после ожогов (экспериментально-морфологическое исследование) // *Офтальмологические ведомости.* – 2017. – Т. 10, № 2. – С. 22–28.

15. Нураева А.Б., Мусина Л.А., Шангина О.Р. Морфологические изменения в ожоговых ранах кожи после применения биоматериалов «Аллоплант» // *Морфология.* – 2016. – Т. 149, № 3. – С. 152.



УДК 611.846.1

**Л.Ф. ГАЛИМОВА, Р.Т. БУЛАТОВ**

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

## Выбор техники операции «бандаж глазного яблока» при посттравматической субатрофии

**Контактная информация:****Галимова Лилия Фуатовна** – кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.:** +7 (347) 293–42–54, **e-mail:** lilia-galimova@mail.ru

*На большом клиническом материале (за 10 лет более 1 000 больных) доказана эффективность различных вариантов операций бандажа глазного яблока (передний, задний, объемный) пациентам с посттравматической субатрофией глаза. Биоматериалы «Аллоплант», используемые при этих операциях, создают хороший каркас склеры, предотвращая дальнейшее сморщивание глаза; придают склере естественный цвет; скрывают рубцовую деформацию склеры; восстанавливают правильную форму глазного яблока. Проведение операций переднего и заднего бандажа пациентам с первой стадией субатрофии позволяет достичь хорошего косметического эффекта. При второй и третьей стадиях субатрофии проведение операций переднего и заднего бандажа, а при выраженном уменьшении глаза – операции объемного бандажа, позволяет увеличить объем глазного яблока до оптимального для последующего применения тонкостенного протеза. Тем самым достигается хороший функциональный и косметический результат протезирования.*

**Ключевые слова:** посттравматическая субатрофия, бандаж глазного яблока, протезирование, косметическая реабилитация.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-43-44

**(Для цитирования:** Галимова Л.Ф., Булатов Р.Т. Выбор техники операции «бандаж глазного яблока» при посттравматической субатрофии. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 43–44)

**L.F. GALIMOVA, R.T. BULATOV**Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Russian Federation Health Ministry, Ufa,  
the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

## Choice of «eyeball bandage» operation technique for posttraumatic subatrophy

**Contact details:****Galimova L.F.** – Ph.D. (medicine), Head of the Ophthalmology Department**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** +7 (347) 293–42–54,**e-mail:** lilia-galimova@mail.ru

*Based on a broad clinical material (more than 1,000 patients over 10 years), the efficiency of different variants of the eyeball bandage operations on patients with posttraumatic eye subatrophy was proved. The «Alloplant» biomaterials used in these surgeries create a solid frame of the sclera preventing further shrinkage of the eye; give natural color to the sclera; conceal the scar deformation of the sclera; restore the correct shape of the eyeball. In case of the second and third stages of subatrophy, the operations of front and back bandage, and in case of an eyeball shrinkage – voluminous bandage allow increasing the eyeball up to optimal for further application of a thin-walled prostheses stipulating better functional and cosmetic result of the prosthetics.*

**Key words:** posttraumatic subatrophy, eyeball bandage, prosthetics, cosmetic rehabilitation.

**(For citation:** Galimova L.F., Bulatov R.T. Choice of «eyeball bandage» operation technique for posttraumatic subatrophy. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 43–44)

Удельный вес субатрофии в структуре тяжелых посттравматических осложнений составляет до 36,9% [1, 2, 4, 5]; субатрофия служит наиболее частой причиной удаления глаз после травмы и составляет 32,9% [5].

Внешними признаками посттравматической субатрофии глаза являются различной степени выраженности уменьшение его размеров, рубцовая деформация фиброзной капсулы, углубление верхней орбито-пальпебральной борозды [3]. Косметическую и в конечном итоге психологическую реабилитацию таких пациентов трудно переоценить. При этом следует учитывать, что 92,6% пациентов с посттравматической субатрофией – это молодые люди в возрасте до 40 лет [1, 2].

### Материал и методы

Во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии (г. Уфа) при лечении субатрофии глаза предложены и широко применяются операции: передний бандаж, задний бандаж и объемный бандаж с использованием специальных видов биоматериалов. Представленные аллотрансплантаты разработаны и изготавливаются в лаборатории консервации тканей нашего учреждения [6]. Так, для предупреждения дальнейшего сморщивания склеры необходим трансплантат, способный в результате регенерации создать прочный каркас для склеры. Такими свойствами обладает специальный каркасный биоматериал, имеющий достаточную толщину, жесткость, упругость, прочность на разрыв [6, 7].

Суть техники операции переднего бандажа состоит в том, что трансплантат для переднего бандажа укладывается вокруг роговицы, фиксируется у экватора и у лимба 8 эписклеральными швами. Аллотрансплантат для переднего бандажа склеры имеет форму разорванного кольца с шириной полоски 6–8 мм, внутренним диаметром 12 мм и толщиной, в зависимости от стадии субатрофии, 0,5–3 мм. Операция заднего бандажа заключается в том, что трансплантат для заднего бандажа проводится под прямыми мышцами, фиксируется к склере по косым меридианам 8 швами. Аллотрансплантат для заднего бандажа имеет форму полоски длиной 7 см, шириной 1 см, толщиной 3–4 мм.

Выбор биоматериала по толщине в каждом конкретном случае зависит от стадии субатрофии. Помимо создания каркаса склеры, использование аллотрансплантата позволяет придать склере естественный цвет, скрыть ее рубцовую деформацию, восстановить правильную форму. Общеизвестно, что субатрофичный глаз, при отсутствии восстановления, является хорошей опорно-двигательной культей под протез. При второй и третьей стадиях субатрофии проведение операций бандажа позволяет применить тонкостенный протез, как известно, более легкий и, следовательно, более подвижный. При сохраненной чувствительности роговицы глаз, подлежащих протезированию, бандаж глазного яблока производится трансплантатом такой толщины, чтобы края его несколько выступали над уровнем роговицы, и тем самым исключался контакт роговой оболочки с протезом.

Однако не всегда при далекозашедших стадиях субатрофии удается операциями переднего и заднего бандажа добиться необходимого увеличения объема глазного яблока. В этом случае проводится операция объемного бандажа. Для проведения операции используется дермально-жировой аллотран-

сплантат, создающий в результате регенерации объемный каркас. Аллотрансплантат имеет форму круга диаметром 24 мм, толщину 8–12 мм. Материал укладывается на деэпителизованную роговицу, фиксируется четырьмя П-образными швами к прямым мышцам глаза. Послойно над ним ушиваются теновая оболочка и конъюнктура.

### Результаты

По описанным методикам прооперировано свыше 1 000 больных. Сроки наблюдения составили 10 лет. Во всех случаях увеличился объем глазных яблок, остановилось прогрессирование субатрофии. Покрытие биоматериалом рубцово-измененной корнео-склеральной зоны позволило исключить раздражающее действие протеза на эту зону, тем самым расширились возможности протезирования. Увеличение объема глаз позволило для нуждающихся в протезировании изготовить тонкостенные протезы, тем самым добиться лучшего функционального и косметического эффекта. Во всех случаях ликвидировалось западение верхней орбито-пальпебральной борозды. При начальной стадии субатрофии, при отсутствии грубых рубцов со стороны роговицы и дефектов радужки, операцией переднего и заднего бандажа (а иногда и только переднего) был достигнут хороший косметический эффект без протезирования.

Неотъемлемой частью разработанного хирургического комплекса при субатрофиях глазного яблока является система послеоперационной нейрофизиологической реабилитации пациентов. Данный этап обеспечивает не только психологическую адаптацию больных, но и оптимизирует динамику его социальной реабилитации.

### Выводы

Комплекс биоматериалов «Аллоплант», используемых при выполнении переднего и заднего бандажа глазного яблока, создает оптимальные условия для репаративной регенерации склеры, конъюнктивы, опорных и динамических структур мягкого остова глазницы.

Разработанные технологии трансплантации биологических матриц улучшают морфофункциональное состояние всех оболочек глазного яблока и по клинико-анатомическим критериям могут рассматриваться как методика ревитализации органа зрения.

**Галимова Л.Ф.** – ORCID ID: 0000-0002-8576-6165  
**Булатов Р.Т.** – ORCID ID: 0000-0002-0829-8820

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева И.Б. Хирургическое лечение посттравматической субатрофии глазного яблока: дис. .... канд. мед. наук. – М., 1985. – 199 с.
2. Вериго Е.Н. Патогенез, клиника, профилактика и лечение посттравматической субатрофии глаза: дис. .... д-ра мед. наук. – М., 1986. – 438 с.
3. Гундорова Р.А., Малаев А.А., Южаков А.М. Травмы глаза. – М.: Медицина, 1986. – 386 с.
4. Гундорова Р.А., Степанов А.В., Кваша О.И., Полякова Л.Я., Петришвили Г.Г. Специфика боевой травмы глаз мирного времени // Вестн. офтальмологии. – 1994. – Т. 110, № 3. – С. 7–10.
5. Мошетьева Л.К. Механические травмы глаза (клинико-морфологическое исследование): дис. .... д-ра мед. наук в форме научного доклада. – М., 1993. – 15 с.
6. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 1994. – 50 л.
7. Нигматуллин Р.Т. Морфологические аспекты пересадки соединительнотканых аллотрансплантатов: дис. .... д-ра мед. наук. – Уфа, 1996. – 318 л.



УДК 617.713-002.6-056

**У.К. МУСИН, Е.П. СОЛОВЬЁВА, С.А. МУСЛИМОВ**

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

## Состояние соединительнотканых структур гематоофтальмического барьера при увеите

### Контактная информация:

**Мусин Ульфат Камирович** – кандидат медицинских наук, врач–офтальмохирург

**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.:** +7 (347) 293–42–35, **e-mail:** musinmed@yandex.ru

*Гистологическими методами исследованы энуклеированные глазные яблоки 12 пациентов с субатрофией на фоне хронического увеита различного генеза.*

*Цель исследования – определить состояние паравазальных соединительнотканых структур глазного яблока при увеите. В 11 случаях выявлена различная степень дезорганизации внеклеточного матрикса волокнистой соединительной ткани в сосудистой оболочке глаза, являющейся одним из структурных компонентов гематоофтальмического барьера, состояние которого играет значительную роль в патогенезе воспалительных заболеваний.*

**Ключевые слова:** увеит, гематоофтальмический барьер, поляризационная микроскопия.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-45-48

**(Для цитирования:** Мусин У.К., Соловьева Е.П., Муслимов С.А. Состояние соединительнотканых структур гематоофтальмического барьера при увеите. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 45–48)

**U.K. MUSIN, E.P. SOLOVYEVA, S.A. MUSLIMOV**

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

## Condition of connective-tissue structure of the hematoophthalmic barrier in case of uveitis

### Contact details:

**Musin U.K.** – Ph.D. (medicine), eye surgeon

**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** +7 (347) 293–42–35,

**e-mail:** musinmed@yandex.ru

*By the histological methods were examined enucleated eyes of 12 patients with subatrophy against the background of chronic uveitis of various origins.*

*The purpose of the study is to determine the state of the paravasal connective tissue structures of the eyeball with uveitis. In 11 cases, a different degree of disorganization of the extracellular matrix of fibrous connective tissue in the choroid, which is one of the structural components of the hemato-ophthalmic barrier, the state of which plays a significant role in the pathogenesis of inflammatory diseases, was revealed.*

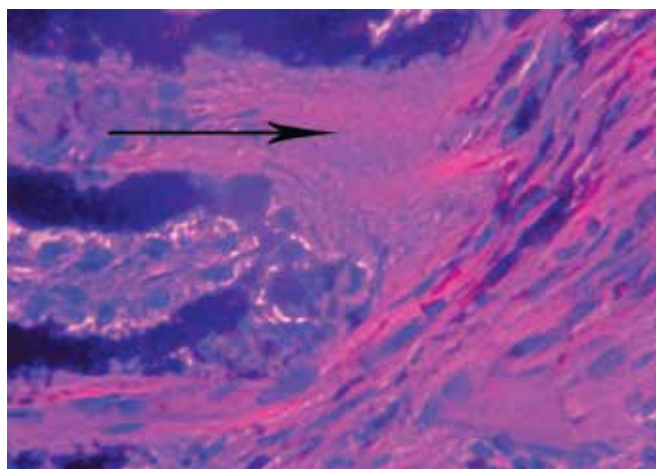
**Key words:** uveitis, hematoophthalmic barrier, polarized microscopy.

**(For citation:** Musin U.K., Solovyeva E.P., Muslimov S.A. Condition of connective-tissue structure of the hematoophthalmic barrier in case of uveitis. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 45–48)

Раскрытие механизмов патогенеза и разработка методов эффективной диагностики и терапии воспалительных заболеваний органа зрения человека является актуальной проблемой современной теоретической и клинической медицины. Одно из распространенных глазных заболеваний – это увеит, сопряженный с разрушением гематоофтальмического барьера и в финале приводящий к деструктивным изменениям в переднем и заднем отделе увеального тракта, сетчатке, стекловидном теле [1, 2]. Под гемато-офтальмическим барьером понимается совокупность тканевых и клеточных структур глаза, обеспечивающих поддержание локального гомеостаза, а также в значительной степени влияющих на развитие целого ряда патологических процессов, включая хронический увеит [3]. В настоящее время выделяется три основные барьерные системы глазного яблока: иридоцилиарная, хориоретинальная и папиллярная. Первая из протективных систем находится на границе между кровью (то есть терминальным сосудистым руслом ресничного тела) и внутриглазной жидкостью. В качестве основного барьера в данной системе рассматриваются беспигментный и пигментные слои эпителия цилиарного тела и их базальная мембрана. Второй барьер сформировался на границе кровь – сосуды хориоидеи и сетчатки. К структурам данной протективной системы принято относить сосуды хориоидеи, мембрану Бруха, нефенестрированные капилляры сетчатой оболочки, слой пигментного эпителия. В качестве третьего барьера глазного яблока рассматриваются гематоэнцефалический барьер зрительного нерва, иногда его называют папиллярной системой. К дополнительным барьерам можно отнести тканевую барьер роговицы (десцеметова оболочка и задний эпителий роговицы), перилимбальное сосудистое сплетение, терминальные сосуды радужки [3, 4].

**Рисунок 1**  
Гомогенизация коллагеновых волокон (↑) цилиарного тела глаза и потеря ими оптической анизотропии при увеите. Поляризационная микроскопия. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок. 8

**Fig. 1**  
Homogenization of the collagen fibers (↑) of the ciliary body of the eye and loss of optical anisotropy in case of uveitis. Polarization microscopy. Stained with hematoxylin and eosin. Lens 20, eyepiece 8.



Отечественными исследователями была показана важная роль соединительнотканых структур, окружающих микроциркуляторное русло, в избирательном транспорте метаболитов [5, 6]. Эти данные позволяют более широко рассматривать структурный эквивалент гематоофтальмического барьера как один из типов гисто-гематических барьеров. Цель настоящего исследования – определить состояние соединительнотканых структур оболочек глаза при увеите.

#### Материал и методы

Объектом исследования явились 12 энуклеированных глазных яблок пациентов. Операции выполнялись в связи с субатрофией на фоне хронического увеита различного генеза. Гистологические срезы глазного яблока окрашивались гематоксилином и эозином, а также по методу Ван-Гизона. Для исследования использовался световой микроскоп Leica DMD 108 (Германия) (объектив 40, окуляр 10) и поляризационный микроскоп МИН-8 (объектив 20, окуляр 8). Микрофотографии при поляризационной микроскопии выполнялись в положении скрещенных поляризационных фильтров для идентификации структур, обладающих оптической анизотропией.

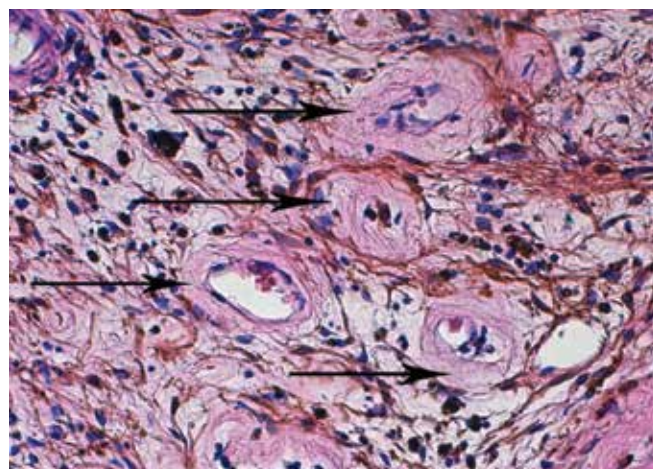
#### Результаты

Нами было проведено морфологическое исследование состояния внеклеточного матрикса волокнистой соединительной ткани в области цилиарного тела, радужки, зрительного нерва и в слоях сосудистой оболочки (хориоидеи). При этом оценивалось состояние не только стромальных элементов, но и состояние паравазальных соединительнотканых структур, влияющих на диффузию макромолекул и внесосудистую микроциркуляцию метаболитов.

В 11 из исследованных случаев при увеите нами выявлена различная степень дезорганизации внеклеточного матрикса волокнистой соединительной ткани во всех отделах сосудистой оболочки гла-

**Рисунок 2**  
Набухание паравазальных мембран вокруг сосудов радужной оболочки при увеите. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

**Fig. 2**  
Swelling of the paravasal membranes around the vessels of the iris in case of uveitis. Stained with hematoxylin and eosin. Lens 40, eyepiece 10





за. Для оценки морфофункционального состояния внеклеточного матрикса соединительной ткани при патогистологическом исследовании энуклеированных глаз по поводу хронического увеита в качестве дополнительного метода исследования нами использовался метод поляризационной микроскопии с оценкой оптической анизотропии коллагеновых структур. Как правило, при увеите изучаемые соединительнотканые формации вследствие их структурной дезорганизации частично или полностью теряют оптическую анизотропию. Так, в цилиарном теле набухшие и гомогенизированные коллагеновые волокна полностью утрачивают оптическую анизотропию (рис. 1). Набухшие паравазальные мембраны имеют нечеткие контуры. В строме радужки глаза пучки коллагеновых волокон также разрежаются, их очертания нивелируются. Определяется пролиферация отростчатых меланоцитов. Стенки сосудов радужной оболочки становятся утолщенными не только за счет набухания эндотелиальных клеток, но и за счет набухания паравазальных мембран (рис. 2). Сосудистые стенки, сливаясь с паравазальными мембранами, полностью теряют четкость контуров. Волокнистый матрикс стромы сосудистой оболочки глаза во многих участках разрушается, местами выглядит разреженным из-за отека, а в отдельных зонах имеет аморфный вид (рис. 3). Набухшие стенки хориоидальных сосудов становятся проницаемыми для клеточных и неклеточных компонентов крови. Между сосудами выявляются очаги лимфоцитарных инфильтратов в перемежку с меланоцитами. Были выявлены также признаки выраженного набухания паравазальных соединительнотканых мембран в виде размытости их очертаний вокруг центральной артерии и вены сетчатки в ламинарном отделе зрительного нерва, при этом сопровождающиеся выраженным отеком

всех слоев стенок сосудов (рис. 4). Полученные данные указывают на важную роль дезорганизации соединительнотканых структур в хронизации воспалительного процесса в увеальном тракте. Правомерно говорить о дезорганизации паравазальной соединительной ткани глазного яблока, что, на наш взгляд, является одним из патогенетических звеньев в нарушении гомеостаза и внесосудистой циркуляции. Для нас очевидно, что в хронизации воспалительного процесса в увеальном тракте значительное место занимает дезорганизация структур гематофтальмического барьера. По типу дисрегуляторной патологии создается порочный круг: первичное воспаление, возникающее из-за несостоятельности гематофтальмических барьеров, в последующем генерализирует морфофункциональные нарушения указанных барьеров, что в свою очередь сопровождается повышением активности уже существующей воспалительной реакции (круг замыкается), именно поэтому увеит офтальмологами трактуется как первично хронический.

В одном из исследованных случаев пациентке за 15 лет до энуклеации была выполнена операция циркулярной склеры по поводу отслойки сетчатки с использованием биоматериала. Именно у данной больной наблюдалась длительная ремиссия в течение выявленного хронического увеита с сохранением соединительнотканых формаций оболочек глазного яблока. Коллагеновые волокна цилиарного тела сохраняли оптическую анизотропию.

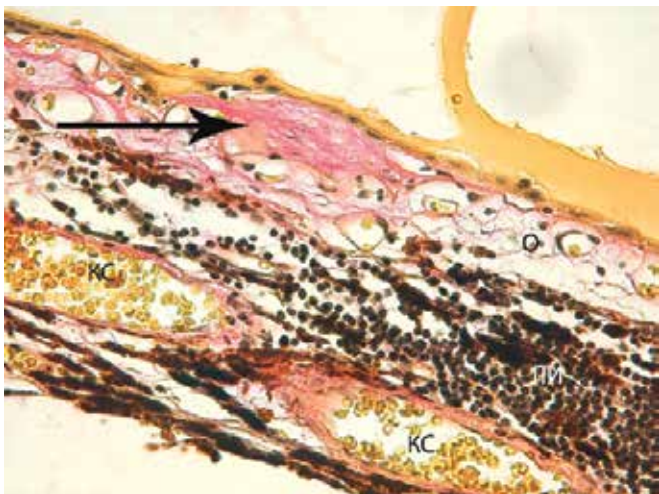
Результаты исследования легли в основу разработанной нами технологии трансплантации различных видов структурированных и диспергированных (инъекционных) форм биоматериалов «Аллоплант» на ранних стадиях увеита. Данные трансплантаты включают весь комплекс биоактивных компонентов волокнистой соединительной ткани, которые при

### Рисунок 3

Аморфный участок (↑) стромы сосудистой оболочки глаза при увеите. КС – кровеносные сосуды; О – отек волокнистых структур; ЛИ – лимфоцитарные инфильтраты. Окраска по Ван-Гизону. Об. 40, ок. 10

Fig. 3

Amorphous area (↑) of stroma of the choroid with uveitis. BV - blood vessels; S - swelling of fibrous structures; LI - lymphocytic infiltrates. Coloring according to Van Gieson. Lens 40, eyepiece 10

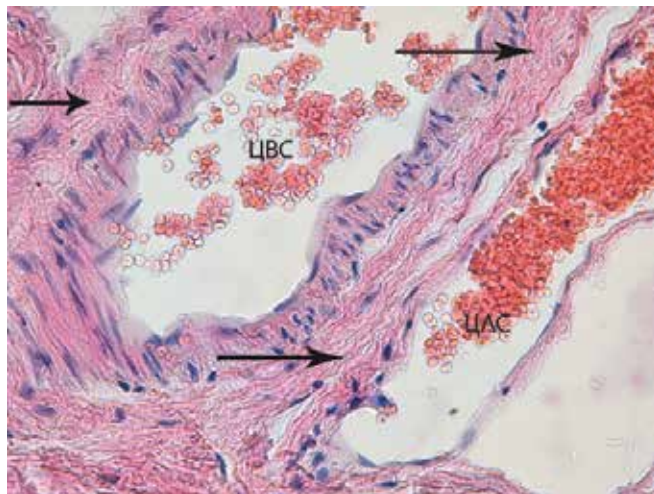


### Рисунок 4

Набухание паравазальных мембран вокруг центральной артерии (ЦАС) и вены сетчатки (ЦВС) в ламинарном отделе зрительного нерва. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 40, ок. 10

Fig. 4

Swelling of the paravasal membranes around the central artery (central retinal artery) and retinal vein (central retinal vein) in the laminar region of the optic nerve. Stained with hematoxylin and eosin. Lens 40, eyepiece 10





супрахориоидальном и ретробульбарном введении активно включаются в метаболические процессы во внутренних оболочках глазного яблока, способствуя нормализации путей внесосудистой циркуляции [7]. Так, в 2017 г. у 145 пациентов с увеитом в клинике Всероссийского центра глазной и пластической хирургии выполнялись операции ретробульбарного пломбирования с использованием диспергированной формы Аллопланта «Биоматериал для лечебного ретросклеропломбирования». Опираясь на наши результаты и данные других исследователей [8, 9], мы можем заключить, что трансплантация ацеллюлярного матрикса «Аллоплант» является эффективной технологией репарации гематофтальмического барьера и выступает протективным фактором при увеите.

Таким образом, результаты исследований показали, что при увеитах в оболочках глаза происходит дезорганизация внеклеточного матрикса соединительной ткани. Поэтому в развитии хронического увеита и последующей субатрофии глазного яблока следует учитывать важную роль системы соединительной ткани цилиарного тела, радужки, хориоидеи как одного из звеньев гематофтальмического барьера.

Данное исследование выполнено в рамках инициативного проекта Всероссийского центра глазной и пластической хирургии по разработке регенеративных технологий в комплексном лечении увеита. В настоящее время реализуется программа экс-

периментальных и клинических исследований по созданию инновационных методов трансплантации биоматериалов «Аллоплант» при лечении воспалительных заболеваний увеального тракта.

**Мусин У.К.** – ORCID ID: 0000-0003-4034 5372

**Соловьёва Е.П.** – ORCID ID: 0000-0002-6599-3651

**Муслимов С.А.** – ORCID ID: 0000 0002 9076 0251

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Сенченко Н.Я., Щуко А.Г., Малышев В.В. Увеиты. Библиотека врача-специалиста. – GEOTAP-Медиа, 2014. – 160 с. ISBN: 978-5-9704-2858-0.
2. Maggs D.J., Maggs D.J., Miller P.E., Ofri R. Veterinary Ophthalmology. – Saunders, 2008. – 478с.
3. Витт В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. – Одесса: Астропринт, 2010. – 664 с. ISBN: 966-318-012-9.
4. Bron A.Y., Tripathi R.C., Tripathi B.R. Wolffs anatomy of the eye and Orbit? – London, 2001. – 736 p.
5. Богомолец А.А. Избранные труды. – Киев: Академия наук, 1958. – Т. 1-3. – 359 с.
6. Чернух А.М. Воспаление, очерки патологии и экспериментальной терапии. М.: Медицина, 1979. – 448 с.
7. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. – Уфа: Башкортостан, 2000. – 168 с.
8. Хутова Ф.Т., Яровая Г.А, Кочергин С.А., Нешкова Е.А. Клинико-биохимические исследования для оценки эффективности комплексного лечения хронических рецидивирующих увеитов с применением биоматериала «Аллоплант» // Сборник научных трудов. VII Всероссийская школа офтальмолога. – Москва, 2008. – С. 405–410.
9. Хутова Ф.Т., Кочергин С.А., Алексеев И.Б. Хирургическое лечение вторичной увеальной глаукомы // Глаукома. – 2008. – № 2. – С. 45–49.



УДК 617.753.2

**А.Е. АПРЕЛЕВ, Н.П. СЕТКО, А.М. ИСЕРКЕПОВА**

Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ

## Возможности консервативных методов лечения в восстановлении зрительных функций при приобретенной миопии

**Контактная информация:****Апрелев Александр Евгеньевич** – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой офтальмологии**Адрес:** 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, **тел.:** +7-987-859-83-18, **e-mail:** aprelev@mail.ru

*В статье рассматривается заболевание XXI в. – приобретенная миопия с акцентом на возможности применения консервативных методов лечения для восстановления нарушенных зрительных функций. Приводится статистика заболеваемости и инвалидности населения в связи с развитием и прогрессированием миопии. Выполнен подбор оптимальной комбинированной терапии при миопии слабой и средней степени путем применения физиотерапии, миотерапии и акупунктуры.*

**Ключевые слова:** миопия, приобретенная, миотерапия, физиотерапия, акупунктура.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-49-51

**(Для цитирования:** Апрелев А.Е., Сетко Н.П., Исеркепова А.М. Возможности консервативных методов лечения в восстановлении зрительных функций при приобретенной миопии. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 49–51)

**A.E. APRELEV, N.P. SETKO, A.M. ISERKEPOVA**

Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Healthcare

## Possibilities of conservative treatment methods in restoration of visual functions in acquired myopia

**Contact details:****Aprelev A.E.** – D. Sc. (medicine), Head of the Ophthalmology Department**Address:** 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000, **tel.:** +7-987-859-83-18, **e-mail:** aprelev@mail.ru

*The article considers a disease of the 21<sup>st</sup> century – acquired myopia with an emphasis on the possibility of using conservative treatment methods to restore impaired visual functions. The statistics of morbidity and disability of the population in connection with the development and progression of myopia is presented. The optimal combination therapy for weak and medium myopia was selected, using of physiotherapy, myotherapy and acupuncture.*

**Key words:** acquired myopia, myotherapy, physiotherapy, acupuncture.

**(For citation:** Aprelev A.E., Setko N.P., Iserkepova A.M. Possibilities of conservative treatment methods in restoration of visual functions in acquired myopia. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 49–51)

По данным Министерства здравоохранения РФ, миопия остается актуальной проблемой современной офтальмологии вследствие широкой распространенности, увеличения количества осложнений, приводящих к снижению зрительных функций и ин-

валидации молодого трудоспособного населения. Так, среди причин слепоты и слабовидения миопия занимает третье ранговое место, при этом 36% инвалидов являются инвалидами III группы, 54,1% – инвалидами II группы, 9,9% – инвалидами I груп-

пы [1, 4]. В различных регионах РФ и стран СНГ в структуре заболеваемости органов зрения частота встречаемости миопии у детей колеблется от 10 до 90% [5]. По данным ВОЗ, аномалии рефракции выявлены более чем у 45% населения всего мира. В России миопией страдают практически 15 млн человек, причем у половины она носит прогрессирующий характер. В соответствии со статистикой, в нашей стране за последнее время отмечено 11 тыс. случаев заболевания органа зрения на 100 тыс. населения. При этом 22% больных преимущественно молодые люди, имеющие высокую степень миопии с осложнениями [5].

Следует отметить, что за последнее время тактика ведения больных с миопией сводится к переводу в разряд хирургических, реально искажаясь на практике, – идет борьба за повышение хирургической активности и вытеснение консервативных методов лечения, и это соответственно отражается на результатах такого изолированного лечения этой патологии.

Представляется очевидным, что наличие миопии, как стойкого заболевания зрительной системы, может сопровождаться функциональными и органическими нарушениями, проявляющимися объективными и субъективными признаками. В соответствии с этим лечение пациентов с миопией должно быть направлено на разработку комплекса мероприятий, позволяющих осуществлять эффективную и своевременную коррекцию функциональных нарушений зрительной системы в целях повышения «качества зрительной жизни» и зрительной работоспособности [6, 9].

Наиболее эффективными являются патогенетически обусловленные лечебные воздействия, так как на ранних стадиях прогрессирования миопии ведущим в патогенезе являются нарушение деятельности аккомодационного аппарата, вызванных нарушением региональной гемодинамики и вегетативными расстройствами [3, 8]. Физиотерапевтические воздействия и акупунктура являются методами как местного, сегментарного, так и генерализованного воздействия на органы и системы организма, нормализующие в них кровоснабжение и микроциркуляцию и улучшающие трофику за счет активации вегетативной нервной системы [2].

**Цель** исследования – оценить эффективность комплексных консервативных методик, восстанавливающих зрительные функции у пациентов с приобретенной миопией.

#### Материал и методы

В исследование включены 2 группы пациентов по 40 человек в возрасте до 20 лет с приобретенной миопией слабой и средней степени. 1 группа – пациенты, лечившиеся методом физиотерапии, магнито- и лазерстимуляции цилиарного тела, 2 группа – комбинацией акупунктуры и миотерапии на фоне физиотерапии магнито- и лазерстимуляции цилиарного тела. Все больные наблюдались до лечения, сразу после лечения, через 3, 6, 12 месяцев после лечения. Всем больным в указанные сроки производилось измерение корригированной и некорригированной остроты зрения, субъективной и объективной рефракции, ПЗО глазного яблока.

#### Результаты

У пациентов обеих групп при миопии слабой степени происходило увеличение остроты зрения

с коррекцией и без коррекции, а также снижение субъективной и объективной рефракции с сохранением статистически достоверных данных до 1 года.

В группе 1 – при средней степени близорукости некорригированная острота зрения достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась с  $0,11 \pm 0,02$  до  $0,22 \pm 0,01$ , при контрольном осмотре в 3 месяца некорригированная острота зрения составляла  $0,23 \pm 0,02$ , с последующим увеличением до  $0,30 \pm 0,02$  к 6 месяцам, затем происходит снижение данных к 1 году до  $0,28 \pm 0,02$ , при этом достоверность ( $p < 0,05$ ) оставалась выше, чем до лечения.

Группа 2 – при средней степени близорукости некорригированная острота зрения достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивалась после лечения с  $0,12 \pm 0,01$  до  $0,20 \pm 0,02$  с последующим снижением к 1 году до  $0,15 \pm 0,06$ , но оставалась достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по отношению к исходным данным.

Острота зрения с коррекцией в 1 группе – при миопии средней степени острота зрения с коррекцией увеличивалась ( $p < 0,05$ ) с  $0,80 \pm 0,02$  до  $0,91 \pm 0,02$  с последующим увеличением к 3 месяцам и 6 месяцам до  $0,94 \pm 0,02$ , затем происходило снижение к 1 году –  $0,93 \pm 0,03$ .

Во 2 группе при миопии средней степени острота зрения с коррекцией достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличивается после лечения с  $0,90 \pm 0,01$  до  $0,98 \pm 0,01$  с увеличением до  $1,00 \pm 0,03$  к 6 месяцам, с сохранением достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличенного результата до 1 года –  $1,00 \pm 0,02$ .

В 1 группе при миопии средней степени субъективная рефракция достоверно ( $p < 0,05$ ) снижалась с  $4,18 \pm 0,12$ Д до  $3,76 \pm 0,13$ Д после лечения с уменьшением данных к контрольному осмотру в 3 месяца до  $3,74 \pm 0,18$ Д и сохранением показателей до 6 месяцев с увеличением к 1 году до  $3,77 \pm 0,21$ Д.

Во 2 группе происходило достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение субъективной рефракции с  $4,41 \pm 0,19$ Д до  $3,86 \pm 0,23$ Д после лечения с уменьшением к 3 месяцам до  $3,67 \pm 0,31$ Д, с увеличением к 6 месяцам до  $3,93 \pm 0,36$ Д, оставаясь достоверно сниженными по отношению к исходным данным ( $p < 0,05$ ) с последующим уменьшением ( $p < 0,05$ ) до  $3,56 \pm 0,64$ Д к концу срока наблюдения.

В 1 группе происходило достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение объективной рефракции с  $4,37 \pm 0,12$ Д до  $3,77 \pm 0,13$ Д после лечения с незначительным увеличением до  $3,87 \pm 0,25$ Д к контрольному осмотру в 3 месяца, с сохранением достоверных ( $p < 0,05$ ) данных до года  $4,00 \pm 0,19$ Д.

Во 2 группе объективная рефракция достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшается с  $3,94 \pm 0,24$ Д до  $3,41 \pm 0,21$ Д после лечения, к 3 месяцам  $3,50 \pm 0,27$ Д, оставаясь достоверно сниженным по отношению к исходным данным, затем к 6 месяцам увеличивалась до  $3,64 \pm 0,29$ Д с последующим снижением к концу срока наблюдения до  $3,40 \pm 0,34$ Д с сохранением статистической достоверности по отношению к исходным значениям ( $p < 0,05$ ).

В 1 группе пациентов было замечено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) увеличение переднее – задней оси глазного яблока, что привело к прогрессированию миопии в данной группе в 73,7% случаев (29 пациентов, 58 глаз). В то же время прогрессирование миопии было отмечено и у пациентов 2 группы в 61,4% случаев (24 пациента, 28 глаз).

#### Выводы

Методы физиотерапии и акупунктуры возможно применять в виде монотерапии при миопии слабой



степени. Комбинация физиотерапии, акупунктуры и миотерапии более эффективна при миопии средней степени. Традиционные методы лечения в комбинации с физиотерапией позволяют длительно восстанавливать зрительные функции при миопии слабой и средней степени.

**Апрелев А.Е.** – ORCID ID: 0000-0001-6661-1099

**Сетко Н.П.** – ORCID ID: 0000-0002-6165-8362

**Исеркепова А.М.** – ORCID ID: 0000-0001-9370-125X

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов Э.С. Близорукость. – М.: Медицина, 2002. – 285 с.
2. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура (фармакопунктурная рефлексотерапия). – М.: Арнебия, 2002. – С. 208.
3. Кузнецова М.В. Патогенез, клиника и лечение натально обусловленной миопии: автореф. дис. ....д-ра мед. наук. – М., 1994. – С. 348.
4. Либман Е.С., Шахова Е.В., Вербельская В.М. Клинико-социальные аспекты инвалидизирующей близорукости // Близорукость, нарушения рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата. Труды международного симпозиума. – Москва, 2001. – С. 55–56.
5. Мозгов С.М., Боев В.М., Ермолаев А.Н. Состояние здоровья детского населения в агропромышленном районе // Среда обитания и здоровье детского населения: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции. – Оренбург, 2003. – С. 194–197.
6. Овечкин И.Г., Арутюнова О.В., Манько О.М. Пасечный С.Н. Физиотерапевтическое лечение прогрессирующей близорукости с позиций «идеального метода» стимуляции органа зрения. // Труды V Международной конференции «Современные технологии восстановительной медицины и курортологии». – Сочи, 2002. – С. 317–319.
7. Аккомодация: руководство для врачей / под ред. проф. Л. А. Катаргиной. – М.: Апрель, 2012. – С. 1–69.
8. Вариации индекса Кердо как показателя баланса вегетативной нервной системы у детей и подростков с прогрессирующей миопией / Е.Н. Иомдина, Е.П. Тарутта, Г.А.
9. Маркосян, Ю.М. Аксенова, Ж.Н. Иващенко, С.А. Фотина // Глаз. – 2013. – № 2. – С. 22–25.
10. Иванова Н.В. Приобретенная миопия: интеграция факторов риска развития и прогрессирования / Н.В. Иванова, Г.И. Кондратюк // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, 3. – С. 171–176.

## Современные методы оптимизации репаративного остеогенеза

УДК 611.721.1

**Э.Р. МУЛДАШЕВ, У.К. МУСИН**

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

## Трансплантационная технология «Аллоплант» в лечении больных с дегенеративно-измененными межпозвонковыми дисками

### Контактная информация:

**Мулдашев Эрнст Рифгатович** – доктор медицинских наук, профессор, 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

*До настоящего времени отсутствовали методы лечения, способные запустить регенеративные процессы в дегенеративно измененных межпозвонковых дисках при протрузиях, грыжах и экструзиях, однако использование биоматериала «Аллоплант» для решения данной задачи дало положительные результаты. Методика, использованная в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава РФ при лечении пациентов с дегенеративными поражениями межпозвонковых дисков, заключалась в паравертебральном введении биоматериала «Аллоплант» непосредственно к пораженному диску. Был получен положительный результат – восстановление конфигурации пораженных дисков за счет регенерации с полным восстановлением трудоспособности.*

**Ключевые слова:** грыжи межпозвонковых дисков, протрузии межпозвонковых дисков, артроз.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-52-55

**(Для цитирования:** Мулдашев Э.Р., Мусин У.К. Трансплантационная технология «Аллоплант» в лечении больных с дегенеративно-измененными межпозвонковыми дисками. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 52–55)

**E.R. MULDASHEV, U.K. MUSIN**

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

## Transplant «Alloplant» technology in treatment of patients with degenerative changes of intervertebral discs

### 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, Russian Federation, 450075, **tel.:** +7 (347) 224-68-01, **e-mail:** centre@alloplant.ru

*Till now, there have been no treatment methods capable of starting regenerative processes in the degeneratively altered intervertebral disks in case of protrusions, hernias, and extrusions. The use of Alloplant biomaterials gave positive results in solving this problem. The method used in Federal State Budgetary Institution «Russian Eye and Plastic Surgery Center» for treating patients with degenerative lesions of intervertebral disks consists in the paravertebral insertion of Alloplant biomaterial directly to the affected disk. A positive result was obtained – restoration of the affected disks configuration by regeneration with complete vocational rehabilitation.*

**Key words:** hernia of intervertebral disks, protrusions of intervertebral disks, arthrosis.

**(For citation:** Muldashev E.R., Musin U.K. Transplant «Alloplant» technology in treatment of patients with degenerative changes of intervertebral discs. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 52–55)



Дегенерация межпозвоночных дисков происходит с возрастом или по причине различных травм (в том числе при поднятии тяжестей) и у большинства сопровождается клиническими проявлениями, порой лишающими трудоспособности. При лечении данной категории пациентов применяются консервативные способы лечения вертебропатологии, заключающиеся в применении мануальной терапии [1], физиотерапии, анальгетиков, новокаиновых блокад, лечебной гимнастики, противовоспалительных препаратов, а также введения папаина в межпозвоночный диск [7] и медикаментов, улучшающих тканевый метаболизм. В силу того, что основной причиной дегенеративных изменений межпозвоночных дисков является трофический фактор, определяемый низким уровнем регионального и местного лимфо- и кровотока, очевидным является факт, что вводимые извне вещества не могут достичь должной лечебной концентрации в зоне поражения, более того, не существует средств, способных увеличить количество кровеносных сосудов в зоне поражения и, как следствие, нормализовать тканевый обмен посредством усиления местного кровотока. Однако только иногда, когда первоначальной причиной патологии позвоночника является воспалительный синдром, преимущественно локализующийся в дугоотростчатых (фасеточных) суставах, прием противовоспалительных препаратов дает временный эффект, ограниченный периодом приема и непродолжительным последствием, в то время как длительный прием противовоспалительных препаратов сопряжен с риском развития грозных осложнений со стороны внутренних органов [2]. В случае же дегенеративного поражения дугоотростчатых суставов (спондилоартроз), с отсутствием или слабовыраженным воспалительным синдромом, применение вышеперечисленных методов лечения редко приводит к стабилизации или регрессу патологического процесса.

Немаловажное значение в лечении вертебропатологии придается различным видам вытяжения, в том числе подводному [7], в ходе выполнения которых в тканях, наряду с устранением рефлекторно-спастических явлений, возникает разрежение, что способствует активному перемещению тканевой жидкости, обеспечивающей обмен веществ в структурах позвоночника. Однако очевидно, что лечебное воздействие данного метода ограничено временем вытяжения с кратковременным последствием. При грыжах, протрузиях и экструзиях межпозвоночных дисков широко и обоснованно применяется иммобилизация различными способами, цель которых заключается в обездвижении позвоночника для уменьшения болевого синдрома. Однако очень часто иммобилизация служит пусковым механизмом дальнейшей дегенерации межпозвоночных дисков на фоне атрофии мышечного футляра позвоночника, так как движение в норме является мощным фактором, усиливающим местный лимфо- и кровоток и, как следствие, обмена тканевой жидкости в структурах позвоночника, представленных дисками и связками, наряду с качественной перестройкой структуры позвонков.

При дегенеративном поражении дисков с явлениями протрузии, образованием грыж и экструзии, как правило, возникает дискордикулярный конфликт с выраженным болевым синдромом, а в последующем из-за компрессии спинномозговых корешков и, как следствие, необратимого их дегенеративного перерождения нарушается функция

конечностей, что может привести к инвалидности. Применение консервативного лечения в ряде случаев оказывается абсолютно неэффективным, что является показанием для проведения различного рода хирургических вмешательств по освобождению компримированного спинномозгового корешка [3]. Из-за нередко наблюдаемых послеоперационных парезов и параличей применяемые хирургические вмешательства большинством специалистов характеризуются как «операция отчаяния». Кроме того, пересечение околопозвоночных мягких тканей с проходящими в них сосудами неминуемо приводит к дефициту лимфо- и кровотока, что служит пусковым механизмом появления или прогрессирования уже имеющихся дегенеративных изменений в структурах позвоночника. Следует отметить, что при наличии воспаления в дугоотростчатых (фасеточных) суставах любая хирургическая инвазия может также спровоцировать выраженное обострение воспаления с появлением или прогрессированием уже имеющегося спондилоартроза.

В доступных источниках описывается способ регенерации хряща при заболеваниях опорно-двигательной системы (остеохондроз, грыжи и протрузии дисков, спондилез и т.д.), в ходе выполнения которого осуществляют инъекционное введение биоматериала «Аллоплант» подкожно или в межкостную связку на уровне поражения. При этом авторы утверждают, что применение ими способ обеспечивает стимуляцию регенеративных процессов в хрящевой ткани за счет межтканевых индуктивных взаимодействий [5]. Очевидно, что при подкожном введении и введении в толщу межкостной связки «Аллопланта» исключается проникновение частиц биоматериала непосредственно к корешкам спинного мозга, не говоря о позвонках и дисках между ними, так как между последними и местом введения «Аллопланта» имеется барьер, представленный мышцами, задними опорными структурами позвонков и мощным связочным аппаратом. Положительный лечебный эффект при указанном способе введения биоматериала связан с тем, что на месте введения «Аллопланта» наблюдается расширение кровеносных сосудов, вследствие чего устраняются ангиоспастические рефлексы, возникающие в пораженной зоне, усиливается кровоток, что благотворно отражается на состоянии задней порции околопозвоночных мышц, участвующих в стабилизации позвоночно-двигательного сегмента. Также в этот период купируются миотонические рефлекторные синдромы, так как раздражение механорецепторов околопозвоночных мышц является эффективным «отвлекающим» фактором. Все вышеперечисленное устраняет патологический рефлекторный спазм околопозвоночного мышечного «футляра» и приводит к значительному уменьшению компрессии дисков, что сопровождается увеличением высоты сохранивших свою эластичность дисков за счет расправления бокового патологического выпячивания по периметру, чем и объясняется уменьшение протрузии или выступания грыжи на 2–3мм, а возникающее при этом относительное разрежение в структурах диска сопровождается гидратацией, на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) проявляющее себя как «усиление гидратации».

#### Материал и методы

В период с декабря 2013 по февраль 2017 г. проведен анализ эффективности паравертебрального введения биоматериала «Аллоплант» у 2 558 па-

циентов с протрузией, у 1 738 с грыжей и у 300 – с экстррузией межпозвонкового диска.

До начала лечения всем пациентам проводилась МРТ. Наряду с МРТ исследовались функциональные показатели позвоночника с фиксацией ограничения движений пораженных отделов с учетом возрастных нормативов [6], при этом была констатирована скованность пациентов из-за выраженного болевого синдрома, в ряде случаев обуславливающая невозможность совершать какие-либо движения, или же пациент находился в вынужденном положении.

В шейном отделе в норме при сгибании подбородок касается грудины, а у исследуемых пациентов расстояние от подбородка до грудины варьировало от 2 см и до незначительного сгибания шеи. При разгибании в шейном отделе затылок в норме соприкасается со спиной, а у исследуемых пациентов расстояние от затылка до поверхности спины варьировало от 3 см и до незначительного разгибания шеи. Боковые наклоны оценивались расстоянием от мочек ушей до надплечий, данное расстояние варьировало от 2,5 см до незначительного наклона головы. Ротационные движения исследовались с большой осторожностью, и также было зарегистрировано их ограничение различной степени выраженности вплоть до незначительной ротации.

В грудном отделе сгибание и разгибание оценивалось по изменению расстояния между остистыми отростками CVII и TXII, в норме при сгибании данное расстояние увеличивается на 8–10 см, а при разгибании уменьшается с индивидуальными градациями, зависящими от гибкости, то есть даже незначительное уменьшение указанного расстояния можно принять за норму. У исследованных пациентов при сгибании указанное выше расстояние варьировало от 5 см до полной обездвиженности, а при разгибании соответствующее расстояние изменялось незначительно или оставалось неизменным.

В поясничном отделе подвижность исследовалась измерением расстояния между LI и LV при сгибании (в норме увеличивается на 4–6 см) и разгибании. Другие способы оценки подвижности поясничного отдела не применялись в виду их неточности. У исследованных пациентов при сгибании указанное выше расстояние варьировало от 3,5 см до незначительного сгибания, а при разгибании соответствующее расстояние изменялось незначительно.

В ходе манипуляции в проекции пораженного межпозвонкового диска игла вводилась до границы между околопозвоночными мышцами и поперечным отростком позвонка или межпоперечной связкой и вводился диспергированный, то есть разведенный в соотношении 50 мг биоматериала «Аллоплант» (интенсивного действия (при экстррузии и грыже) или стимулятор регенерации (при протрузии)) на 20 мл физиологического раствора, а следом вводился физиологический раствор в количестве 20–100 мл до получения иррадирующих неприятных или болезненных ощущений, создавая дополнительное давление, обеспечивающее продвижение биоматериала по гидравлически расширенным межтканевым, периневральным и параваскулярным пространствам к зоне поражения, после чего пациентов позиционировали на животе в течение 12–24 ч для гравитационного распространения раствора к передним отделам позвоночника, причем лечение проводили курсом, включающим 3–5 инъекций.

У пожилых или больных после хирургического вмешательства на позвоночнике, когда ткани ригидные или рубцово перерождены, вследствие чего

продвижение раствора «Аллоплант» по вышеописанному механизму невозможно, биоматериал вводился непосредственно к телу позвонка или к межпозвонковому диску, при этом игла проводилась на расстоянии 3 см от остистого отростка, обходя поперечный отросток по верхнему краю (аналогично блокаде по Шнеку).

Динамикой патологического процесса и переносимостью определялась соответственно кратность введения раствора биоматериала и интервал между введениями дугоотростчатых суставов и других структур позвоночника наряду с биоматериалом допускалось применение противовоспалительных препаратов. Также допускалась комбинация известных способов медикаментозного лечебного воздействия с предложенным методом, и при этом каких-либо побочных эффектов и несовместимости нами не выявлено.

Полученный клинически значимый положительный результат, по нашему мнению, достигается благодаря тому, что введение биоматериала «Аллоплант» непосредственно в зону поражения (однократно или многократно, в зависимости от динамики патологического процесса) обеспечивает ферментативно-макрофагальный лизис поврежденных (нежизнеспособных) структур дисков (грыжи, представляющей «секвестр», элементов фиброзного кольца при протрузии), а также нервной ткани вследствие имбиции последних биоматериалом «Аллоплант». Это сопровождается заполнением образовавшихся дефектов новообразованной полноценной состоятельной тканью, идентичной пораженной, благодаря постаттракционной деятельности стволовых клеток [4]. Лизис и замещение нежизнеспособных волокон по периметру диска (спондилез и т.д.) имеют очень важное значение еще и потому, что эти волокна создают барьер, препятствующий полноценной диффузии тканевой жидкости в глублежащие структуры диска и пульпозное ядро, чем и объясняется обезвоживание и снижение высоты дисков при данной патологии наряду с инволюционным снижением гидрофильности ядер последних. Поскольку используемый в предложенном способе биоматериал «Аллоплант» обладает предельно низкими антигенными свойствами, то практически исключается иммунный характер реакции после его введения. Возникающее в околопозвоночных мягких тканях после введения «Аллоплант» асептическое воспаление сопровождается расширением сосудов, более того, согласно экспериментальным исследованиям, проведенным авторами во ВЦГ и ПХ, на месте введения «Аллоплант» в последующем образуется богатая сеть новообразованных кровеносных сосудов, что благоприятно отражается на составе и количестве тканевой жидкости, обеспечивающей трофику структур позвоночно-двигательного сегмента.

### Результаты

В первые трое суток все пациенты отмечали обострение болевого синдрома различной степени выраженности из-за отека параартикулярных тканей. Спустя неделю наступало облегчение и в дальнейшем через месяц исходный болевой синдром, преимущественно обусловленный диско-радикулярным конфликтом, полностью был купирован, за исключением редких случаев при экстррузиях.

По данным контрольной МРТ через 6 месяцев наблюдалось восстановление конфигурации пора-



женных дисков различной степени выраженности с уменьшением (от 3 до 6 мм) проминирования (обуславливающего диско-радикулярный конфликт) благодаря постаттракционной деятельности стволовых клеток [4].

При лечении протрузий анатомическое восстановление межпозвонковых дисков было полным у 779 пациентов (31,4%), выраженным у 807 пациентов (31,5%), невыраженным у 870 пациентов (34%), отсутствовало у 102 пациентов (3,9%), при этом функция пораженного отдела позвоночника была восстановлена у всех пациентов (100%).

При лечении грыж анатомическое восстановление межпозвонковых дисков было выраженным у 973 пациентов (56%), невыраженным у 625 пациентов (36%), отсутствовало у 140 пациентов (8%), при этом функция была восстановлена у 1 633 пациентов (94%), а неполное восстановление функции пораженного отдела позвоночника наблюдалось у 105 пациентов (6%) с полным восстановлением трудоспособности.

При лечении экстррузий анатомическое восстановление межпозвонковых дисков было выраженным у 144 пациентов (48%), невыраженным у 123 пациентов (41%), отсутствовало у 33 пациентов (11%), при этом функция была восстановлена у 267 пациентов (89%), а неполное восстановление функции наблюдалось у 3 пациентов (11%), что послужило показанием для проведения хирургического вмешательства из-за некупируемого болевого синдрома.

### Выводы

Восстановление конфигурации пораженных дисков по данным контрольной МРТ после паравертебрального введения биоматериала «Аллоплант» при протрузиях, грыжах и экстррузиях, наряду с полным функциональным восстановлением позвоночника и трудоспособности пациентов, может достаточно убедительно свидетельствовать о произошедшей регенерации вовлеченных в патологический процесс дисков, а отсутствие побочных эффектов и осложнений, а также доступность определяют рациональность широкого применения предлагаемого метода в клинической практике.

**Мулдашев Э.Р.** – ORCID ID: 0000-0003-3834-8427  
**Мусин У.К.** – ORCID ID:0000-0003-4034-5372

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобырь А.И., Никитин В.В. Дефанотерапия нарушений осанки и сколиоза. – 1999. – С. 50–60.
2. Bjarnason I., Zanelli G., Smith T. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans // *Gastroenterol.* – 1987. – № 93. – С. 480–489.
3. Мовшович И.А. Оперативная ортопедия. – 1994. – С. 356–357.
4. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. – 2000. – С. 18.
5. Патент РФ № 2347559 МПК А61К31/00, опубл. 27.02.2009 г.
6. Шапошникова Ю.Г. Травматология и ортопедия. – 1997. – Т. 1. – С. 66–68.
7. Шапошникова Ю.Г. Травматология и ортопедия. – 1997. – Т. 3. – С. 175.



УДК 616-089.818.3

**Е.Н. ГОРБАЧ, М.А. СТЕПАНОВ, Т.Н. ВАРСЕГОВА, Т.А. СТУПИНА, Е.С. ГОРБАЧ**

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган

## Особенности структурных изменений тканевых компонентов в условиях автоматического удлинения по Илизарову с темпом 3 мм с применением ахиллотомии (экспериментальное исследование)

### Контактная информация:

**Горбач Елена Николаевна** – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории морфологии

**Адрес:** 640014, Россия, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6, **тел.:** +7 (3522) 41-52-27, **e-mail:** gorbach.e@mail.ru

Одним из недостатков оперативного удлинения конечности методом чрескостного дистракционного остеосинтеза является длительность лечения, поэтому с целью сокращения аппаратных этапов в РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова актуальна разработка новых технологий с применением повышенного суточного темпа в сочетании с различными вариантами стимулирующего воздействия на репаративные процессы.

**Цель.** Изучить функциональное состояние конечности, динамику формирования регенерата большеберцовой кости, гистоструктурные изменения суставного хряща и мягких тканей в условиях автоматического высокодробного удлинения голени методом чрескостного дистракционного остеосинтеза с темпом 3 мм и применением предварительной Z-образной ахиллотомии.

**Материал и методы.** 27 взрослым беспородным собакам осуществляли удлинение голени методом чрескостного дистракционного остеосинтеза по Илизарову с суточным темпом 3 мм за 120 приемов в автоматическом режиме в сочетании с Z-образной ахиллотомией. Методами световой микроскопии, морфометрии и рентгеновского электронно-зондового микроанализа в периоды через 10 суток дистракции, 30 суток фиксации конечности в аппарате и через 30 суток после демонтажа аппарата изучали дистракционный регенерат большеберцовой кости, суставной хрящ смежных с удлиняемым сегментом суставов, большеберцовый нерв и большеберцовую мышцу.

**Результаты.** В аппаратный период эксперимента наблюдали отсутствие эквинусной постановки стопы, улучшение функции сгибания-разгибания в смежных суставах, формирование нормотрофичного костного регенерата с большой долей костного компонента, сохранение нормальной структуры и численной плотности большинства нервных проводников. Однако были отмечены признаки слабой гипо- и атрофии мышечных волокон и признаки ранних стадий развития остеоартроза суставов. В постаппаратный период структурные и размерные характеристики всех изучаемых объектов были сопоставимы с нормой.

**Выводы.** Выявлено, что применение ахиллотомии способствует предотвращению перерастяжения тканей большеберцового ложа, улучшает микроциркуляцию, создает более благоприятные условия для остеогенеза, способствует сохранению тканей суставов в условиях автоматического удлинения голени с высоким суточным темпом.

**Ключевые слова:** ахиллотомия, чрескостный дистракционный остеосинтез, автоматический дистрактор, репаративный остеогенез, суставной хрящ, большеберцовый нерв, большеберцовая мышца.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-56-58

(Для цитирования: Горбач Е.Н., Степанов М.А., Варсегова Т.Н., Ступина Т.А., Горбач Е.С. Особенности структурных изменений тканевых компонентов в условиях автоматического удлинения по Илизарову с темпом 3 мм с применением ахиллотомии (экспериментальное исследование). Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 56–58)



**E.N. GORBACH, M.A. STEPANOV, T.N. VARSEGOVA, T.A. STUPINA, E.S. GORBACH**

Restorative Traumatology and Orthopedics named after academician G.A. Ilizarov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kurgan, Russian Federation

## Features of structural changes in tissue components under conditions of automatic elongation according to Ilizarov at a rate of 3 mm using achillotomy (experimental study)

### Contact details:

**Gorbach E.N.** – Ph. D. (medicine), Leading Research Associate of the Laboratory of Morphology

**Address:** 6 M.Ulyanovoy St., Kurgan, Russian Federation, 640014, **tel.:** +7 (3522) 41-52-73, **e-mail:** gorbach.e@mail.ru

*One of the drawbacks of operative limb lengthening by the method of transosseous distraction osteosynthesis is the duration of treatment, therefore, in order to reduce the hardware stages in Russian Scientific Center “Restorative Traumatology and Orthopedics named after academician G.A. Ilizarov” the development of new technologies with the use of an increased daily rate in combination with various options for stimulating the reparative processes is in progress.*

**Purpose.** *To study the functional state of the limb, dynamics of the formation of the regenerate of the tibia, histostructural changes of the articular cartilage and soft tissues under conditions of automatic highly detailed elongation of the tibia using the method of transosseous distraction osteosynthesis with a rate of 3 mm and using a preliminary Z-shaped achillotomy.*

**Material and methods.** *27 adult mongrel dogs carried out leg lengthening using the method of transosseous distraction osteosynthesis according to Ilizarov with a daily rate of 3 mm for 120 receptions in automatic mode in combination with a Z-shaped achillotomy. Using the methods of light microscopy, morphometry and X-ray electron probe microanalysis during periods of 10 days of distraction, 30 days of limb fixation in the device and 30 days after dismantling the device, were studied the distraction regenerate of the tibial bone, articular cartilage adjacent to the lengthened segment of the joints, tibial nerve and more and tibial muscle.*

**Results.** *During the hardware period of the experiment, the absence of equinus foot setting, improvement of flexion-extension function in adjacent joints, formation of a normotrophic bone regenerate with a large proportion of the bone component, and preservation of the normal structure and numerical density of most nerve conductors were observed. However, there were signs of weak hypo- and atrophy of muscle fibers and signs of early stages of development of osteoarthritis of the joints. In the post-equipment period, the structural and dimensional characteristics of all studied objects were comparable to the norm.*

**Conclusion.** *It has been revealed that the use of achillotomy allows preventing overstretching of the tissues of the tibial bed, improves microcirculation, creates more favorable conditions for osteogenesis, and contributes to the preservation of joint tissues under conditions of automatic lengthening of the tibia with a high daily rate.*

**Key words:** *achillotomy, transosseous distraction osteosynthesis, automatic distractor, reparative osteogenesis, articular cartilage, tibial nerve, tibial muscle.*

**(For citation:** Gorbach E.N., Stepanov M.A., Varsegova T.N., Stupina T.A., Gorbach E.S. Features of structural changes in tissue components under conditions of automatic elongation according to Ilizarov at a rate of 3 mm using achillotomy (experimental study). Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 56–58)

Более активные процессы костеобразования, адаптация к удлинению мягких тканей, а также тканей суставов, смежных с удлиняемым сегментом, достигаются благодаря использованию дробных режимов [1]. Однако при удлинении голени более чем на 15% от первоначальной величины и применении повышенных темпов distraction – 2 мм в сутки и более, несмотря на активный остеогенез и быстрое восстановление опороспособности конечности [2, 3], нередки случаи возникновения контрактур смежных суставов и эквинусное положение стопы [4, 5, 6]. Среди возможных осложнений удлинения отмечены и нейропатии [7]. Основной причиной возникновения контрактур смежных суставов при

удлинении голени считается несбалансированность мышц-антагонистов и плохая растяжимость ахиллового сухожилия [8, 9].

В качестве хирургических вариантов коррекции эквинусной постановки используют ахиллотомии и остеотомию пяточной кости. Предложены оригинальный способ ахиллотомии и методика удлинения голени, позволяющие улучшить функциональное состояние конечности [10, 11]. В связи с вышеизложенным, для оценки клинической применимости новых технологий наряду с исследованием условий для остеогенеза, целесообразно параллельное изучение реакций нервов и мышц конечности, а также состояния суставного хряща.

**Цель**

Изучить функциональное состояние конечности, динамику формирования регенерата большеберцовой кости, гистоструктурные изменения суставного хряща, большеберцовой кости, большеберцовой мышцы и большеберцового нерва в условиях автоматического высокодробного удлинения голени методом чрескостного дистракционного остеосинтеза с темпом 3 мм и применением предварительной Z-образной ахиллотомии.

**Материал и методы**

12 взрослым беспородным собакам удлинляли голень методом чрескостного дистракционного остеосинтеза в круглосуточном высокодробном режиме, обеспечиваемом автоприводами. Темп удлинения составлял 3,0 мм в сутки, дробность – 120 приемов, разовая величина – 0,025 мм. Для предотвращения формирования эквинусной постановки стопы осуществляли Z-образную ахиллотомию. Методами световой микроскопии, морфометрии и рентгеновского электронно-зондового микроанализа проводили исследование дистракционного регенерата большеберцовой кости, суставного хряща медиального мыщелка бедра, большеберцовой мышцы и большеберцового нерва через 10 суток дистракции, 30 суток фиксации и через 30 суток после демонтажа аппарата. В качестве контроля изучали аналогичные объекты у 7 интактных собак.

**Результаты и обсуждение**

В периоды дистракции и фиксации регенерат отличался нормотрофичным строением с большой долей костного компонента, соответственно – 34,6 и 47,1%, что обеспечивало опорную функцию конечности уже к 45 суткам эксперимента. Через 30 суток после снятия аппарата в межотломковом диастазе формировался новообразованный участок кости типического строения. Содержание Са в его компактной пластинке составляло 18,9–21,2 весовых %. Осуществление ахиллотомии способствовало предупреждению формирования эквинусной постановки стопы и сгибательных контрактур коленного и заплюсневого суставов. Угол пассивного разгибания в коленном суставе составлял 165°, в заплюсневом – 120–130°, приближаясь к показателям у интактных животных. Однако на этапах остеосинтеза нами были выявлены гистоструктурные изменения суставного хряща, которые можно соотносить с ранними признаками развития остеоартроза. Несмотря на восстановление толщины хряща к концу эксперимента отмечено снижение числа изогенных групп и наличие клеток с признаками хондроптоза, в связи с чем целесообразно применять профилактирующие остеоартроз терапевтические мероприятия. В результате предупреждения перерастяжения тканей передней поверхности голени увеличением длины пяточного сухожилия путем тенотомии, гистологически не было зафиксировано ни одного случая нейропатии большеберцового нерва. Доля деструктивно измененных нервных волокон у всех животных не превышала 5%. Некробиотические изменения эпинеуральных сосудов компенсировались гиперваскуляризацией эпинеурия и эндоневрия, вследствие чего большинство нервных проводников сохранили нормальную структуру, численную

плотность и восстанавливали к концу опыта размерные характеристики.

Количественный анализ диаметров мышечных волокон показал, что в конце периода дистракции гистограмма распределения мионов мышцы оперированной конечности у прооперированных животных смещалась на один размерный диапазон влево, что обусловлено слабой гипо- и атрофией мышечных волокон.

В безаппаратный период гистограмма была сопоставима с таковой у интактной мышцы.

**Выводы**

Таким образом, созданные условия обеспечивают функциональное восстановление конечности; способствуют активному репаративному остеогенезу, структурной адаптации большеберцовой мышцы и большеберцового нерва; не вызывают развития грубых деструктивных изменений в суставном хряще в течение экспериментального периода наблюдения, сокращая аппаратный период по сравнению с классическим вариантом на 30–31%.

**Горбач Е.Н.** – ORCID ID: 0000-0002-9516-7481

**Ступина Т.А.** – ORCID ID: 0000-0003-3434-0372

**Варсегова Т.Н.** – ORCID ID: 0000-0001-5430-2045

**Степанов М.А.** – ORCID ID: 0000-0002-4930-625X

**Горбач Е.С.** – ORCID ID: 0000-0002-0682-1825

**ЛИТЕРАТУРА**

- Илизаров Г.А., Щудло М.М., Карымов Н.Р. и др. Значение ритма дистракции для реализации «эффекта Илизарова» в нервах удлиняемого сегмента конечности // *Гений ортопедии*. – 1995. – № 1. – С. 12–18.
- Шевцов В.И., Ерофеев С.А., Горбач Е.Н. и др. Особенности костеобразования при удлинении голени автоматическими дистракторами при повышенном темпе удлинения голени автоматическими дистракторами с темпом 3 мм за 180 приемов (экспериментальное исследование) // *Гений ортопедии*. – 2006. – № 1. – С. 10–16.
- Горбач Е.Н., Ступина Т.А., Варсегова Т.Н. и др. Изучение динамики костеобразования, состояния суставного хряща и большеберцового нерва при повышенном темпе удлинения голени автодистракторами в эксперименте // *Успехи современного естествознания*. – 2013. – № 7. – С. 42–47.
- Papakostidis C., Bhandari M., Giannoudis P.V. Distraction osteogenesis in the treatment of long bone defects of the lower limbs: effectiveness, complications and clinical results; a systematic review and meta-analysis // *The Bone & Joint Journal*. – 2013. – Т. 95, № 12. – P. 1673–80.
- Guerreschi F., Tsididakis H. Cosmetic lengthening: what are the limits? // *J Child Orthop*. – 2016. – Т. 10, № 6. – P. 597–604.
- Novikov K.I., Subramanyam K.N., Muradisinov S.O. et al. // *Cosmetic Lower Limb Lengthening by Ilizarov Apparatus: What are the Risks?* // *Clin Orthop Relat Res*. – 2014. – Т. 472, № 11. – P. 3549–3556.
- Варсегова Т.Н., Щудло Н.А., Щудло М.М. и др. Морфофункциональные изменения большеберцового и малоберцового нервов при удлинении голени с повышенным суточным темпом дистракции в эксперименте // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2016. – Т. 161, № 2. – С. 270–273.
- Hahn S.B., Park H.W., Park H.J. et al. Lower limb lengthening in turner dwarfism // *Yonsei Med. J.* – 2003. – Т. 44, № 3. – P. 502–507.
- Yang L., Cai G., Coulton L., Saleh M. Knee joint reaction force during tibial diaphyseal lengthening: a study on a rabbit model // *J. Biomech.* – 2004. – Т. 37, № 7. – P. 1053–1059.
- Shu H., Ma B., Kan S. et al. Treatment of posttraumatic equinus deformity and concomitant soft tissue defects of the heel // *J. Trauma*. – 2011. – Т. 71, № 6. – P. 1699–1704.
- Горбач Е.Н., Степанов М.А. Положительный опыт применения Z-образной ахиллотомии при удлинении голени с высоким темпом у собак // *Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии*. – 2016. – Т. 36, № 4. – С. 104–110.



УДК 616-006.83

**А.Н. ТАРАСОВ**

Астраханский государственный медицинский университет МЗ РФ

## Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей

### Контактная информация:

**Тарасов Алексей Николаевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии и ортопедии

**Адрес:** 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, **тел.** +7-927-560-08-38, **e-mail:** tarasov\_an@mail.ru

**Цель** — изучить эффективность пластического замещения резекционных дефектов после удаления доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей.

**Материал и методы.** В исследование вошло 1755 пациентов с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями, которым проведены различные виды резекций кости: плоскостная (427), краевая (705), внутриочаговая (521) и сегментарная (102). 653 больным выполнено замещение резекционного дефекта.

**Результаты.** Клинико-рентгенологическое обследование пациентов в сроки от 1 года до 15 лет после операции показало, что перестройка кортикальных костных аллотрансплантатов продолжается в зависимости от возраста от 2 до 3 лет и завершается органотипически с нормализацией структуры кости и формированием костномозговой полости. Перестройка губчатых аллотрансплантатов завершается к году после вмешательства с аналогичной рентгенологической картиной.

**Выводы.** Костная аллопластика остается перспективным и приоритетным направлением при хирургическом лечении больных с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей.

**Ключевые слова:** доброкачественные опухоли костей, опухолеподобные поражения костей, резекция костей, аллопластика, аутопластика, осложнения.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-59-63

(Для цитирования: Тарасов А.Н. Костно-пластические вмешательства при лечении доброкачественных опухолей костей. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 59–63)

**A.N. TARASOV**

Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Osteoplastic interventions in the treatment of benign bone tumors

### Contact details:

**Tarasov A.N.** — D.Sc. (medicine), Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics

**Address:** 121 Bakinskaya St., Astrakhan, Russian Federation, 414000, tel. +7-927-560-08-38, e-mail: tarasov\_an@mail.ru

**The aim** of the work is to study the effectiveness of plastic replacement of resection defects after removal of benign tumors and tumor-like bone lesions.

**Material and methods.** The study included 1755 patients with benign tumors and tumor-like lesions, who underwent various types of bone resections: planar (427), marginal (705), intrafocal (521) and segmental (102). 653 patients completed replacement of the resection defect.

**Results.** Clinical and radiological examination of patients from 1 to 15 years after surgery showed that the restructuring of cortical bone allografts continues depending on the age from 2 to 3 years and ends organotypically with normalization of the bone structure and formation of the bone marrow cavity. The restructuring of spongy allografts is completed by the year after the intervention with a similar x-ray picture.

**Conclusion.** Bone alloplasty remains a promising and priority area in the surgical treatment of patients with benign tumors and tumor-like bone lesions.

**Key words:** benign bone tumors, tumor-like bone lesions, bone resection, alloplasty, autoplasty, complications.

(For citation: Tarasov A.N. Osteoplastic interventions in the treatment of benign bone tumors. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 59–63)

Хирургическое вмешательство по поводу доброкачественных новообразований костей многогранно, включает несколько этапов – адекватный оперативный доступ, резекцию кости в пределах здоровых тканей с целью полного удаления новообразования, адьювантное воздействие на резекционный дефект для повышения радикальности вмешательства и полноценное восполнение резекционного дефекта пластическим материалом. Следовательно, для эффективного лечения доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей требуется проведение костно-пластических вмешательств. Костная пластика в данном случае необходима для восполнения костной массы для направленной регенерации пораженного сегмента [1].

Несмотря на то, что в многочисленных публикациях аутопластику называют «золотым стандартом» костной трансплантации [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9], она зачастую не позволяет достичь удовлетворительного результата реконструкции кости в результате костно-пластического вмешательства. Поэтому предпочтения отдаются аллопластическим материалам [9, 10, 11], которые ряд авторов на сегодняшний день называют «золотым стандартом» в замещении костных дефектов [12].

**Цель** — на основании клинико-рентгенологических данных изучить эффективность пластического замещения резекционных дефектов после удаления доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений костей.

#### Материал и методы

В клинике травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Астраханской государственной медицинской университет» МЗ РФ на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» и ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» с 1970 по 2017 гг. находилось на лечении 1755 больных в возрасте от 1 до 71 года, которым были выполнены различные резекции костей по поводу доброкачественных опухолей и опухолеподобных поражений. По гендерному признаку преобладали мужчины — 992 и 763 соответственно. В зависимости от нозологии были представлены: остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз) — 900 (51,3%), хондрома — 184 (10,5%), солитарная киста — 134 (7,6%), метафизарный фиброзный дефект (неоссифицирующая фиброма) — 98 (5,6%), гигантоклеточная опухоль — 90 (5,1%), фиброзная дисплазия — 89 (5,1%), остеома — 71 (4,0%), остеонидная остеома — 61 (3,5%), аневризальная киста

**Таблица 1.**  
**Виды резекции кости в зависимости от нозологической принадлежности**  
**Table 1.**  
**Types of bone resection depending on the nosological affiliation**

Нозологическая форма	Вид резекции кости				Кол-во
	внутриочаговая	краевая	плоскостная	сегментарная	
остеохондрома	–	485	401	14	900
хондрома	134	29	8	13	184
солитарная киста	114	4	–	16	134
метафизарный фиброзный дефект	57	37	–	4	98
гигантоклеточная опухоль	61	4	–	25	90
фиброзная дисплазия	34	39	–	16	89
остеома	–	59	10	2	71
остеоидная остеома	18	38	1	4	61
аневризальная киста	55	–	–	4	59
юктаартикулярная киста	22	1	–	–	23
хондробластома	7	–	–	1	8
хондромиксоидная фиброма	6	–	–	2	8
эозинофильная гранулема	5	2	–	–	7
оссифицирующий миозит	–	–	7	–	7
прочие	8	7	–	1	16
<b>Итого</b>	<b>521</b>	<b>705</b>	<b>427</b>	<b>102</b>	<b>1755</b>

ста — 59 (3,4%), юкстаартикулярная киста (внутрикостный ганглий) — 23 (1,3%), хондробластома — 8, хондромиксоидная фиброма — 8, эозинофильная гранулема — 7, оссифицирующий миозит — 7 и прочие — 16. (табл. 1). Больным проведены различные виды резекций кости (табл. 1): плоскостная (427), краевая (705), внутриочаговая (521), сегментарная (72), резекция суставного конца (17) и резекция проксимального отдела малоберцовой кости (13). После проведения плоскостной резекции (427 больных), сегментарной резекции ребра (23), лонной (1) и седалищной (1) костей и резекции проксимального отдела малоберцовой кости (13) костная пластика не требуется. 653 больным выполнено замещение резекционного дефекта, из которых у 586 проводилась аллопластика, 45 — аутопластика и 22 — пластика с использованием материала «ЛитАр» (ООО НПП «Сердолик», Россия).

### Результаты

Внутриочаговая резекция кости показана при вовлечении в процесс более половины или всего диаметра кости с равномерным истончением кортикального слоя и веретенообразным вздутием диафиза или метадиафиза кости: энхондрома — 134 (25,7%), солитарная киста — 114 (21,9%), гигантоклеточная опухоль — 61 (11,7%), метафизарный фиброзный дефект — 57 (10,9%), аневризальная киста — 55 (10,6%), фиброзная дисплазия — 35 (6,7%), юкстаартикулярная киста — 22 (4,2%), остеоидная остеома — 18 (3,5%), хондробластома — 7 (1,3%), хондромиксоидная фиброма — 6 (1,2%), эозинофильная гранулема — 5 (1%) и прочие — 8 (1,3%). Патологический очаг вскрывают, обрабатывают внутреннюю стенку кости, сначала очищая острыми ложечками от патологических тканей, затем фрезами до появления кровоточащей кости. Сохранение истонченной собственной костной стенки желательно, во-первых, как источника регенерации, а, во-вторых, как опорного каркаса. Операция в 91,9% случаев завершается заполнением резекционного дефекта преимущественно короткими губчатыми или тонкими кортикальными трансплан-

татами. При внутриочаговой резекции применялись аллотрансплантаты — 432 (90%), аутоотрансплантаты — 33 (6,9%) и ЛитАр — 15 (3,1%). Внутриочаговая резекция соответствует принципу сохранности, но не исключает инфекционных осложнений — нагноение послеоперационной раны отмечено в 0,8% и развитие остеомиелита — 1,9%. Кроме того, у двух пациентов был криз отторжения аллотрансплантатов (0,4%).

Наиболее востребованным видом резекции кости является краевая. Спектр нозологических форм, при которых она была применена, широк. Краевая резекция кости выполняется обычно при поражении патологическим процессом не более половины диаметра кости, когда часть ее стенки интактна с сохранением нормального кортикального слоя: остеохондрома (485 — 68,8%), остеома (59 — 8,4%), фиброзная дисплазия (39 — 5,4%), остеоидная остеома (38 — 5,4%), метафизарный фиброзный дефект (37 — 5,3%), периостеальная хондрома (29 — 4,3%) и прочие (18 — 2,4%). Границы очага деструкции определяются рентгенологически и визуально во время операции. Костная ткань вместе с очагом поражения удаляется на половину или на треть окружности. Образовавшийся дефект обрабатывается шаровидной фрезой. При краевой резекции пластическое замещение резекционного дефекта потребовалось в 16,5% случаев, который заполнялся преимущественно тонкими кортикальными трансплантатами. Нами применялись аллотрансплантаты — 102 (87,9%), аутоотрансплантаты — 8 (6,9%) и ЛитАр — 15 (5,2%). После краевой резекции отмечено нагноение послеоперационной раны и развитие остеомиелита в 2,6% случаев.

Сегментарная резекция кости осуществляется при значительном очаге деструкции на протяжении диафиза кости с отсутствием четких границ и остеоллизисе кортикальной пластинки, когда ни одну из ее стенок сохранить не представляется возможным. Во время операции резецируемый отдел кости широко обнажается поднадкостнично. Ее пораженный сегмент иссекают в пределах здоровых тканей. При

**Таблица 2.**  
**Осложнения**  
**Table 2.**  
**Complications**

Вид резекции кости	Кол-во резекций кости	Кол-во костно-пластических операций	Осложнения, связанные с костной пластикой						Общее количество и процент осложнений	
			нагноение раны		остеомиелит		криз отторжения		абс	%
			абс	%	абс	%	абс	%		
Внутриочаговая	521	480	4	0,8	9	1,9	2	0,4	15	3,1
Краевая	705	116	3	2,6	3	2,6	—	—	6	5,2
Сегментарная резекция	30	30	1	3,3	3	10	—	—	4	13,3
Резекция суставного конца	17	17	—	—	2	11,8	1	5,9	3	17,7
Итого	1273*	643**	8	1,2	17	2,6	3	0,5	28	4,4

\* Из расчета исключены больные, которым не требовалась костная пластика

\*\* При учете осложнений не учитывались больные после сегментарной резекции малоберцовой кости (10), которым выполнена костная пластика и осложнений не отмечено.

локализации процесса на протяжении диафиза с целью восстановления оси сегмента конечности в его проксимальный и дистальный отдел плотно вводят массивный кортикальный аллотрансплантат, выполняющий роль внутрикостного фиксатора и соответствующий размерам костного канала. Этим достигается увеличение прочности кости на этапах перестройки трансплантатов и замедление

темпов их рассасывания. Вокруг этого центрального трансплантата укладывают несколько тонких кортикальных аллотрансплантатов, восполняя дефект по типу «вязанки хвороста» М.В. Волкова. При сегментарной резекции малоберцовой кости 10 больным выполнена костная пластика: аллотрансплантатами у 9 больных и ЛитАром у одного; осложнений не отмечено. Сегментарные резек-

**Рисунок 1.**

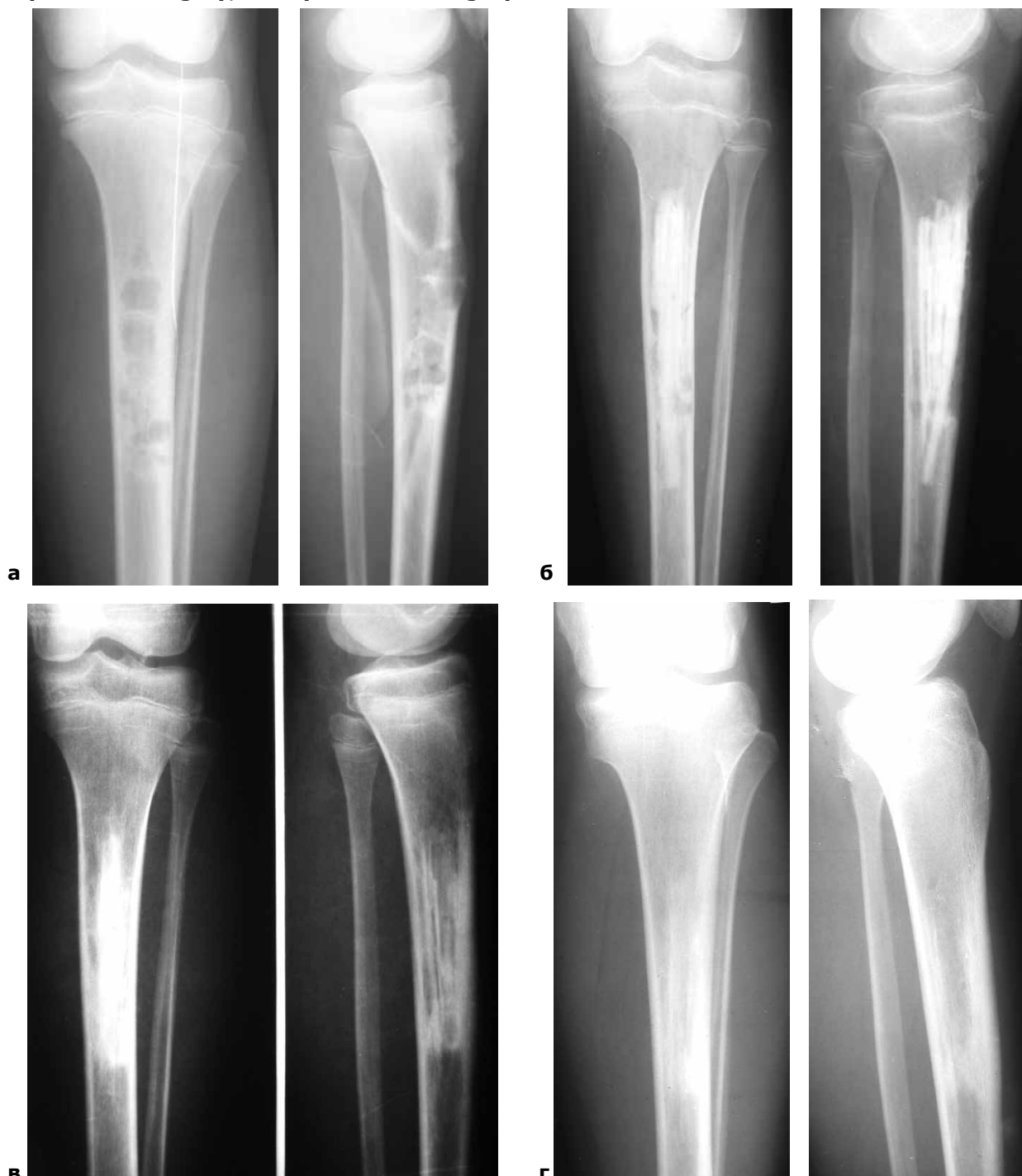
**Рентгенограммы больной Б., 12 лет с фиброзной дисплазией большеберцовой кости:**  
**а – до операции; б – после краевой резекции и аллопластики;**  
**в – через 1 год после операции; г – через 3 года после операции**

**Fig. 1**

**Radiographs of patient B., 12 years old, with fibrous dysplasia of the tibia:**

**a – before surgery; b - after marginal resection and alloplasty;**

**b – a year after surgery; d - 3 years after surgery**





ции ребра, лонной и седалищной кости не требуют костной пластики. При сегментарных резекциях других локализаций 30 пациентам выполнена костная пластика: аллотрансплантатами в 29 случаях и одному — аутопластическим материалом. После данных вмешательств отмечен хронический остеомиелит у 3 больных (10%) и у одного — нагноение послеоперационной раны (3,3%).

При агрессивной литической форме гигантоклеточной опухоли с внутрисуставным переломом и значительным повреждением суставного конца проведена резекция суставного конца кости с последующим костнопластическим артродезированием аутооттрансплантатами у 3 и аллотрансплантатами — у 14 больных. Эта операция отличается травматичностью, длительным реабилитационным периодом и значительным снижением двигательной активности, но в то же время способствует восстановлению опорной функции конечности. У двух больных отмечено развитие хронического остеомиелита (11,8%) и у одного — криза отторжения массивного аллотрансплантата по типу «суставной конец».

Отмечено, что риск развития осложнения воспалительного характера увеличивается в зависимости от объема и вида выполненной резекции кости, т. е. травматичности хирургического вмешательства, длительности операции, способа костной пластики и количества пластического материала (табл. 2). Так, благоприятные результаты отмечены у больных после внутриочаговой резекции, где общий процент осложнений воспалительного характера составил 3,1%. После краевой резекции данный показатель увеличился до 5,2%, а при сегментарной резекции и резекции суставного конца достиг 13,3% и 17,7% соответственно.

Клинико-рентгенологическое обследование пациентов в сроки от 1 года до 15 лет показало, что перестройка кортикальных костных аллотрансплантатов продолжается в зависимости от возраста больных от 2 до 3 лет и завершается органотипической перестройкой с нормализацией структуры кости и формированием костномозговой полости (рис. 1). Перестройка губчатых аллотрансплантатов завершается к году после вмешательства с аналогичной рентгенологической картиной. Значительно медленнее перестраиваются костные аллогенные штифты, введенные интрамедуллярно. Вместе с тем, хотя трансплантаты еще не полностью перестроены, они находятся в интимной связи с восстанавливающейся костной структурой, прослеживаясь в течение 5 лет. Аллогенные трансплантаты в виде суставного конца перестраиваются крайне медленно.

## Выводы

Бесспорно, что «золотым стандартом» костной пластики является аутопластика, но существенные недостатки в виде дополнительной инвазии для забора донорской кости, невозможности забора костной ткани в необходимом объеме, а иногда и нужной формы, не могут решить проблему полноценного замещения резекционного дефекта в ортопедической онкологии. Костная аллопластика остается перспективным и приоритетным направлением при хирургическом лечении больных с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей.

**Тарасов А.Н.** – ORCID ID: 0000-0002-1556-9609

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лекишвили М.В., Касымов И.А., Юрасова Ю.Б., Панкратов А.С. Аллопластика как метод восстановления костной ткани // *Технологии живых систем.* — 2006. — Т. 3, № 2. — С. 3-8.
2. Кирилова И.А., Фомичев Н.Г., Подорожная В.Т., Трубников В.И. Новые виды материалов для костной пластики в свете современных представлений о костных трансплантатах // *Хирургия позвоночника.* — 2007. — № 2. — С. 66—70.
3. Паталяк С.В. Проблема выбора оптимального способа замещения пострезекционных дефектов при опухолях костей // *Сибирский онкологический журнал.* — 2011. — Приложение № 1. — С. 90-91.
4. Швец А.И., Ивченко В.К., Самойленко А.А., Ивченко Д.В. Лечение переломов длинных костей с костным дефектом // *Травма.* — 2011. — № 2, т. 12. — С. 95-98.
5. Деев Р.В., Бозо И.Я. Эволюция остеопластических материалов // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: сборник тезисов V Всероссийского симпозиума с международным участием / Под ред. проф. Э.Р. Мулдашева.* — Уфа: Изд-во «Башкортостан», 2012. — С. 61-63.
6. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства // *Хирургия позвоночника.* — 2012. — № 3. — С. 72-83.
7. Гилев М.В., Волокитина Е.А., Антониади Ю.В. и др. Костная аутопластика участком гребня крыла подвздошной кости в хирургии внутрисуставных переломов костей конечностей. Анализ встретившихся осложнений // *Вестник Уральской медицинской академической науки.* — 2017. — Том 14, № 1. — С. 5-11.
8. Finkemeier C.G. Bone-grafting and bone-graft substitutes // *J. Bone Joint Surg. Am.* — 2002. — Vol. 84. — P. 454-464.
9. Schnettler R., Franke J., Rimashevskiy D. et.al. Allogeneic Bone Grafting Materials — Update of the Current Scientific Status // *Травматология и ортопедия России.* — 2017. — № 4 (23). — С. 92-100.
10. Марин И., Капрош Н., Михул Н. и др. Некоторые аспекты аллопластики дефектов костей, образовавшихся после удаления доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований // *Ортопедия, травматология и протезирование.* — 2009. — №1. — С. 103-105.
11. Абакаров А.А., Абакаров А.А. Результаты хирургического лечения доброкачественных опухолей и диспластических процессов костей // *Вестник ДГМА.* — 2014. — № 2 (11). — С. 52-56.
12. Арутюнян М.Г., Тулеубаев Б.Е., Курмангалиев Е.Т. Заготовка костного аллогraftа и его применение в Республике Казахстан // *Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии: Сборник тезисов VII Всероссийского симпозиума с международным участием.* — Астрахань: Издательство Астраханского государственного медицинского университета, 2017. — С. 8-10.



УДК 611.715.6

**Д.А. ЩЕРБАКОВ<sup>1</sup>, В.Н. КРАСНОЖЕН<sup>2</sup>, Е.М. ПОКРОВСКАЯ<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Тюменский государственный медицинский университет МЗ РФ

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал РМАНПО МЗ РФ

<sup>3</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет

## Восстановление крючковидного отростка решетчатой кости биоматериалом «Рекост»

### Контактная информация:

**Щербаков Дмитрий Александрович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР-болезней

**Адрес:** 625000, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, **тел.** (3452) 68–92–01

**Цель:** на основе метода вычислительной аэродинамики смоделировать воздушные потоки в полости носа и ВЧП после ремоделирования крючковидного отростка.

**Материал и методы:** 19 пациентам с хроническими гнойными верхнечелюстными синуситами проведено ремоделирование крючковидного отростка и CFD-моделирование аэродинамики.

**Результаты:** методом CFD-моделирования аэродинамики доказано уменьшение патологического воздухообмена между верхнечелюстной пазухой и полостью носа после ремоделирования крючковидного отростка.

**Ключевые слова:** крючковидный отросток, верхнечелюстная пазуха.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-64-66

(Для цитирования: Щербаков Д.А., Красножен В.Н., Покровская Е.М. Восстановление крючковидного отростка решетчатой кости биоматериалом "Рекост". Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 64–66)

**D.A. SCHERBAKOV<sup>1</sup>, V.N. KRASNOZHEN<sup>2</sup>, E.M. POKROVSKAYA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia

<sup>3</sup>Kazan (Volga Region) Federal University

## Restoration of the uncinatе process of the ethmoid bone with the «Recost» biomaterial

### Contact details:

**Scherbakov D.A.** — PhD, Professor assistant of the Department of Orthopedic and Surgical Dentistry with the course of ENT-diseases

**Address:** 54 Odesskaya St., Tyumen, Russian Federation, 625000, **tel.** (3452) 68–92–01

**Objective:** To simulate airflow in nasal cavity and paranasal sinuses after remodeling of uncinatе process, based on the computational aerodynamics method.

**Material and methods:** 19 patients with chronic purulent maxillary sinusitis underwent remodeling of the uncinatе process and CFD – aerodynamic modeling.

**Results:** CFD-modeling of aerodynamics proved the reduction of pathological air exchange between the maxillary sinus and the nasal cavity after remodeling the uncinatе process.

**Key words:** uncinatе process (UP), maxillary sinus cavity.

(For citation: Scherbakov D.A., Krasnozhen V.N., Pokrovskaya E.M. Restoration of the uncinatе process of the ethmoid bone with the "Recost" biomaterial. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 64–66)

Несмотря на то, что функциональная эндоскопическая риносинусхирургия (ФЭРС) является наиболее часто выполняемой операцией, постоянной темой дискуссий специалистов является «резецировать или сохранять крючковидный отросток». В соответствии с накопленным опытом и результатами проводимых исследований воздухообмена и газового состава околоносовых пазух, пересматриваются уже имеющиеся данные. Актуальным является поиск новых решений по отношению к крючковидному отростку. Поскольку излишний радикализм по отношению к крючковидному отростку и естественному соустью ВЧП способен привести к нарушению аэродинамики околоносовых пазух [1-5], назрела необходимость в разработке методики ремоделирования крючковидного отростка при его анатомо-функциональной несостоятельности [6,7].

### Цель работы

Доказать эффективность предложенной методики ремоделирования крючковидного при его анатомо-функциональной несостоятельности у больных хроническим верхнечелюстным синуситом, используя метод вычислительной аэродинамики смоделированных воздушных потоков.

### Материал и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты 54 пациента с хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом, в анамнезе у которых была инфундибулотомия или баллонная синусопластика. Несмотря на успешно проведенные операции, у 24 (44,4%) пациентов этой группы продолжали рецидивировать гнойные верхнечелюстные синуситы. При анализе компьютерных томограмм пациентов с рецидивами было выявлено, что типы резекции кости при выполнении данных операций соответствовали полной резекции крючковидного отростка, а средний размер естественного соустья верхнечелюстной пазухи составил 11,4 мм МКР 8,78-12,43\*\* (\*\*- медиана). 19 пациентам с рецидивами гнойных верхнечелюстных синуситов выполнена разработанная нами операция ремоделирования крючковидного отростка. Пациентов брали на ремоделирование в стадии ремиссии после проведенной общей и местной антибактериальной терапии.

Показания к операции: 1) хронический гнойный верхнечелюстной синусит с частыми обострениями; 2) в анамнезе – инфундибулотомия или баллонная синусопластика;

3) данные КТ ОНП и эндоскопии полости носа – отсутствие КО, размер ЕС ВЧП около 10 мм.

Ход операции: Вмешательство проводили под местной анестезией. После вертикального разреза слизистой серповидным скальпелем, производилась частичная отслойка слизистой оболочки боковой стенки перед зоной остиомеатального комплекса с формированием канала, в который имплантировался костнозамещающий материал «Рекост». «Рекост» использовался в твердой фазе. Имплантируемому материалу придавали бором форму «дольки». В канал имплантат заводился острым краем кпереди. После имплантации производилась передняя тампонада на сутки. Послеоперационный период у всех пациентов протекал без особенностей. Отторжение имплантационного материала отмечалось у одного пациента в течение месяца после операции, что было связано с возобновившимся гноетечением из верхнечелюстной пазухи. Всем пациентам через 1,5-3 месяца проводили КТ ОНП и эндоскопическую

диагностику (рис. 1-3). Максимальная длительность наблюдения составила 2 года. Остальные пациенты в течение данного периода находились в ремиссии.

Цифровое моделирование воздушного потока осуществлялось с помощью программного комплекса «Ansys Fluent». Программа «Invesalius» генерирует файл формата STL из компьютерно-томографических снимков в трех проекциях. Были созданы три рабочие модели: 1) модель 1 – околоносовые пазухи без патологии; 2) модель 2 – состояние после инфундибулотомии – отсутствие крючковидного отростка, расширенное естественное соустье 10 мм; 3) модель 3 – состояние после ремоделирования крючковидного отростка.

### Результаты и обсуждение

Моделирование воздушных пространств полости носа и ВЧП позволило получить цифровую модель, включающую всю пазуху, соответствующую полость полости носа и носоглотку.

#### Модель 1 – правая половина полости носа и верхнечелюстная пазуха (ВЧП) без патологии

По результатам проведенных расчетов Модели 1: – в ВЧП отсутствует движение воздуха (скорость воздуха в ВЧП ниже 0 м/с); – в полости носа скорость воздуха изменяется в пределах от 6 до 10 м/с.

### Рисунок 1.

Эндоскопическая картина через 3 месяца после операции 1 – реконструированный крючковидный отросток, 2 – средняя носовая раковина, 3 – средний носовой ход.

#### Fig.1.

Endoscopic picture 3 months after surgery 1 - unciniate process, 2 - middle turbinate, 3 - middle nasal passage.



Рисунок 2.

Аэродинамическая модель правой половины полости носа и ВЧП, после резекции КО, вид спереди (стрелкой указано направление движения воздуха).

Fig. 2.

Aerodynamic model of the right half of the nasal cavity and intracranial cavity, after resection of the UP, front view (the arrow indicates the direction of air movement).

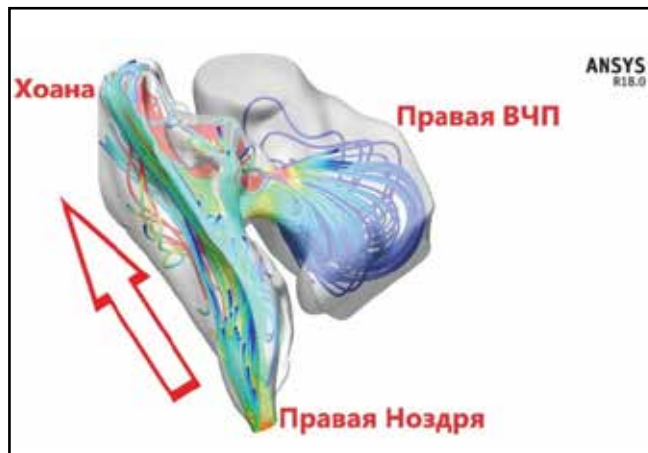


Рисунок 3.

Аэродинамическая модель правой половины полости носа и ВЧП, после ремоделирования КО, вид спереди (стрелкой указано направление движения воздуха).

Fig. 3.

Aerodynamic model of the right half of the nasal cavity and intracranial cavity, after remodeling of the UP, front view (the arrow indicates the direction of air movement).



### Модель 2 - правая полость носа и верхнечелюстная пазуха (ВЧП) после резекции крючковидного отростка (КО)

По результатам проведенных расчетов Модели 2 (рис. 2):

- в ВЧП воздух попадает со скоростью в пределах 0.5-1м/с;
- в полости носа скорость воздуха изменяется в пределах от 12 до 16 м/с.

### Модель 3 - правая полость носа и верхнечелюстная пазуха (ВЧП) после ремоделирования крючковидного отростка (КО)

По результатам проведенных расчетов Модели 3 (рис. 3):

- в ВЧП воздух попадает со скоростью в пределах 0.25-0.5м/с;
- в полости носа скорость воздуха изменяется в пределах от 9 до 12 м/с.

### Выводы:

1) Полная резекция крючковидного отростка и излишнее расширение естественного соустья верхнечелюстной пазухи приводят к появлению патологической аэрации верхнечелюстной пазухи в пределах 0,5-1 м/с и увеличению воздухопотока в решетчатой воронке до 12-16 м/с.

2) Применение методики ремоделирования крючковидного отростка позволяет восстановить утраченный крючковидный отросток и уменьшить патологический воздухообмен между верхнечелюстной пазухой и полостью носа.

3) Разработанная нами методика ремоделирования крючковидного отростка, выполненная с целью предупреждения рецидивирования хронических гнойных верхнечелюстных синуситов у пациентов

с анатомо-функциональной несостоятельностью крючковидного отростка оказалась эффективной в 94,7% случаев. Применение ремоделирования крючковидного отростка позволит снизить частоту рецидивов хронических гнойных верхнечелюстных синуситов, улучшив качество жизни данной категории больных.

Щербаков Д.А. – ORCID ID: 0000-0002-4334-3789

Красножен В.Н. – ORCID ID: 0000-0001-9437-4895

Покровская Е.М. – ORCID ID: 0000-0002-1564-7726

### ЛИТЕРАТУРА

1. Крюков А.И., Щербаков Д.А., Красножен В.Н. Компьютерное моделирование анатомо-функциональной недостаточности крючковидного отростка // Российская оториноларингология. – 2017. – №2(87). – С. 60-63.
2. Пискунов В.С. Функциональное и клиническое значение анатомических структур, формирующих полость носа: автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2009. С. 42.
3. Щербаков Д.А., Крюков А.И., Красножен В.Н., Гарскова, Ю.А. CFD-моделирование воздушных потоков в верхнечелюстной пазухе // Вестник оториноларингологии. – 2017. – №4. – С.32-34.
4. Щербаков Д.А., Нураева А.Б., Штеренберг Д.Г., Ткачев А.А. Экспериментальное обоснование применения диспергированного костного аллотрансплантата для восполнения дефицита костной ткани // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2011. – № 14 (133). – С. 416-418.
5. Xiong G.X., Zhan J.M., Jiang H.Y., Li J.F., Rong L.W., Xu G. Computational fluid dynamics simulation of airflow in the normal nasal cavity and paranasal sinuses // American Journal of Rhinology. – 2008. – Vol. 22. – P. 477-482.
6. Туровский А.Б. Лечение больных с синуситом, развившемся на фоне морфо-функциональной недостаточности крючковидного отростка // Российская оториноларингология. – 2008. – №5. – С. 159-161.
7. Туровский А.Б. Лечение и меры профилактики рецидивирующего бактериального синусита: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. С. 49.



УДК 616-089.873.4

**К.А. ВОРОБЬЁВ, С.А. БОЖКОВА, Л.И. АНИСИМОВА, Г.И. НЕТЫЛЬКО**

Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена  
МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

## Влияние методов заготовки костнопластического материала на процессы ремоделирования в модели костного дефекта в эксперименте *in vivo*

### Контактная информация:

**Воробьёв Константин Александрович** – научный сотрудник хирургического отделения по координации донорства органов и/или тканей человека

**Адрес:** 195427, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, д. 8, **тел.:** +7-905-222-10-00, **e-mail:** vorobyov\_doc@mail.ru

*Проведено исследование двух групп костнозамещающих материалов на основе губчатой кости, заготовленных разными способами. Эксперимент *in vivo* выполнен на 24 кроликах породы Шиншилла со сформированным полостным дефектом, замещенным исследуемыми материалами, по 12 животных в группе: экспериментальная группа (n=12) и контрольная группа (n=12). Гистоморфологические исследования выполняли в обеих группах на 7, 21, 45 и 90 сутки наблюдения, окраску препаратов проводили гематоксилином и эозином, методом Маллори. Выявлено, что методы обработки и стерилизации, применяемые в ходе изготовления костнозамещающего материала, изменяют его остеокондуктивные и остеоиндуктивные характеристики, влияют на процессы резорбции, остеointеграции и ремоделирования после имплантации при реконструктивно-пластических вмешательствах на костных тканях скелета.*

**Ключевые слова:** костный дефект, костнозамещающие материалы, остеоиндукция, остеокондукция, остеointеграция, ремоделирование.

**(Для цитирования:** Воробьёв К.А., Божкова С.А., Анисимова Л.И., Нетылько Г.И. Влияние методов заготовки костнопластического материала на процессы ремоделирования в модели костного дефекта в эксперименте *in vivo*. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 67–72)

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-67-72

**K.A. VOROBYOV, S.A. BOZHKOVA, L.I. ANISIMOVA, G.I. NETYLKO**

Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden  
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

## Effect of the osteoplastic material processing methods on the remodeling in the experimental bone defect model *in vivo*

### Contact details:

**Vorobyov K.A.** – Researcher at the Surgical Department for Coordination of Donation of Human Organs and/or Tissues

**Address:** 8 Akademika Baykova St., Saint Petersburg, Russian Federation, 195427, **tel.:** +7-905-222-10-00,

**e-mail:** vorobyov\_doc@mail.ru

*Two groups of bone-replacement materials based on the cancellous bone and processed by two different methods were studied. The *in vivo* experiment was performed on 24 rabbits of the Chinchilla breed with a formed cavity defect, replaced by the test materials, 12 animals per group: the experimental group (n=12) and the control group (n=12). Histomorphological*

studies were performed in both groups at the 7, 21, 45, and 90<sup>th</sup> days of observation, staining was performed with hematoxylin and eosin, and Mallory method. It is revealed that the methods of processing and sterilization used in the manufacture of bone-substituting material, change its osteoconductive and osteoinductive characteristics, affect the processes of resorption, osteointegration and remodeling after implantation during reconstructive plastic interventions on the skeletal bone tissues.

**Key words:** bone defect, bone substituting materials, osteoinduction, osteoconduction, osteointegration, remodeling.

**(For citation:** Vorobyov K.A., Bozhkova S.A., Anisimova L.I., Netylko G.I., Effect of the osteoplastic material processing methods on the remodeling in the experimental bone defect model *in vivo*. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 67–72)

Более 4 тыс. лет прошло после первой процедуры костной пластики [1]. По данным 2014 г., около 4 млн лечебных процедур зарегистрировано с применением ауто- и аллокости в мире [2]. И за последние годы отмечается тенденция к увеличению, в связи с чем возрастают потребности в костнозамещающих материалах [3]. Ни один существующий искусственный костнозамещающий материал не способен полностью повторить структуру, состав и свойства костной ткани [4]. Аутокость является «золотым стандартом» для костной пластики, а первой альтернативной аутокостью по праву считаются костные аллотрансплантаты, но применение их в свежем, или чаще свежемороженом виде, несет за собой риски передачи инфекций и развития иммунных реакций [1]. Обработанные и стерилизованные материалы на основе аллокости в настоящее время приобретают все большую популярность, это связано с развитием и внедрением новых технологий, позволяющих сохранять естественные, присущие костной ткани, свойства [5].

Остеоинтеграция и ремоделирование имплантированного материала – сложный биологический процесс взаимодействия с организмом реципиента [6, 7]. При создании материалов для реконструктивных операций на скелете большое значение имеют выполнение доклинического анализа и изучение особенностей течения его основных этапов, поэтому использование модели на животных является традиционным способом как в рамках обязательного доклинического тестирования, так для формирования понимания и получения новой информации в ходе научного поиска.

**Цель** исследования – оценить в эксперименте *in vivo* особенности резорбции, остеоинтеграции и ремоделирования остеозамещающих материалов, изготовленных с применением температурной и радиационной стерилизации.

#### **Материал и методы**

Все процедуры, включенные в данное исследование, были рассмотрены и утверждены локальным этическим комитетом ФГБУ «РНИИТО имени Р.Р. Вредена» на предмет соответствия этическим принципам.

**Обработка и стерилизация костной ткани.** Для изготовления костнопластического материала использовалась костная ткань головки бедра, резецированная в ходе операции первичной артропластики тазобедренного сустава от пациентов-доноров. Костнопластический материал изготавливался двумя способами – термическая обработка в системе Telos (Lobator SD-2) [8] и экспериментальным способом циклической очистки и стерилизации ионизирующим излучением.

Очистка по экспериментальной методике осуществлялась циклическим способом, включала три этапа – на первом и втором этапе выполняли многократную, последовательную отмычку костных элементов с использованием ультразвуковой кавитации, интенсивного перемешивания в шейкере, центрифугирование. Далее лиофилизированы в сублимационной установке на HETO PowerDry PL3000 (Thermo Fisher Scientific, США), упакованы в двойную полиэтиленовую упаковку для радиационной стерилизации (КЛИНИПАК, Россия), стерилизованы на установке линейного ускорителя электронов УЭЛР-10-10-С2 дозой излучения 25 кГр. Тепловая стерилизация включала пастеризацию блоков кости, помещенных в изолированный контейнер в растворе NaCl 0,9% в установке Lobator SD-2 (TELOS, Германия). Продолжительность цикла стерилизации составляла 94 мин, пиковая температура стерилизации (82,5 °C) была выдержана в центре головки в течение 15 мин [8].

Исследование *in vivo* выполнено на 24 половозрелых кроликах весом 2 500–2 800 г в условиях вивария ФГБУ «РНИИТО имени Р.Р. Вредена» Минздрава России. Содержание и использование лабораторных животных выполняли в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных целей (Council of European Communities Directive 86/609/ESS, Страсбург, 1986 г.) и требованиями «ИСО 10993-2». Животные были распределены на две группы в зависимости от используемого костнопластического материала. Группа № 1 – экспериментальная (n=12), где применяли материал, заготовленный по экспериментальной методике, и группа № 2 – контрольная (n=12), где для пластики использовали материал, заготовленный методом тепловой пастеризации. Сроки наблюдения составили 7, 21, 45, 90 суток. Оперативное вмешательство проводили на обеих задних конечностях в условиях операционной вивария. Дефект формировали с медиальной стороны проксимального метаэпифиза большеберцовой кости костным бором диаметром 8 мм, после чего выполняли пластику костной крошкой.

**Морфологические исследования.** Экспериментальный материал фиксировали в 10% формалине (pH 7,4), декальцинировали в 25% растворе соли органической кислоты «Трилон Б» в течении 72 ч, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации с использованием установки проводки материала Microm STR-120 (Micron Technology, США) и заливали в парафин, применяя заливочную станцию Leica (Германия). Срезы толщиной 5–7 мкм получали с помощью санного микротомы Leica (Германия). Окраску проводили гематоксилином и эозином согласно протоколам производителей (Био-Витрум,

Россия) с использованием автоматического линейного стейнера Raffaello Advanced (DIAPATH, S.p.A., Италия) и по Маллори. Микроскопическое исследование и фотодокументирование проводили с помощью светового микроскопа «Leica» (Германия), оснащенного цифровой камерой «Nikon» (Model E950, Япония) с увеличением 40, 100, 200 и 400 раз.

### Результаты

Послеоперационный период протекал без особенностей, в первые сутки наблюдения у всех животных наблюдался умеренный отек в зоне операции, который регрессировал к третьим суткам после операции. Клинических признаков воспаления, инфицирования не было, швы состоятельны на всех сроках наблюдения. Раны заживали первично.

Микроскопическая картина на первом сроке (7 суток) в обеих группах была идентична и характеризовалась последствиями операционной травмы: область дефекта была равномерно заполнена тканевым детритом, фрагментами имплантата и кортикальной пластинки среди кровоизлияний и фибрина (рис. 1). При использовании экспериментального материала у части животных на этом сроке в клеточно-волоконной ткани костномозгового канала определяются признаки десмального остеогенеза с образованием тонких остеоидных балочек

(рис. 1А). В одном случае наблюдались явления хондрального остеогенеза в виде костно-хрящевой мозоли, выраженной преимущественно по периметру, что объясняется близостью дефекта к метафизарной хрящевой пластинке, хондроциты которой пролиферируют в ответ на травму (рис. 1Б). При использовании материалов второй группы подобных явлений десмального и хондрального остеогенеза на этом сроке не было выявлено. Кроме того, в данной группе вокруг масс имплантата была более выражена клеточная воспалительная инфильтрация (рис. 1Г). Кортикальные пластинки реагировали на травму дистрофическими и некротическими изменениями одинаково в обеих группах (рис. 1В).

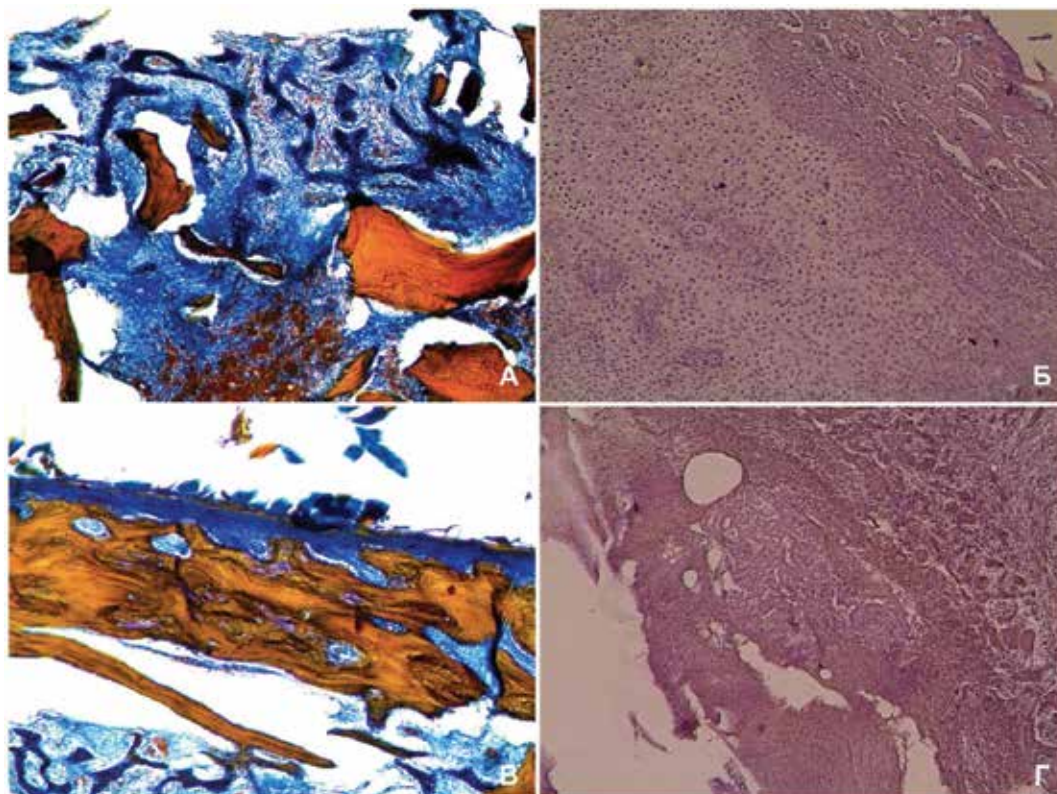
Микроскопически в зоне дефекта на 21 сутки (рис. 2) в экспериментальной группе определялся незрелый костный регенерат: слабо обызвествленная губчатая кость чередовалась с рассасывающимися костными отломками (рис. 2А). Фрагменты имплантата определялись в единичном количестве. Почти во всех случаях регенерат соединял концы кортикальной пластинки за счет преимущественно периостальной мозоли (рис. 2Б). При использовании на этом сроке материала контрольной группы был выражен десмальный и эндостальный остеогенез, среди костных фрагментов и организуемого фибрина встречались частицы имплантата в виде

### Рисунок 1

**Зона дефекта костной пластики материалом экспериментальной группы Г1 (А, Б) и контрольной группы Г2 (В, Г) на 7 сутки после операции. А – окраска по Маллори, ув. х100. Б – окраска гематоксилином и эозином, ув. х200. В – окраска по Маллори, ув. х100. Г – окраска гематоксилином и эозином, ув. х100**

#### Fig. 1

**Zone of bone graft defect by the material of the experimental group G1 (A,B) and control group G 2 (B,Г) on the 7th day after surgery. A - Coloring by Mallory, increased x100. Б - Stained with hematoxylin and eosin, increased x200. В - Coloring by Mallory, increased x100. Г - Stained with hematoxylin and eosin, increased x100.**

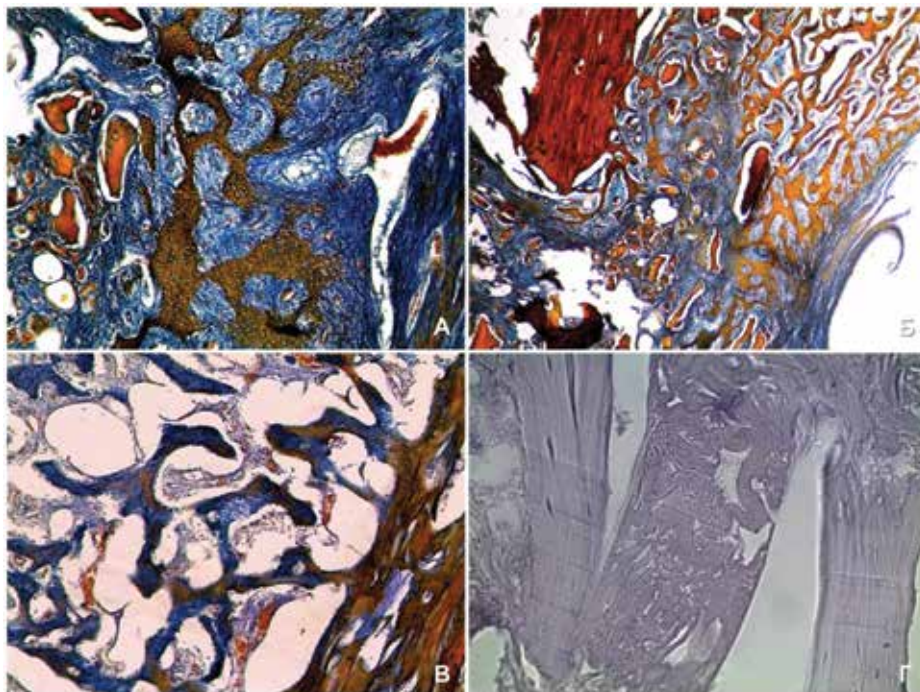


**Рисунок 2**

Зона дефекта костной пластики материалом экспериментальной группы Г1 (А, Б) и контрольной группы Г2 (В, Г) на 21-сутки после операции. А, Б – окраска по Маллори, ув. x40. В – окраска по Маллори, ув. x100. Г – окраска гематоксилином и эозином, ув. x200

**Fig. 2**

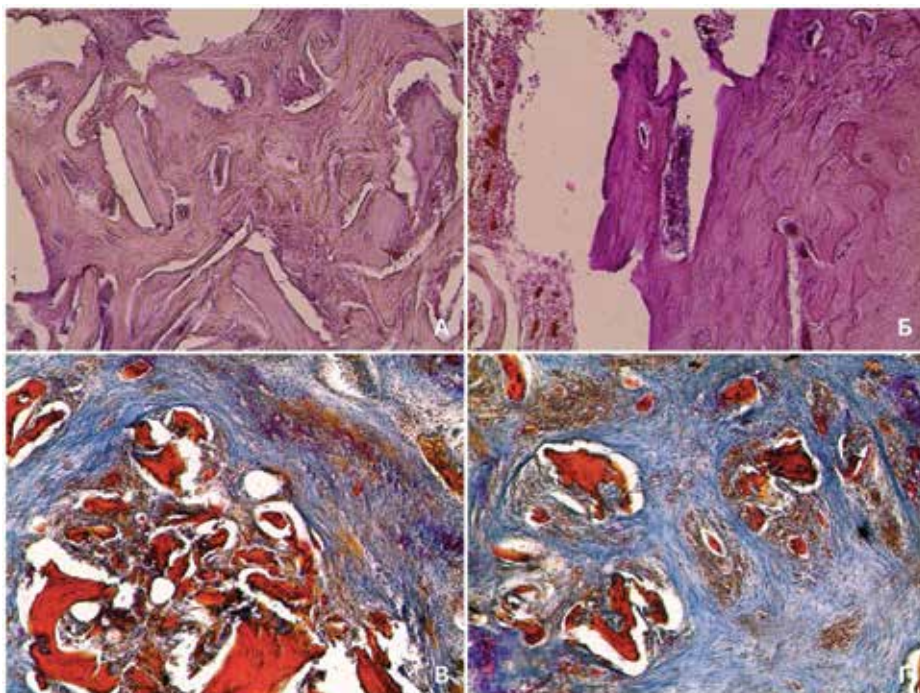
Zone of bone graft defect by the material of the experimental group G1 (A,B) and control group G 2 (B,Г) on the 21st day after surgery. A,Б - Coloring by Mallory, increased x40. B - Coloring by Mallory, increased x100. Г - Stained with hematoxylin and eosin, increased x200

**Рисунок 3**

Зона дефекта костной пластики материалом экспериментальной группы Г1 (А, Б) и контрольной группы Г2 (В, Г) на 45 сутки после операции. А – окраска гематоксилином и эозином, ув. x100. Б, В, Г – окраска по Маллори, ув. x100

**Fig. 3**

Zone of bone graft defect by the material of the experimental group G1 (A,Б) and control group G 2 (B,Г) on the 45th day after surgery. A - Stained with hematoxylin and eosin, increased x100. Б,В,Г - Coloring by Mallory, increased x100

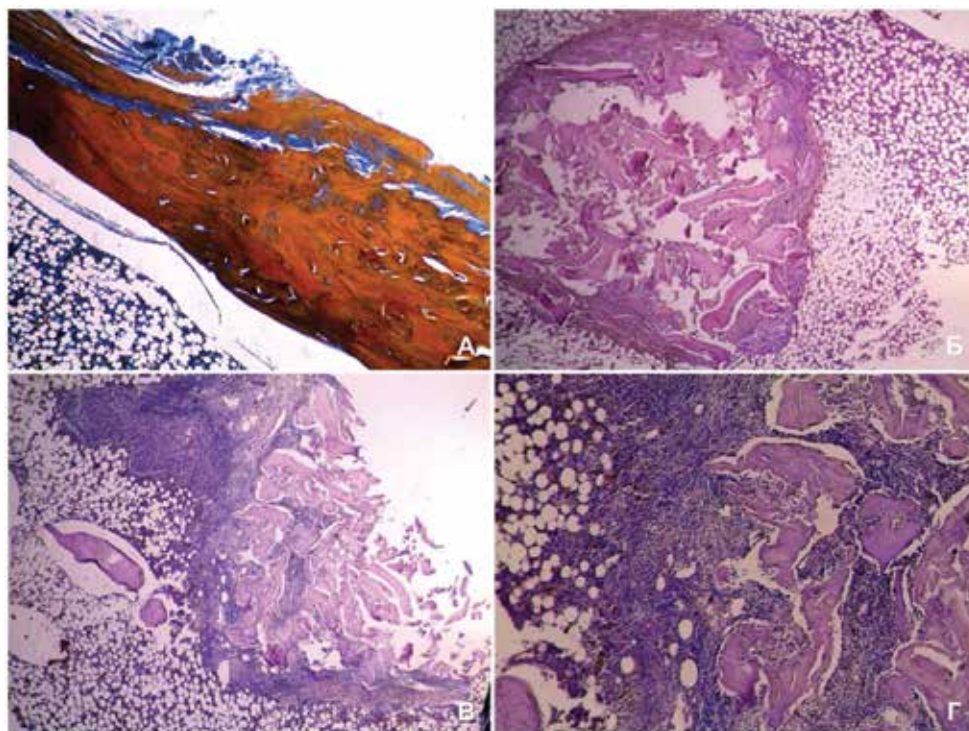


**Рисунок 4.**

Зона дефекта костной пластики материалом экспериментальной группы Г1 (А, Б) и контрольной группы Г2 (В, Г) на 90 сутки после операции. А – окраска по Маллори, ув. х40. Б – окраска гематоксилином и эозином, ув. х40. В, Г – окраска гематоксилином и эозином, ув. х100

**Fig. 4**

Zone of bone graft defect by the material of the experimental group G1 (A,B) and control group G 2 (B,Г) on the 90th day after surgery. A - Coloring by Mallory, increased x40. Б - Stained with hematoxylin and eosin, increased x40. В,Г - Stained with hematoxylin and eosin, increased x100



аморфных масс (рис. 2В). Между костными балками и фрагментами разрасталась фиброзная ткань, созревающая в плотную волокнистую (рис. 2Г).

На 45 сутки наблюдения (рис. 3) микроскопически в экспериментальной группе определяется неравномерное обызвествление костного регенерата с инкапсуляцией нерезорбированных костных фрагментов (рис. 3А) и сохранением частиц имплантата. Почти у всех животных в обеих группах формировалась непрерывная кортикальная пластинка, представленная чередующимися участками губчатой и компактной кости, утолщенной в месте дефекта, с волнистыми линиями склеивания (рис. 3Б). В контрольной группе участки губчатого строения сохранялись в костномозговом канале в месте дефекта, где между балками находились инкапсулированные костные фрагменты и частицы имплантата (рис. 3В). В фиброзных перемычках сохранялась выраженная воспалительная инфильтрация (рис. 3Г).

На 90 сутки гистоморфологическая картина (рис. 4) в обеих группах показала формирование кости как органа у всех экспериментальных животных. Однако у животных экспериментальной группы костномозговой канал был заполнен костным мозгом, наблюдалась резорбция имплантата (рис. 4А). В контрольной группе в ряде случаев в костном мозге имелся инкапсулированный очаг с остатками имплантата и нерезорбированных костных фрагментов (рис. 4Б). Кроме того, в фиброзной капсуле очага и в нем сохранялась воспалительная инфильтрация (рис. 4В, Г).

**Обсуждение**

В ходе проведенного эксперимента *in vivo* было установлено, что, несмотря на восстановление кости как органа к концу срока исследования, методы обработки и стерилизации исследуемых костнопластических материалов оказывали влияние на течение процессов остеоинтеграции и ремоделирования [9]. Во-первых, наличие остаточных органических компонентов после термической стерилизации вызвало воспалительную реакцию, которая сопровождала весь процесс костного ремоделирования и протекала до 90 суток эксперимента с формированием фиброзной капсулы, подобные данные приводят и другие авторы [10]. Во-вторых, формирование зрелой костной ткани отмечено на 21 сутки в контрольной и на 45 сутки – в экспериментальной группах. В-третьих, динамика тканевых изменений при имплантации лиофилизированного материала показала, что он обладает остеиндуктивным потенциалом – уже на первой неделе на фоне начала резорбции в очаге воспаления стимулирует помимо эндостального десмальный остеогенез в клеточно-волокнистой ткани костно-мозгового канала. Полученные нами результаты совпадают с данными, приведенными в исследовании Г.П. Тер-Асатурова с соавторами [11], которые также описывали остеиндуктивный потенциал лиофилизированных костнопластических материалов.

**Выводы**

Таким образом, методы обработки и стерилизации костных тканей оказывают влияние на течение





процессов резорбции, остеоинтеграции и ремоделирования полученного материала и изменяют его остеокондуктивные, остеоиндуктивные характеристики в ходе взаимодействия с организмом реципиента после имплантации при реконструктивно-пластических вмешательствах на костных тканях опорного скелета. Все это делает необходимым тщательное исследование свойств заготавливаемых материалов перед их внедрением в клиническую практику для формирования четких показаний и рекомендаций по их применению. Выявленный воспалительный процесс в перифокальных тканях после имплантации материала, изготовленного методом тепловой стерилизации, свидетельствует, в первую очередь, о необходимости предварительной отмывки костнозамещающего материала от органических компонентов. Материал, изготовленный методом циклической очистки и стерилизованный радиацией, продемонстрировал выраженные остеоиндуктивные свойства, а использованная методика предварительной очистки до минерально-коллагенового каркаса предполагает возможность использования его в качестве скаффолда для клеточных культур или биологически-активных веществ, стимулирующих остеогенез. В тоже время полученные данные о формировании кости как органа к концу срока исследования в обеих экспериментальных группах животных дают основания для применения изученных костнозамещающих материалов в клинической практике ортопедов, нейрохирургов-вертебрологов.

**Воробьев К.А.** – ORCID ID: 0000-0001-5757-2841

**Божкова С.А.** – ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

**Нетьлько Г.И.** – ORCID ID: 0000-0001-5074-6204

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Nandi S.K., Roy S., Mukherjee P., Kundu B. et al. Orthopedic applications of bone graft and graft substitutes: a review // *Indian J Med Res.* – 2010. – 132. – P. 15–30.
2. Henkel J., Woodruff M.A., Epari D.R. et al. Bone Regeneration Based on Tissue Engineering Conceptions – A 21st Century Perspective // *Bone Res.* – 2013. – № 1 (3). – P. 216–248.
3. Мухаметов У.Ф., Мухаметов Ф.Ф., Сулейманов Я.Н. и др. Некоторые аспекты ревизионного эндопротезирования тазобедренного сустава. Пластика костных дефектов губчатыми Аллоплантами // *Гений ортопедии.* – 2016. – № 4. – С. 29–35.
4. Воробьев К.А., Божкова С.А., Тихилов Р.М. и др. Современные способы обработки и стерилизации аллогенных костных тканей (обзор литературы) // *Травматология и ортопедия России.* – 2017. – Т. 23, №3. – С. 134–147.
5. Gabriel Fernandez de Grado, Laetitia Keller, Ysia Idoux-Gillet et al. Bone substitutes: a review of their characteristics, clinical use, and perspectives for large bone defects management // *J Tissue Eng.* 2018, Jan-Dec; 9: 2041731418776819. Published online 2018, Jun 4.
6. Деев Р.В., Дробышев А.Ю., Бозо И.Я. Обыкновенные и активированные остеопластические материалы // *Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова.* – 2015. – № 1. – С. 51–69.
7. Gupta A., Kukkar N., Sharif K. et al. Bone graft substitutes for spine fusion: A brief review // *World J Orthop.* – 2015, Jul 18. – № 6 (6). – P. 449–456.
8. Pruss A., Kao M., Von Garrel T. et al. Virus inactivation in bone tissue transplants (femoral heads) by moist heat with the «Marburg bone bank system» // *Biologicals.* – 2003. – № 31 (1). – P. 75–82.
9. Jawed A., Siddiqui and Nicola C. Partidge. Physiological Bone Remodeling: systemic regulation and growth factor involvement // *Physiology (Bethesda).* – 2016. – № 31 (3). – P. 233–245.
10. Vastel L., Masse C., Mesnil P. et al. Comparative ultrasound evaluation of human trabecular bone graft properties after treatment with different sterilization procedures // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* – 2009. – № 90 (1). – P. 430–437.
11. Тер-Асатуров Г.П., Лекишвили М.В., Бигвава А.Т. и др. Сравнительное экспериментально морфологическое исследование эффективности биологических остеопластических материалов в замещении костных дефектов // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* – 2012. – Т. 7, № 1. – С. 81–85.



УДК 616.8-091.94

**А.В. КОРЕЛЬ, А.А. ВОРОПАЕВА, Л.А. ЧЕРДАНЦЕВА, И.А. КИРИЛОВА**

Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Я.Л. Цивьяна МЗ РФ

## Влияние структурно-функциональных свойств деминерализованного костного матрикса на возможность заселения его клетками и на их жизнеспособность с целью создания эффективных тканеинженерных конструкций

**Контактная информация:****Корель Анастасия Викторовна** — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела организации научных исследований**Адрес:** 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17, **тел.** +7-923-744-11-16, **e-mail:** AKorel@niito.ru

*Изучено влияние свойств деминерализованного костного матрикса губчатой и компактной кости человека на свойства клеток остеогенного и хондрогенного ряда, заселенных на костную матрицу для создания тканеинженерных конструкций. Проведено предварительное исследование физико-механических, прочностных, морфологических характеристик и пьезоэлектрических свойств образцов деминерализованного костного матрикса. В исследовании *in vitro* определена возможность заселения образцов деминерализованного костного матрикса клетками остеогенного ряда и хондрогенного ряда и их влияние на сам матрикс. Методом цитохимического окрашивания проведена идентификация гистопринадлежности клеток, заселяемых на костные матрицы. Выявили взаимосвязь равномерности и глубины заселения деминерализованного костного матрикса клетками остеогенного и хондрогенного ряда с условиями обработки матрикса, его свойствами, а также более выраженную степень резорбтивной способности клеток остеогенного ряда в отношении материала матрицы, чем у клеток хондрогенного ряда.*

**Ключевые слова:** костно-пластические материалы, тканеинженерные конструкции, деминерализованный костный матрикс, культивирование клеток, клетки остеогенного и хондрогенного ряда.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-73-75

**(Для цитирования:** Корель А.В., Воропаева А.А., Черданцева Л.А., Кирилова И.А. Влияние структурно-функциональных свойств деминерализованного костного матрикса на возможность заселения его клетками и на их жизнеспособность с целью создания эффективных тканеинженерных конструкций. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 73–75)

**A.V. KOREL, A.A. VOROPAIEVA, L.A. CHERDANTSEVA, I.A. KIRILOVA**

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Ya. L. Tsivyan

## Effect of structural and functional properties of demineralized bone matrix on the possibility of settling cells and their viability to create effective tissue engineering constructions

**Contact details:****Korel A.V.** — D. Sc. (biology), Leading Researcher**Address:** 1 Frunze St., Novosibirsk, Russian Federation, 630091, **tel.:** +7-923-744-11-16, **e-mail:** AKorel@niito.ru

*The effect was studied of the properties of demineralized bone matrix of spongy and compact human bone upon the properties of osteogenic and chondrogenic cells, which were populated on the bone matrix in order to create tissue engineering structures for regenerative medicine. The samples were preliminarily studied for physical-mechanical, strength, morphological characteristics and piezoelectric properties of demineralized bone matrix. In vitro, the possibility of populating the selected samples of demineralized bone matrix by osteoblast and chondrocyte cells and their effect on the matrix itself was determined. By cytochemical coloring method, the histological belonging of cells populated in the bone matrix was determined. The relationship was found between the evenness and depth of populating the demineralized bone matrix by osteogenic and chondrogenic cells and the processing conditions of the matrix, and matrix properties. The expressed resorptive ability of osteogenic cells in relation to the matrix material was revealed compared to the cells of chondrogenic series.*

**Key words:** bone-plastic materials; tissue-engineering constructions; demineralized bone matrix; cultivation of cells; cells of osteogenic and chondrogenic series.

**(For citation:** Korel A.V., Voropaeva A.A., Cherdantseva L.A., Kirilova I.A. Effect of structural and functional properties of demineralized bone matrix on the possibility of settling cells and their viability to create effective tissue engineering constructions. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 73–75)

Необходимость восстановления анатомической и функциональной целостности костной ткани является актуальной задачей современной хирургии [1, 2], решение которой связано с использованием биологических имплантатов в разных областях реконструктивно-пластической хирургии [3, 4, 5]. Поиск новых материалов, способных активировать остеогенез с целью формирования органотипического регенерата на основе костно-пластических материалов (КПМ), является актуальным и связан с использованием КПМ на основе костной ткани донора. Предварительная физико-химическая обработка костной ткани может обуславливать изменение биологических и структурно-функциональных свойств нативной аллогенной костной ткани при имплантации. С целью обеспечения запросов практической хирургии необходима разработка биоинженерных конструкций, пригодных для замещения костных дефектов, обладающих анатомо-прочностными характеристиками донорской костной ткани и высоким регенераторным потенциалом. Одной из современных тенденций биоинженерии тканей является заселение матриц костными клетками реципиента с сохранением основных витальных функций [6].

**Цель** исследования – изучение влияния свойств деминерализованного костного матрикса губчатой и компактной кости человека на возможность заселения клеток остеогенного и хондрогенного ряда на костную матрицу с целью создания эффективных тканеинженерных конструкций.

#### **Материал и методы**

В качестве потенциального матрикса для создания тканеинженерных конструкций были изготовлены образцы деминерализованного костного матрикса (ДКМ) губчатой и компактной кости человека методом освобождения от клеток с получением иммунотолерантной конструкции на основе естественного матрикса. Для изучения физико-механических, прочностных характеристик, морфологии и пьезоэлектрических свойств образцов ДКМ был применен комплексный подход: метод электронной сканирующей микроскопии (изучение микроструктуры образцов костного матрикса); метод восстановленного отпечатка путем вдавливания алмазной

четырёхгранной пирамидой Викакса с углом  $136^\circ$  между противоположными гранями (измерение микротвердости и нанотвердости образцов); метод исследования на трехточечный изгиб на универсальной настольной электромеханической испытательной машине Instron 3369 (США, «Instron»); метод макрофото съемки (анализ пористости образцов костной ткани); запись пьезоэлектрических потенциалов с образца компактной деминерализованной аллокости [7]. В качестве образцов матриц использовали ДКМ размером  $1 \times 1 \times 1$  см с поэтапной физико-химической очисткой до нейтральных значений pH для удаления цитотоксических веществ. Выполнено исследование *in vitro* с использованием клеток остеогенного и хондрогенного ряда (гиалинового хряща) мини-поросенка, полученных с соблюдением положений Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации и Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2003 г. № 226). Хондроциты выделяли стандартным способом с культивированием в течение 20 суток. Перед заселением матриц хондроцитами 1-го пассажа, для повышения эффективности клеточной адгезии на костный матрикс осуществляли 3-х кратное воздействие ультразвуком с предварительной обработкой ДКМ 1% раствором желатина [8]. Идентификацию гистопринадлежности клеток, заселяемых на костные матрицы, осуществляли методами цитохимического окрашивания с использованием ализаринового красного (наличие кальциевых депозитов) и альцианового синего (гликозаминогликаны).

#### **Результаты исследования**

Макроскопически морфология образцов костной ткани одинакового размера была представлена пористой структурой с различным расположением пор и меньшей пористостью в образцах компактной ДКМ. По результатам комплексного исследования были выявлены различия физико-механических, морфологических и прочностных характеристик губчатого и компактного образцов ДКМ. Исходя из литературных данных и по результатам собственного исследования, выявили, что для заселения дифференцированными клетками остеогенного ряда наиболее подходящими являются образцы



губчатого костно-пластического материала [9, 10]. При идентификации гистопринадлежности клеток, заселенных на костные матрицы, выявили их принадлежность к хондро- и остеогенному ряду. В серии исследований выявили более низкую эффективность заселения образцов ДКМ клетками хондрогенного ряда, в сравнении с показателями у клеток остеогенного ряда, что, возможно, связано с жесткими условиями изготовления и последующей подготовки матрицы [8]. При этом увеличение глубины миграции клеток в структуры матрицы сопровождалось нарушениями микроциркуляции с недостаточной трофикой клеток в глубоких слоях тканеинженерной конструкции и, как следствие, замедлением метаболических процессов с нарушением витальных характеристик. Однако после обработки матриц желатином детектировали высокую степень насыщения тела матрицы хондрогенными клетками, но с меньшей их адгезией в лакунах. Так же выявили преобладание резорбтивной способности в отношении материала ДКМ у клеток остеогенного ряда, в сравнении с таковым у хондроцитов. Лизирование матрицы из деминерализованной костной ткани лизосомальным экстрактом хондроцитов развивалось в течение 3 суток и составило 9,6%, а литический потенциал клеток костной ткани, который оценивали по активности катепсина К и суммарной активности матриксных металлопротеаз в гомогенате костной ткани, характеризовался уменьшением объема матрицы на 10% за 1,5 суток.

### Обсуждение

Равномерность и глубина заселения деминерализованного костного матрикса клетками остеогенного и хондрогенного ряда связана не только с условиями обработки матрикса, обуславливающими его физико-химические, прочностные характеристики, но и с его морфологией. А резорбтивные способности клеток остеогенного ряда в отношении материала матриц из ДКМ более выражены у клеток остеогенного происхождения, в сравнении с аналогичными способностями у хондроцитов. Проблема замедления метаболизма клеток в тканеинженерной конструкции в виде ДКМ может быть устранена путем комбинирования физико-химического метода очистки ДКМ с ультразвуковым способом.

### Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о оптимальной пригодности деминерализованной костной

матрицы из губчатой костной ткани человека для эффективного заселения клеток остеогенного и, в меньшей степени, хондрогенного ряда, при условии комбинирования методов подготовки ДКМ для их эффективного функционирования с целью активации процессов репаративной регенерации костной ткани при реконструктивно-пластическом хирургическом лечении.

**Корель А.В.** – ORCID ID: 0000-0002-2945-3658  
**Воропаева А.А.** – ORCID ID: 0000-0001-8609-1764  
**Черданцева Л.А.** – ORCID ID: 0000-0002-4729-3694  
**Кирилова И.А.** – ORCID ID: 0000-0003-1911-9741

### ЛИТЕРАТУРА

1. Кирилова И.А. Анатомо-функциональные свойства кости как основа создания костно-пластических материалов для травматологии и ортопедии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2011.
2. Нигматуллин Р.Т., Щербаков Д.А., Мусина Л.М. и др. Некоторые аспекты клинического применения костных и хрящевых аллотрансплантатов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 78–83.
3. Швец А.И., Ивченко В.К. Костные трансплантаты и их заменители в хирургии позвоночника // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – Т. 3. – С. 66–69.
4. Подорожная В.Т., Кирилова И.А., Шаркеев Ю.П. и др. Изучение структурно-функциональных характеристик срединных распилов головок бедренных костей. Успехи современного естествознания. – 2015. – Т. 9. – С. 126–129.
5. Грудянов А.И., Николаев А.В. Сравнительный анализ отделенных результатов использования различных ауто- и аллотрансплантатов для создания зоны кератинизированной десны при вестибулопластике на нижней челюсти // Стоматология. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 40–43.
6. Murphy S.V., Atala A. Organ engineering – combining stem cells, biomaterials, and bioreactors to produce bioengineered organs for transplantation // Bio essays. – 2012. – № 35. – P. 163–172.
7. Кирилова И.А., Подорожная В.Т., Шаркеев Ю.П., и др. Свойства деминерализованного костного матрикса для биоинженерии тканей // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – Т. 6. – № 3. – С. 25–36.
8. Щелкунова Е.И., Воропаева А.А., Корель А.В. и др. Заселение деминерализованного костного матрикса клетками хондрогенного ряда // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 102–111.
9. Швец А.И., Ивченко В.К. Костные трансплантаты и их заменители в хирургии позвоночника // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 3. – С. 66–69.
10. Hofer S., Leopold S.S., Jacobs J. Clinical perspectives on the use of bone graft based on allografts In: Laurencin CT, editor. Bone graft substitutes // West Conshohocken, PA: ASTM International. – 2003. – P. 68–95.

УДК 616.155.07

**В.В. ЛАБИС<sup>1</sup>, Э.А. БАЗИКЯН<sup>1</sup>, С.В. СИЗОВА<sup>3</sup>, В.В. ЖЕЛЕЗНЫЙ<sup>6</sup>, Н.В. БЫЧКОВА<sup>4,5</sup>, И.Г. КОЗЛОВ<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Московский государственный медико–стоматологический Университет имени А.И. Евдокимова<sup>2</sup> ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева МЗ РФ, г. Москва<sup>3</sup> Институт биоорганической химии имени академика М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва<sup>4</sup> Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, г. Санкт–Петербург<sup>5</sup> Первый Санкт–Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова, г. Санкт–Петербург<sup>6</sup> ООО «Saint–Dent Clinic», г. Москва

## Базофильный тест в практической медицине

### Контактная информация:

**Лабис Варвара Владимировна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры хирургии полости рта**Адрес:** г. Москва, ул. Делегацкая, д. 20., строение 1, **тел.** +7–962–977–77–72, **e-mail:** varvara2001@mail.ru

*Целью* данной работы явилось изучение иммунологических реакций, в частности активации базофилов венозной крови пациентов на «биоинертные» медицинские сплавы  $TiO_2$ . До проведения плановых хирургических вмешательств сертифицированные медицинские изделия в условиях ламинарного бокса погружались в стерильные пробирки с бидистиллятом, подвергались воздействию ультразвука частотой 35 кГц, имитируя функционирование в организме человека, по разработанной ранее методике, описанной в патенте № 2611013. Полученные супернатанты добавляли к образцу венозной крови пациентов для проведения модифицированного базофильного теста с помощью тест-системы «Allergenicity Kit, Cellular Analysis of Allergy». Методом проточной цитофлуориметрии оценивали активацию базофилов либо ее отсутствие. На основании индекса активации базофилов в исследуемом образце меньше 1 или равного 1 рекомендовали данный медицинский объект к использованию.

**Ключевые слова:** базофильный тест, сплавы металла на основе  $TiO_2$ , биотолерантность, аллергия на металлы.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-76-79

(Для цитирования: Лабис В.В., Базикян Э.А., Сизова С.В., Железный В.В., Бычкова Н.В., Козлов И.Г. Базофильный тест в практической медицине. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 76–79)

**V.V. LABIS<sup>1</sup>, E.A. BAZIKYAN<sup>1</sup>, S.V. SIZOVA<sup>3</sup>, V.V. ZHELEZNY<sup>6</sup>, N.V. BYCHKOVA<sup>4,5</sup>, I.G. KOZLOV<sup>2</sup>**<sup>1</sup> Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center «Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after D. Rogachev» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Institute of Bioorganic Chemistry named after Academician M.M. Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup> All–Russian Center for Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov of the EMERCOM of Russia, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>5</sup> First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation<sup>6</sup> Saint–Dent Clinic LLC, Moscow, Russian Federation



## Basophil test in practical medicine

### Contact details:

**Labis V.V.** – Ph. D. (medicine), Assistant of the Department of Oral Surgery

**Address:** 20 Delegatskaya St., building 1, Moscow, Russian Federation, 127473, **tel:** +7-962-977-77-72, **e-mail:** varvara2001@mail.ru

*The objective of the present study was to study the immunological reactions, in particular, the activation of basophils of the venous blood of patients to the «bioinert» medical alloys TiO<sub>2</sub>. Before planned surgical interventions, certified medical devices in a laminar box were immersed in sterile double distillate tubes, exposed to 35 kHz ultrasound, simulating the functioning in the human body, according to the previously developed technique described in patent No. 2611013. The resulting supernatants were added to a sample of venous blood of patients to conduct a modified basophil test using the «Allergenicity Kit, Cellular Analysis of Allergy» test system. Using flow cytofluorimetry, basophil activation or lack thereof was assessed. Based on the basophil activation index in the sample under study, less than 1 or equal to 1, this medical object was recommended for use.*

**Key words:** basophil test, metal alloys based on titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>), biotolerance, allergy to metals.

**(For citation:** Labis V.V., Bazikyan E.A., Sizova S.V., Zhelezny V.V., Bychkova N.V., Kozlov I.G. Basophil test in practical medicine. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 76–79)

На сегодняшний день не существует лабораторного теста, внедренного в широкую клиническую практику, по индивидуальному подбору медицинских изделий, в частности на основе TiO<sub>2</sub> при планировании хирургических вмешательств. Известна возможность возникновения контактной аллергии или аллергии гиперчувствительности замедленного типа на металлы, являющиеся гаптенами. В результате изучения свойств наноразмерных частиц, полученных с поверхности сертифицированных медицинских изделий, удалось модифицировать имеющийся в арсенале аллерголога-иммунолога базофильный тест и проанализировать персонализированную чувствительность к различным сплавам с запатентованной обработкой поверхности у 40, а также у 15 из них до проведения реконструктивных хирургических вмешательств. Нами были получены супернатанты с трех систем дентальных имплантатов: «Nobel Replace», «Astra Tech», «Straumann» и металлической сетки «NeoBioTech», содержащих в своем составе наноразмерные металлические частицы с поверхности окисного слоя данных изделий. У пациентов взята венозная кровь в количестве 10 мл и проведен базофильный тест, используя метод проточной цитометрии, с коктейлем моноклональных антител к CD3/CD203/CD294. Произведена оценка активации базофилов по увеличению экспрессии маркера CD203с, учитывая негативный и позитивный контроли, в частности у пациентов с аллерго-статусом, подтвержденным с помощью расширенного популяционного и субпопуляционного исследования лимфоцитов венозной крови, а именно, учитывая изменения такого параметра, как Т-хелперы 2 типа. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Вычисляя среднее значение индексов активации по трем системам дентальных имплантатов, можно сказать, что у системы «Nobel Biocare» среднее значение составило 1,42, у системы «Astra Tech» – 1,32, у системы «Straumann» – 1,194.

Данный результат указывает на то, что поверхность имплантатов «Straumann» наименьшим об-

разом вызывает активацию базофилов, в отличие от двух других систем дентальных имплантатов, в частности у обследованных нами иммунокомпрометированных пациентов с повышенным относительным количеством Th-2 клеток. Необходимо помнить, что результат активации базофилов является персонализированной реакцией, несмотря на полученные данные, и говорит о наличии сенсибилизации в отсутствие клинических проявлений воспалительной реакции.

Представляем клинический случай, когда базофильный тест может быть лабораторным и биологическим критерием принятия решения о ведении послеоперационного осложнения, связанного с индивидуальной чувствительностью к сплаву примененного реконструктивного материала. В данном клиническом случае были установлены дентальные имплантаты «Astra Tech», металлическая сетка «NeoBioTech», фиксированная микровинтом «Коммет» при проведении реконструктивной операции в амбулаторной хирургической стоматологии.

После проведения дентальной имплантации, с учетом протокола, с назначением антибактериальных и противовоспалительных препаратов, а также одномоментной направленной костной регенерацией (НКР) ксенопрепаратом «Био Осс» и костной аутоструктурой, при использовании вышеупомянутых медицинских сертифицированных изделий в послеоперационном периоде возник болевой синдром с нарастающими воспалительными явлениями. Было принято решение об удалении металлической сетки «NeoBioTech», как наиболее вероятной причины данной клинической симптоматики (рис. 1, 2, 3). Также был проведен тест активации базофилов с тремя компонентами металлических медицинских сертифицированных изделий на основе сплава TiO<sub>2</sub>. В результате получено лабораторное подтверждение возникшей аллергической реакции на компоненты сетки «NeoBioTech» в виде двухкратного повышения индекса активации до 2,13. Высокий индекс активации базофилов в пробе с металлической сеткой «NeoBioTech» свидетельствует о нали-

Рисунок 1

Клиническая картина на 3 сутки после проведения операции дентальной имплантации с НКР сеткой «NeoBioTech» фиксированной микровинтом «Konmet»

Fig. 1

Clinical picture on the 3rd day after the operation of dental implantation with GBR NeoBioTech mesh with a fixed Konmet microscrew



Рисунок 2

Нарастающие воспалительные явления к 14 суткам, несмотря на проводимую антибактериальную и противовоспалительную терапию

Fig. 2

Increasing inflammation by the 14th day, despite ongoing antibacterial and anti-inflammatory therapy



Рисунок 3

Удаление сетки «NeoBioTech» при проведении повторной хирургической ревизии

Fig. 3

NeoBioTech mesh removal during the repeated surgical revision



Таблица 1

Значение результата активации базофилов относительно исходного значения в виде индексов

Table 1

Value of the result of the activation of basophils relative to the initial value in the form of indices

Пациенты	Негативный контроль Индекс=1	№ 2 «Straumann» X/1	№ 8 «Astra Tech» Y/1	№ 18 «Nobel Replace» Z/1	Позитивный контроль %	Th-2 (N 0-1,5) %
1	1	1,7	1,2	0,9	86,08	-
2	1	1,1	1,37	1,22	86,28	-
3	1	1,01	1,42	1,15	86,28	-
4	1	1,09	1,87	1,42	98,07	-
5	1	0,86	0,95	0,99	92,59	2,23
6	1	1,26	0,85	1,49	71,52	1,6
7	1	1,1	1,63	1,1	91,63	1,42
8	1	1,79	1,15	2,03	75,00	2,63
9	1	0,79	0,47	0,93	72,71	1,97
10	1	1,24	0,84	1,66	93,57	1,33
11	1	0,65	3,1	1,43	98,46	2,15
12	1	0,99	2,4	3,38	71,93	4,04
13	1	1,19	1,17	0,95	84,04	2,56
14	1	2,19	1,16	0,94	96,19	-
15	1	0,95	0,27	1,83	93,55	1,6

ции сенсibilизации пациента к этому материалу. Ниже представлены результаты теста со всеми использованными стоматологическими материалами (табл. 2). Индексы активации базофилов в пробах с имплантатом «Astra Tech» и винтом «Конмет» находятся в пределах референтного интервала. Полученные результаты лабораторных исследований позволили сохранить ранее установленные ден-

тальные имплантаты, что является положительным исходом возникшего персонифицированного осложнения.

Внедрение модифицированного теста активации базофилов в широкую практику для определения индивидуальной чувствительности к медицинским изделиям на основе сплава TiO<sub>2</sub> видится нам прогрессивным шагом «от лабораторной диагностики

Таблица 2

**Результаты активации базофилов пациента Б. при проведения иммунологического исследования**

Table 2

**Results of basophil activation of patient B. during an immunological study**

<b>Иммунологические исследования</b>	
<b>Активация базофилов in vitro</b>	
<u>Т-хелперы 2</u>	
Т-хелперы 2 (CD3+CD294+)	<b>1,8 *%</b> (0,1–1,2)
<u>Выявление спонтанной и индуцированной активации базофилов</u>	
Позитивный контроль базофилов	52,20 % (>20,00)
Количество активированных базофилов (CD3-CRTH2+CD203c++) в периферической крови (спонтанная активация базофилов)	0,80 % (0,00–6,00)
Количество активированных базофилов (CD3-CRTH2+CD203c++) после инкубации с препаратом 1	1,70 % (0,00–6,00)
<b>Индекс активации базофилов на препарат 1</b>	<b>2,13 * (0,00–1,05)</b>
Количество активированных базофилов (CD3-CRTH2+CD203c++) после инкубации с препаратом 2	0,10 % (0,00–6,00)
<b>Индекс активации базофилов на препарат 2</b>	<b>0,13 (0,00–1,05)</b>
Количество активированных базофилов (CD3-CRTH2+CD203c++) после инкубации с препаратом 3	0,80 % (0,00–6,00)
<b>Индекс активации базофилов на препарат 3</b>	<b>1,00 (0,00–1,05)</b>

in vitro – к креслу пациента» с целью минимизации возникновения возможных воспалительных осложнений в послеоперационном периоде. В связи с вышеизложенным нельзя не вспомнить слова Гиппократы: «Болезнь лучше предупредить, чем лечить».

**Лабис В.В.** – ORCID ID: 0000-0001-7632-3234

**Базикян Э.А.** – ORCID ID: 0000-0002-9184-3737

**Сизова С.В.** – ORCID ID: 0000-0003-0846-4670

**Железный В.В.** – ORCID ID: 0000-0002-2802-8852

**Бычкова Н.В.** – ORCID ID: 0000-0002-6907-2817

**Козлов И.Г.** – ORCID ID: 0000-0002-9694-5687

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лабис В.В. Новый взгляд на биоинертность дентальных имплантатов // Медицинская иммунология. – 2011. – Т. 13, № 4–5. – С. 299–550.

2. Лабис В.В., Сизова С.В., Хайдуков С.В., Базикян Э.А., Козлов И.Г. Роль наночастиц металлов в механизме остеоинтеграции дентальных имплантатов // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 9 (18), № 2 (2). – С. 48–53.

3. Thomas P.1, Iglhaut G., Wollenberg A. et al. Allergy or tolerance: reduced inflammatory cytokine response and concomitant IL-10 production of lymphocytes and monocytes in symptom-free titanium dental implant patients // Biomed Res Int. – 2013. DOI: 10.1155/2013/539834. – E-pub. – 2013, Sep. 11.

4. De Amici M., Barocci F., Caimmi S., Nespoli L., Licari A., Giuliani G., Marseglia G. Clinical use of Basophil Activation Test (BAT) in drug, food and hymenoptera venom allergies // Minerva Pediatr. – 2018, Oct 4. DOI: 10.23736/S0026-4946.18.05144-7. [E-pub ahead of print].

5. Mayumi S., Akemi O., Keigo Y., Hiroki M., Hiroki I., Noriko N., Shoji K. Manifestation of intraoperative anaphylactic shock along with latex allergy: a pediatric case report // J Med Invest. – 2018. – № 65 (3–4). – P. 292–295. DOI: 10.2152/jmi.65.292.

6. Mombelli A., Hashim D., Cionca N. What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review // Clin Oral Implants Res. – 2018, Oct. 29. – Suppl. 18. – P. 37–53. DOI: 10.1111/clr.13305.



УДК 616-089.873.4

**Т.А. СИЛАНТЬЕВА, А.Н. НАКОСКИН, Н.В. НАКОСКИНА, И.А. ТАЛАШОВА**

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова МЗ РФ, г. Курган

## Регенерация кости в области ортотопической алло- и ксенотрансплантации

**Контактная информация:****Силантьева Тамара Алексеевна** – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией морфологии**Адрес:** 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6, **тел.:** +7 (3522) 41-52-27, **e-mail:** tsyl@mail.ru

*Цель исследования* – изучение репаративных процессов кости в зоне полуциркулярного дефекта диафиза бедренной кости при алло- и ксенотрансплантации материала, полученного из костной ткани по одинаковой технологии.

*Материал и методы.* Исследования выполнены на 18 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 6–8 месяцев. Бесклеточный костный матрикс подвздошной кости крыс (аллотрансплантат) или головки бедренной кости человека (ксенотрансплантат) помещали в полуциркулярный дефект в средней трети бедренной кости крыс. Выполнено светооптическое микроскопическое исследование костных блоков из области трансплантации.

*Результаты.* Гистологический анализ выявил остеоинтеграцию как аллогенных, так и ксеногенных фрагментов губчатой кости, трансплантированных в полуциркулярный дефект бедренной кости крыс. При использовании аллотрансплантатов отмечен более высокий темп их биодegradации и органотипическая перестройка оперированного участка кости реципиента. Во всех экспериментальных случаях показано отсутствие реакции отторжения либо фиброзной инкапсуляции трансплантата и воспаления в тканях материнского ложа.

*Выводы.* Полученные данные подтверждают возможность использования внеклеточного матрикса ксеногенной природы для замещения дефектов костной ткани.

**Ключевые слова:** костная ткань, алло- и ксенотрансплантация, репаративный остеогенез, гистология.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-80-81

(Для цитирования: Силантьева Т.А., Накоскин А.Н., Накоскина Н.В., Талашова И.А. Регенерация кости в области ортотопической алло- и ксенотрансплантации. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 80–81)

**T.A. SILANTEVA, A.N. NAKOSKIN, N.V. NAKOSKINA, I.A. TALASHOVA**

Russian Ilizarov Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Healthcare, Kurgan, Russian Federation

## Bone repair in orthotopic allo- and xeno-transplantation

**Contact details:****Silanteva T.A.** – PhD (medicine), Head of the Laboratory of Morphology**Address:** 6 M. Ulyanov St., Kurgan, Russian Federation, 640014, **tel.:** +7 (3522) 41-52-27, **e-mail:** tsyl@mail.ru

*To study the bone reparative processes in the area of a hip bone shaft semicircular defect filled with allo- or xeno-transplants obtained from the bone tissue using the original technology.*

*Material and methods.* Experiments were conducted on 18 Wistar male rats aged 6–8 months. The extracellular bone matrix of a rat iliac bone (allograft) or the spongy substance of a human femoral head (xeno-graft) were placed in a half-circular defect in the middle third of a rat femur. Optic microscopic research of the bone blocks from transplantation area was performed.

*Results.* Histological analysis revealed osteo-integration of both allogenic and xenogenic spongy bone fragments transplanted into the semi-circular rat bone defects. When using allografts, a higher rate of their biodegradation and organotypical rearrangement was noted. In all experiments, the absence of the fibrous encapsulation of the transplant and inflammation of the bone tissue bed was shown.



**Conclusion.** *The obtained histological studies confirm the possibility of using xenogenic bone matrix to replace bone defects.*

**Key words:** *bone tissue, allo- and xeno-transplantation, reparative osteogenesis, histology.*

**(For citation:** Silanteva T.A., Nakoskin A.N., Nakoskina N.V., Talashova I.A. Bone repair in orthotopic allo- and xeno-transplantation. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 80–81)

Использование костно-пластических материалов актуально при проведении реконструктивно-восстановительных операций в травматологии и ортопедии, челюстно-лицевой хирургии при необходимости заполнения обширных костных дефектов [1]. Предпочтение отдается материалам на основе костной ткани, которая обладает необходимыми биоиндуктивными и биокондуктивными свойствами [2–4]. Аутогенные костные трансплантаты признаны эталоном, однако остеопластические материалы ксеногенного происхождения рассматриваются в качестве их современной альтернативы в силу своей доступности и биосовместимости [3, 4].

**Цель** исследования – сравнительное изучение процессов репаративного остеогенеза в зоне регенерации при алло- и ксенотрансплантации материалов, полученных из костной ткани по одинаковой технологии [5].

#### Материал и методы

Экспериментальные исследования проведены на 12 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 6–8 месяцев. Животные были распределены на 2 группы: аллотрансплантация (n=6) и ксенотрансплантация (n=6). Подготовленные по запатентованной технологии [5] внеклеточный костный матрикс подвздошной кости крыс (аллотрансплантат) и губчатое вещество головки бедренной кости человека (ксенотрансплантат) помещали в дефект бедренной кости крыс размером 4 мм. Продолжительность эксперимента составила 60 суток. Все экспериментальные исследования были одобрены Комитетом по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения РФ и соответствовали требованиям, изложенным в «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» [6].

Костные блоки, включающие трансплантированный материал и прилежащие участки материнского ложа, фиксировали в 10% нейтральном формалине и декальцинировали. Полученные образцы обезжировали и заливали в парафин по стандартным методикам. Продольные парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Массону.

#### Результаты

При гистологическом исследовании препаратов бедренной кости в области заполнения дефекта аллотрансплантатом губчатой кости была отмечена органотипическая перестройка оперированного участка кости. По периферии область трансплантации была ограничена тонкой новообразованной компактной пластинкой с периостальными разрастаниями губчатой кости. В ее центральной части формировалась полость, заполненная красным костным мозгом с редкой сетью новообразованных грубоволокнистых трабекул, включающих микрофрагменты пластинчатой костной ткани с пустыми остеокитарными лакунами. Губчатое костное вещество ложа аллотрансплантата включало мелкопет-

листую сеть массивных грубоволокнистых трабекул, в промежутках которой содержался красный костный мозг, васкуляризованный узкими синусоидными капиллярами. Компактная костная пластинка бедренной кости имела органотипическое строение. Воспалительно-клеточная инфильтрация не обнаруживалась ни в области трансплантации, ни в прилежащих участках кости.

Исследование области ксенотрансплантации в дефекте бедренной кости крыс также выявило остеоинтеграцию остеопластического материала у всех экспериментальных животных. Однако лишь в одном случае была отмечена резорбция значительной части трансплантата. В других экспериментальных случаях ксенотрансплантат определялся в виде фрагмента ацеллюлярной губчатой кости, сращенного с материнским ложем по проксимальной, боковой и частично дистальной поверхности. Пластинчатые трабекулы трансплантата имели гладкую поверхность без выстилающих клеток и признаков резорбции. Межтрабекулярные пространства заполняла рыхлая волокнистая соединительная ткань, бедная сосудистыми и клеточными элементами. В губчатой костной ткани материнского ложа отмечали уплотнение трабекулярной сети, активизацию эндостального остеогенеза, неравномерное кровенаполнение сосудов микроциркуляторного русла, отек периваскулярных и перитрабекулярных пространств. В компактной костной пластинке бедренной кости остеонная структура была нарушена, определялись широкие сосудистые каналы, содержащие рыхлую соединительную ткань и гиперемированные кровеносные сосуды. Морфологические признаки воспалительной реакции не наблюдались ни в одном из опытов.

Полученные нами данные подтверждают возможность использования ксеногенного костного матрикса для замещения дефектов трубчатой кости.

**Силантьева Т.А.** – ORCID ID: 0000-0001-6405-8365  
**Накоскин А.Н.** – ORCID ID: 0000-0003-1169-280X  
**Талашова И.А.** – ORCID ID: 0000-0003-2531-1860

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Булатов А.А. Деминерализованные костные трансплантаты и индукционный остеогенез // Травматология и ортопедия России. – 2005. – Т. 35, № 2. – С. 53–59.
2. Кирилова И.А., Садовой М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства // Хирургия позвоночника. – 2012. № 3. – С. 72–83.
3. Талашова И.А., Силантьева Т.А., Кононович Н.А., Лунева С.Н. Биосовместимость кальцийфосфатных материалов биогенного происхождения при трансплантации в область дефектов костей собак // Гений ортопедии. 2016. – № 4. – С. 95–103.
4. Накоскин А.Н., Дюрягина О.В., Ковинька М.А. Ксенотрансплантация матрикса костной ткани при замещении дефектов кости у кроликов // Ветеринария Кубани. – 2016. – № 6. – С. 19–21.
5. Патент RU 2495567 МПК А01N1/00 Способ получения и консервации минерализованного костного матрикса. Лунева С.Н. (Ru), Накоскин А.Н. (Ru), Ковинька М.А. (Ru) ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития России» (RU). – № 2012112186/15, заявл. 29.03.2012; опублик. 20.10.2013; бюл. 29.
6. Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей // Вопр. реконструктив. и пласт. хирургии. – 2003. – № 4. – С. 34–36; – 2004. – № 1. – С. 20–36; – № 2. – С. 29–31.

УДК 616-089.819.843

### Н.А. КОНОНОВИЧ

Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» МЗ РФ, г. Курган

## Биологическая реакция на имплантаты с биоактивным слоем и диффузия Са с их поверхности

#### Контактная информация:

Кононович Наталья Андреевна — кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник экспериментальной лаборатории

Адрес: 640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, д. 6, тел.: +7 (352) 241-52-73, e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

*Цель исследования* – изучить биологическую реакцию организма на имплантаты и диффузию кальция в зависимости от способа нанесения биоактивного слоя.

*Материал и методы.* В экспериментах *in vitro* и *in vivo* изучили кинетику высвобождения Са с поверхности имплантатов из титанового сплава Ti6Al4V с кальций-фосфатным покрытием, нанесенным тремя разными технологиями, и реакцию организма на имплантацию.

*Результаты.* При высокочастотном магнетронном распылении адгезионные свойства биоактивного слоя к подложке ниже, чем при других способах его нанесения, а диффузия Са происходит в течение 21 суток. При микродуговом оксидировании и плазменном распылении высвобождение Са происходит в течение 28 суток и более 140 суток соответственно. Использование таких имплантатов не приводит к изменению функции основных систем организма. Локально происходит усиление кровообращения в результате умеренного повышения тонуса сосудов за счет диффузии Са с поверхности имплантатов.

*Выводы.* Диффузия кальция с поверхности титаносодержащих имплантатов с кальций-фосфатным слоем зависит от технологии нанесения покрытия. Нет негативного влияния на ткани и организм в целом.

*Ключевые слова:* доклинические исследования, имплантат, биоактивное напыление, кальций, кровообращение.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-82-84

(Для цитирования: Кононович Н.А. Биологическая реакция на имплантаты с биоактивным слоем и диффузия Са с их поверхности. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 82–84)

### N.A. KONONOVICH

FSBI Russian Ilizarov Center «Restorative Traumatology and Orthopaedics» of the RF Ministry of Healthcare, Kurgan, Russian Federation

## Biological reaction to implants with bioactive layer and Ca diffusion from their surface

#### Contact details:

Kononovich N.A. — Cand. Vet. Sc., Leading Researcher at the Experimental Laboratory

Address: 6 M. Ulyanov St., Kurgan, Russian Federation, 640014, tel.: +7 (352) 241-52-73, e-mail: n.a.kononovich@mail.ru

*To study the body's biological reaction to implants and calcium diffusion depending on the method of the bioactive layer coating.*

*Material and methods.* During the *in vivo* experiments *in vitro*, we studied Ca release kinetics from the surface of implants made of titanium alloy Ti6Al4V with calcium phosphate coating applied by three different technologies. Also, the reaction to implantation was studied.



**Results.** *In case of high frequency magnetron spray, the adhesion properties of the bioactive layer onto the template are lower than in other methods of its application. Calcium diffusion occurs during 21 days. In case of microarc oxidation and plasma spray, Ca release takes place during 28 days and over 140 days, respectively. The use of such implants does not lead to the change of the basic systems' functions. Locally, an increase of blood circulation takes place as a result of the moderate increase of the vascular tone due to Ca diffusion from the implant surface.*

**Conclusions.** *Ca diffusion from the surface of titanium containing implants with calcium phosphate layer depends on the technology of coating application. No negative effect on tissues and body on the whole was observed.*

**Key words:** *pre-clinical studies, implant, bioactive spray, calcium, blood circulation.*

**(For citation:** Kononovich N.A. Biological reaction to implants with bioactive layer and Ca diffusion from their surface. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 82–84)

В настоящее время, как в клинической медицине, так и в ветеринарии, проблема выбора оптимальных методик лечения костной патологии не теряет своей актуальности. Перспективным является переход к персонифицированным технологиям, основанным на аддитивном производстве костнозамещающих изделий и материалов [1, 2]. Последние должны обеспечивать биосовместимость и достаточную интеграцию с костной тканью. К их числу относят изделия, изготовленные из инертных металлов, покрытых кальций-фосфатным слоем. Существуют разные способы нанесения таких покрытий на металлическую подложку [3, 4]. Несмотря на то, что в целом биологический ответ организма на кальций-фосфатные покрытия активно изучается, кинетика высвобождения остеотропных элементов и реакция тканей в зависимости от технологии нанесения биоактивного слоя недостаточно изучены [5, 6].

**Цель** исследования – изучить биологическую реакцию организма на имплантаты и диффузию кальция в зависимости от способа нанесения биоактивного слоя.

#### **Материал и методы**

В опытах *in vitro* изучали кинетику высвобождения Ca с поверхности тестируемых образцов, изготовленных из титанового сплава Ti6Al4V с кальций-фосфатным слоем, нанесенным методом высокочастотного магнетронного распыления, микродугового оксидирования и пневматического распыления ( $n=12$  каждого вида). Для этого их инкубировали в растворе электролита при температуре 37 °C. Через 4 недели часть образцов оценивали визуально макроскопически, а так же методами сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и рентгеновского электронно-зондового микроанализа. За контроль принимали результаты, полученные с этих же образцов перед началом экспериментов. В опытах *in vivo* на собаках изучали общую биологическую реакцию организма и реакцию тканей на поднадкостничную имплантацию образцов с аналогичными вариантами напыления (опыт), а также в контроле без биоактивного слоя ( $n=5$  для каждого вида). Ежедневно отмечали общее состояние, регистрировали частоту сердечных сокращений, частоту дыхательных движений, общую температуру тела и массу тела животных, а также проводили визуальную оценку мягких тканей в области имплантации. Методом фотоплетизмографии локально изучали особенности кровообращения тканей. Количественные данные подвергали статистической обработке с использованием программы

AtteStat 13.1 (Россия). Содержание и уход за животными выполняли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей.

#### **Результаты**

Перед началом эксперимента поверхность образцов с напылением, нанесенным методом высокочастотного магнетронного распыления, была гладкой, глянцевой структуры и не имела пор (содержание Ca –  $10,47 \pm 0,3\%$  вес.); при использовании микродугового оксидирования – матового серого цвета, шероховатая, пористая (Ca –  $6,94 \pm 0,47\%$  вес.); при плазменном распылении – матового белого цвета, с наличием пор и шероховатой структуры (Ca –  $18,49 \pm 0,37\%$  вес.).

Исследования *in vitro* показали, что при использовании метода высокочастотного магнетронного распыления диффузия Ca с поверхности образцов происходила до 21 суток инкубации. В конце опыта наблюдали нарушение целостности биоактивного слоя, что характеризовалось наличием участков его слущивания. Выявлялись области, на которых напыление отсутствовало. Содержание Ca было достоверно снижено до  $1,59 \pm 1,62\%$  вес. При микродуговом оксидировании высвобождение Ca наблюдали на протяжении 4 недель инкубации. Видимых различий их поверхности в сравнении с состоянием до инкубации не обнаружили. При этом также регистрировали достоверное уменьшение содержания Ca до  $2,25 \pm 0,62\%$  вес. При плазменном распылении через 4 недели инкубации поверхность образцов становилась более шероховатой, их цвет не изменялся. Наблюдали редко расположенные трещины. Определяли повышение содержания Ca в среднем до  $23,99 \pm 2,15\%$  вес. Высвобождение Ca продолжалось более 20 недель.

В экспериментах *in vivo* во всех случаях объем принимаемой пищи и воды, а также масса тела собак не изменялись. Не зарегистрировано признаков развития патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Наблюдаемое во всех экспериментальных группах незначительное повышение общей температуры тела в ранний послеоперационный период было связано непосредственно с оперативным вмешательством и не повлияло на результаты опыта. Через 7 суток эксперимента, независимо от метода нанесения биоактивного слоя, определили усиление притока крови к тканям в результате умеренного повышения тонуса сосудов крупного и мелкого калибра. Когда использовали имплантаты без покрытия, регистрировали по-

нижение сосудистого тонуса. Во всех группах наблюдали затруднение венозного оттока. Это было сильнее выражено при использовании метода высокочастотного магнетронного распыления. Причиной чего была низкая адгезионная способность биоактивного слоя к титансодержащей подложке, когда происходило его отслаивание, а наличие таких свободных фрагментов покрытия в тканях способствовало затруднению венозного оттока. К 14 суткам тонус артерий у животных, которым имплантировали образцы с биослоем, сохранялся на достигнутом уровне, а в контрольной – продолжал снижаться. Венозный отток в случаях с использованием микродугового оксидирования, плазменного распыления и в контроле нормализовался. При высокочастотном магнетронном распылении происходило его улучшение, но еще сохранялось незначительное затруднение. Через 21 сутки во всех опытных группах регистрировали максимально выраженное повышение тонуса артерий (в 2 раза по отношению к норме). В контроле кровенаполнение сосудов сохранялось заметно сниженным. На данном этапе во всех группах венозный отток обеспечивался в достаточной степени и в последующем не изменялся. К окончанию эксперимента в опытных группах тонус сосудов понижался до уровня, соответствующего 14 суткам. В контроле наблюдали признаки улучшения кровообращения в тканях.

#### Выводы

Полученные результаты показали, что диффузия кальция с поверхности титансодержащих имплантатов с кальций-фосфатным слоем зависит от технологии нанесения покрытия. Отсутствие патологической реакции организма на такие имплантаты, в

частности при поднадкостничном их расположении, свидетельствует о высокой степени их безопасности в плане дальнейшего клинического использования, в том числе в ветеринарной практике.

Работа выполнена под руководством и с участием профессора, д.м.н. А.В. Попкова, с участием д.б.н. М.В. Стогова, к.б.н. Е.Н. Горбач. Входит в план научных исследований в рамках программы НИР Государственного задания на 2018–2020 гг.

**Кононович Н.А.** – ORCID ID: 0000-0002-5990-8908

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Котельников Г.П., Колсанов А.В., Николаенко А.Н. Тестирование аддитивных материалов на культурах клеток фибробластов человека // *Клин. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского.* – 2018. – Т. 6 (№ 2). – С. 67–73.
2. Пичугин Ю.В., Сапожников А.В., Ермолаев В.А., Золотухин С.Н. Экспериментальное применения биокомпозитных материалов в ветеринарной травматологии // *Вестн. Ульянов. гос. с.-х. академии.* – 2011. – № 3. – С. 78–80.
3. Попков А.В. Возможности остеогенной активности интрамедуллярных имплантатов в зависимости от технологии нанесения кальций-фосфатного покрытия (экспериментальное исследование) / А.В. Попков, Д.А. Попков, Н.А. Кононович, Е.Н. Горбач и др. // *Успехи современного естествознания.* – 2015. – № 5. – С. 142–145.
4. Назаров Е.А., Папков В.Г., Кузьманин С.А., Веснов И.Г. Изучение остеоинтеграции внутрикостных имплантатов с разными типами покрытий в условиях эксперимента // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* – 2016. – № 2. – С. 62–67.
5. Гнеденков С.В., Шаркеев Ю.П., Синебрюхов С.Л., Хрисанова О.А., Легостаева Е.В., Завидная А.Г., Пузь А.В., Хлусов И.А. Функциональные покрытия для имплантационных материалов // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2012. – № 1. – С. 12–19.
6. Yu M., Zhou K., Li Z., Zhang D. Preparation, characterization and in vitro gentamicin release of porous HA microspheres // *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* – 2014. – Vol. 45, № 1. – P. 306–312. DOI: 10.1016/j.msec.2014.08.075.



УДК 616.714.2-001.5

**Р.Т. НИГМАТУЛЛИН, Б.Р. МОТЫГУЛЛИН**

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

## Некоторые морфологические особенности регенерации костей свода черепа при использовании костнопластических биоматериалов (предварительные данные)

**Контактная информация:****Нигматуллин Рафик Талгатович** – доктор медицинских наук, заместитель генерального директора по научной работе**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.:** (347) 224–68–03, **e-mail:** nigmatullin@mail.ru

*Публикация отражает предварительные результаты экспериментального исследования механизмов регенерации теменных костей после пересадки хрящевого и эластинового биоматериалов. Исследование проведено на крысах породы Вистар (n=12): в первой опытной группе критический дефект теменных костей (5x5 мм) выполнялся эластиновым биоматериалом (патент № 2440148), во второй опытной группе – хрящевым биоматериалом, в контрольной группе дефект оставлялся интактным. Забор материала для последующего микроскопического исследования производился на 30-е сутки. Установлено, что в обеих опытных группах экспериментальный дефект спустя месяц практически полностью представлен подсаженными биоматериалами. Оба вида биоматериалов индуцируют ангиогенез, пролиферацию волокнистой соединительной ткани, а также стимулируют образование остеогенных фокусов в зоне контакта с костным ложем, оптимизируя процессы регенерации костей свода черепа.*

**Ключевые слова:** дефект теменных костей, эластиновый биоматериал, хрящевой биоматериал, остеогенез.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-85-88

**(Для цитирования:** Нигматуллин Р.Т., Мотыгуллин Б.Р. Некоторые морфологические особенности регенерации костей свода черепа при использовании костнопластических биоматериалов (предварительные данные). Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 85–88)

**R.T. NIGMATULLIN, B.R. MOTYGULLIN**

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

## Some morphological features of regeneration of the cranial vault bones when using osteoplastic biomaterials (preliminary data)

**Contact details:****Nigmatullin R.T.** – D. Sc. (medicine), Deputy General Director for Science**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.** +7 (347) 224–68–03,**e-mail:** nigmatullin@mail.ru

*The publication reflects the preliminary results of an experimental study of the mechanisms of regeneration of the parietal bones after transplantation of cartilage and elastin biomaterials. The study was conducted on Wistar rats (n=12): in the first experimental group the critical defect of the parietal bones (5x5 mm) was performed by elastin biomaterial (patent No. 2440148), in the second experimental group — by cartilage biomaterial, in the control group the defect stayed intact. The material was taken for subsequent microscopic examination on the 30th day. It was established that in both experimental groups the experimental defect is almost completely represented by the attached biomaterials after a month. Both types of biomaterials induce angiogenesis, proliferation of fibrous connective tissue, and also stimulate the formation of osteogenic foci in the zone of contact with the bone bed, optimizing the processes of regeneration of the cranial vault bones.*

**Key words:** defect of parietal bones, elastic biomaterial, cartilaginous biomaterial, osteogenesis.

(For citation: Nigmatullin R.T., Motygullin B.R. Some morphological features of regeneration of the cranial vault bones when using osteoplastic biomaterials (preliminary data). Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 85–88)

По данным ряда авторов, кости свода черепа обладают весьма низкими регенераторными возможностями в естественных условиях. Множество экспериментальных исследований, а также клинических наблюдений указывают на то, что обширные дефекты костей свода черепа не способны к самостоятельному заживлению с образованием полноценного костного регенерата [1, 2].

В литературе описано множество способов выполнения костных дефектов свода черепа с использованием материалов биологического и небиологического происхождения. Широкое клиническое использование получили эксплантаты из титана, полиметилметакрилата (ПММА), полиэфиркетона (PEEK), реперена. Благодаря возможности дооперационного моделирования с использованием CAD/CAM технологий, использование имплантатов из указанным материалов перспективно для замещения обширных дефектов сложной формы [3, 4, 5].

Имеются данные об успешном применении при выполнении краниопластики метода чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза по Г.А. Илизарову. Доказано, что формирование дистракционного костного регенерата происходит по закономерностям, выявленным при замещении дефектов длинных трубчатых костей [1, 6].

Материалом выбора для восполнения костных дефектов свода черепа по-прежнему остается аутокость [7, 8]. Высокие остеоиндуктивные свойства вкпе с отсутствием иммуногенности делают ауто-трансплантацию идеальной с биологической позиции. Однако дополнительная травматизация пациентов, увеличивающая сроки послеоперационной реабилитации, вместе с дефицитом объема забираемых тканей ограничивает их использование.

Эффективным методом оптимизации репаративных процессов является использование аллотрансплантатов [9, 10, 11]. В восстановительной краниофациальной хирургии активно используются деминерализованные костные и хрящевые аллотрансплантаты, изготавливаемые в Тканевом банке Всероссийского центра глазной и пластической хирургии (зав. – д.б.н. О.Р. Шангина) [12].

Исследования последних лет показали также возможность использования в реконструктивной хирургии biomaterialов на основе эластина [13]. Доказано наличие остеоиндуктивных свойств эластинового biomaterialа как при локальных дефектах, так и при обширных ранах костных стенок глазницы [14, 15]. Однако в литературе отсутствуют данные о морфологических особенностях использования эластинового biomaterialа при восполнении критических дефектов костей свода черепа, в сравнении с biomaterialом из гиалинового хряща.

**Цель** исследования – изучить возможность оптимизации репаративной регенерации костных дефектов свода черепа при использовании biomaterialов из эластина и реберного хряща.

#### Материал и методы

На базе Отдела морфологии (зав. – проф. С.А. Муслимов) нами разработана эксперименталь-

ная модель на 12 крысах породы Wistar. На теменных костях в области сагиттального шва твердославленным бором ( $d=2$  мм) формировался критический дефект с удалением подлежащей твердой мозговой оболочки. Следует отметить, что критическими являются дефекты, неспособные к самостоятельному замещению с образованием органотипичного регенерата. Диаметр критического дефекта костей свода черепа лабораторных крыс составляет 5 мм [16].

В первой опытной группе костный дефект выполнялся структурированной формой эластинового biomaterialа, во второй опытной группе – трансплантатом из хрящевой ткани. В обеих опытных группах зона трансплантации сверху укрывалась мембранным трансплантатом, фиксированным узловыми швами к височной мышце. В контрольной группе костный дефект оставался интактным. Спустя 30 суток животные выводились из опыта путем передозировки наркотозного эфира, производилась забор материала. Изготавливались гистологические срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином по методу Маллори, по Ван-Гизону.

#### Результаты

На 30-е сутки в первой опытной группе наблюдается следующая микроскопическая картина. Экспериментальный дефект практически полностью представлен эластиновым biomaterialом. Наблюдается активная инвазия клеток моноцитарно-макрофагального и фибробластического дифференцирования со стороны костного ложа в эластиновый biomaterial. В свободные пространства между пучками волокон эластинового biomaterialа, на всем его протяжении, вдается соединительно-тканый тяж шириной от 25 до 90 мкм. По всей видимости, указанный тяж участвует в резорбции пересаженного трансплантата, а также в кровоснабжении формирующегося регенерата. Диаметр новообразованных капилляров в соединительно-тканном тяжке составлял от 10 до 20 мкм, что свидетельствует о дифференцировке звеньев микрососудистого русла. Щели, находящиеся между пучками волокон эластина – пути наиболее ранней инвазии пролиферирующей плотной волокнистой соединительной ткани. Поздние пути пролиферации соединительной ткани будут представлены участками трансплантата после макрофагальной резорбции [17]. Кроме внутриэластиновой инвазии обнаружена также пролиферация плотной волокнистой соединительной ткани по фронтальному типу, в зоне контакта трансплантата с костным ложем. В этой же зоне наблюдаются новообразованные остеогенные фокусы, размером  $300 \times 100$  мкм (рис. 1). Область подсадки трансплантата активно кровоснабжалась, что указывает на ангиогенные свойства эластинового biomaterialа. Поляризационные исследования показали высокую оптическую плотность в краевой зоне костного дефекта, что косвенно свидетельствует об активации оппозиционного остеогенеза.

Во второй опытной группе на 30-е сутки экспериментальный дефект также представлен пересаженным трансплантатом, на этот раз – из хрящевой ткани. По периферии трансплантат окружен организованной прослойкой продольно-ориенти-



рованных соединительно-тканых волокон шириной 50–90 мкм. В центральной части наблюдается участок пролабирования трансплантата плотной волокнистой соединительной тканью. В данном участке происходит инвазия клеток моноцитарно-макрофагального и фибробластического дифференции, что ведет к постепенной резорбции трансплантата. Встречаются единичные новообразованные костные балки размером 55x180 мкм. Васкуляризация регенерата осуществляется за счет новообразованных сосудов диаметром до 10 мкм, которые находятся в соединительно-тканной прослойке на периферии регенерата. В зоне контакта хрящевого трансплантата с костным ложем наблюдаются процессы новообразования сосудов и волокнистой соединительной ткани (рис. 2). Поляризационные исследования показали изменение оптических свойств костного края дефекта.

В контрольной группе спустя 30 суток зона дефекта на всем протяжении представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью шириной 200 мкм. Признаки остеогенеза отсутствуют.

По данным литературы, область экспериментального костного дефекта можно разделить на три части: периостальную часть, которая находится на внешней стороне костного дефекта; периферическую часть в контактной зоне с костным ложем; центральную часть. Для каждой из указанных частей характерна своя гистологическая картина [18]. В ранние сроки после трансплантации биоматериалов (30-е сутки) обнаруживается фронтальный остеогенез, который характеризуется появлением новообразованной костной ткани в зоне контакта биоматериала с костным ложем. Характер новообразованного костного вещества преимущественно ретикулофиброзный. В периостальной зоне

чаще всего наблюдается пролиферация волокнистой соединительной ткани с новообразованными сосудами, которая постепенно замещает пересаженный трансплантат. Нередко в указанной зоне встречаются остеогенные фокусы, образованные по десмальному типу. Центральная зона дефекта, как правило, представлена остатками биоматериала, окруженного волокнами соединительной ткани, вплоть до 90-х суток эксперимента [11, 18, 19].

В целом интеграция с окружающим костным ложем и формирование регенерата происходят активнее при использовании эластинового биоматериала. На наш взгляд, это обусловлено различиями в структурной организации биоматериалов: наличие микропространств между волокнами эластина способствует врастанию и пролиферации соединительной ткани в биоматериал, которая в дальнейшем участвует как в резорбции трансплантата, так и в васкуляризации формирующегося регенерата [20].

### Выводы

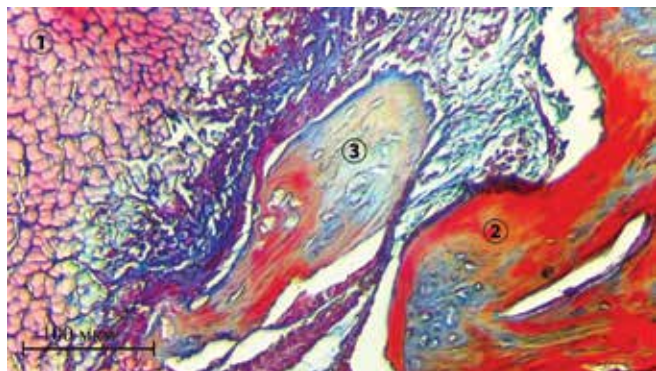
Проведенные экспериментальные исследования показывают, что оба вида пересаженных биоматериалов оптимизируют процессы репаративной регенерации костей свода черепа. В ранние сроки после трансплантации (30-е сутки) биоматериалы активируют новообразование сосудов, пролиферацию плотной соединительной ткани, а также индуцируют остеогенез в краевой зоне дефекта. Полученные нами данные открывают возможность применения в клинической практике биоматериалов из эластина и гиалинового хряща при выполнении костнопластических операций на своде черепа.

### Рисунок 1

Пластика свода черепа с использованием эластинового биоматериала (первая опытная группа). 30-е сутки эксперимента. Краевой остеогенез в зоне контакта биоматериала с костным ложем. 1 – эластиновый биоматериал; 2 – край костного дефекта; 3 – очаг остеогенеза. Окраска по методу Маллори

Fig. 1

Plastics of the cranial vault using an elastin biomaterial (the first experimental group). The 30th day of the experiment. Regional osteogenesis in the zone of contact of the biomaterial with the bone bed. 1 - elastin biomaterial; 2 - edge of the bone defect; 3 - center of osteogenesis. Coloring by the method of Mallory

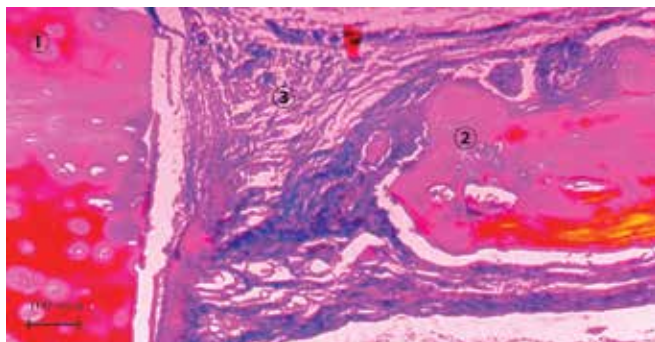


### Рисунок 2

Пластика свода черепа с использованием биоматериала из гиалинового хряща (вторая опытная группа). 30-е сутки эксперимента. Проллиферация плотной волокнистой соединительной ткани в зоне контакта биоматериала с костным ложем. 1 – хрящевой биоматериал; 2 – край костного дефекта; 3 – плотная волокнистая соединительная ткань. Окраска по методу Маллори. Поляризационная микроскопия при полностью скрещенных фильтрах

Fig. 2

Plastics of the cranial vault using a hyaline cartilage biomaterial (the second experimental group). The 30th day of the experiment. Proliferation of dense fibrous connective tissue in the zone of contact of the biomaterial with the bone bed. 1 - cartilage biomaterial; 2 - edge of the bone defect; 3 - dense fibrous connective tissue. Coloring by the method of Mallory. Polarization microscopy with fully crossed filters





**Нигматуллин Р.Т.** – ORCID ID: 0000-0002-5715-6642  
**Мотыгуллин Б.Р.** – ORCID ID: 0000-0002-6445-0698

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шевцов В.И. Регенерация костей черепа при черескостном остеосинтезе / В.И. Шевцов, А.Н. Дьячков, А.М. Чиркова, Ю.М. Ирьянов. – М.: «Медицина», 2005. – 167 с.
2. Омеляненко Н.П. Структурная динамика волокнистой основы теменных костей крысы в онтогенезе / Н.П. Омеляненко, Е.С. Мишина, М.П. Полетаева, А.В. Волков, А.В. Ковалев // Материалы Всероссийской научной конференции «Современные проблемы гистологии и патологии скелетных тканей» / ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2018. – С. 25–26.
3. Еолчийан С.А. Пластика сложных дефектов черепа имплантатами из титана и полиэтерэтеркетона (РЕЕК), изготовленными по CAD/CAM технологиям // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2014. – Т. 78, № 4. – С. 3–13.
4. Harris D.A. History of synthetic materials in alloplastic cranioplasty / Dominic A. Harris, Abigail J. Fong, E.P. Buchanan, L. Monson, D. Khechoyan, S. Lam // Neurosurgical Focus. – 2014. – Vol. 36: Issue 4. – P. 1–5.
5. Lee S.-Ch. Cranioplasty using polymethyl methacrylate prostheses / S.-Ch. Lee, Ch.-Ts. Wua, Sh.-Ts. Lee, P.-J. Chen // Journal of Clinical Neuroscience. – 2009. – Vol. 16. – P. 56–63.
6. Дьячков А.Н. Применение метода Г.А. Илизарова в краниохирургии / А.Н. Дьячков, С.В. Мухтяев, О.Г. Прудникова, Е.А. Михайлова // Гений Ортопедии. – 2011. – № 2. – С. 49–53.
7. Greene A.K. Pediatric cranioplasty using particulate calvarial bone graft / A.K. Greene, J.B. Mulliken, M.R. Proctor, G.F. Rogers // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2008. – Vol. 122, № 2. – P. 563–571.
8. Ясонов С.А. Устранение обширных дефектов черепа у детей с помощью черепных аутотрансплантатов / С.А. Ясонов, А.В. Лопатин, И.Г. Васильев // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2011. – № 2. – С. 19–30.
9. Лекишвили М.В. Костнопластические остеоиндуктивные материалы в травматологии и ортопедии / М.В. Лекишвили, Е.Д. Скланчук, В.С. Акатов, А.А. Очуренко, В.В. Гурьев и др. // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии имени Г.А. Илизарова. – 2015. – № 4. – С. 61–67.
10. Ахмедов Ш.М. Экспериментально-морфологическое исследование костнопластических материалов, предназначенных для

хирургического лечения ЛОР-патологии / Ш.М. Ахмедов, Л.А. Мусина, Е.З. Кочарян, А.Ю. Рябов, М.В. Лекишвили // Гены & Клетки. – 2015. – Т. X, № 1. – С. 41–47.

11. Lim S.C., Lee M.J., Yeo H.H. Effects of various implant materials on regeneration of calvarial defects in rats // Pathology International. – 2000. – Vol. 50, № 8. – P. 594–602.

12. Щербаков Д.А. Принципы восстановления стенок околоносовых пазух аллотрансплантатами // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2015. – № 1 (176). – С. 150–155.

13. Ксеногенный биоматериал для регенеративной хирургии: патент № 2440148 / Э.Р. Мулдашев, Р.Т. Нигматуллин, В.У. Галимова и др., приоритет 21.12.2009, опублик. 20.01.2012, бюл. № 2.

14. Нигматуллин Р.Т., Кутушев Р.З. Применение эластинового биоматериала в восстановительной хирургии стенок глазницы // Практическая медицина. – 2016. – № 6 (98). – С. 119–121.

15. Нигматуллин Р.Т., Кутушев Р.З., Мотыгуллин Б.Р. Эластиновый биоматериал как индуктор остеогенеза // Практическая медицина. – 2017. – № 9 (110). – С. 149–151.

16. Vajgel A. A systematic review on the critical size defect model / A. Vajgel, N. Mardas, B.C. Farias, A. Petrie, R. Címões, N. Donos // Clinical Oral Implants Research. – 2014. – Vol. 25 (8). – P. 879–893.

17. Нигматуллин Р.Т., Гизатуллина Э.Р., Мотыгуллин Б.Р. Роль моноцитарно-макрофагальной системы в динамике заместительной регенерации при трансплантации эластинового биоматериала // Российский иммунологический журнал. – 2017. – Т. 11 (20), № 2. – С. 179–182.

18. Ghiacci G. «Over-inlay» block graft and differential morphometry: a novel block graft model to study bone regeneration and host-to-graft interfaces in rats / G. Ghiacci, G. Graiani, Fr. Ravanetti, S. Lumetti, E. Manfredi et al. // Journal of Periodontal and Implant Science. – 2016. – Vol. 46 (4). – P. 220–233.

19. Бычков А.И. Изучение остеоиндуктивной активности рекомбинантного морфогенетического белка кости (rhBMP-2) в составе остеопластического материала на основе деминерализованного матрикса в эксперименте / А.И. Бычков, М.Э. Долинер, А.И. Ситдикова, А.В. Волков, О.А. Рачинская // Стоматология для всех. – 2013. – № 3. – С. 16–20.

20. Anabami N. Elastomeric recombinant proteinbased biomaterials / N. Anabami, S.M. Mithieux, G. Camci-Unal, M.R. Dokmeci, A.S. Weiss, A. Khademhosseini // Biochemical Engineering Journal. – 2013. – Vol. 77. – P. 110–118.



## Репаративная регенерация мышечной ткани и структур мягкого остова

УДК 611.018.6

**Э.Р. МУЛДАШЕВ<sup>1</sup>, А.И. ЛЕБЕДЕВА<sup>1</sup>, С.А. МУСЛИМОВ<sup>1</sup>, С.В. ПОПОВ<sup>2</sup>, С.А. АФАНАСЬЕВ<sup>2</sup>,  
Д.С. КОНДРАТЬЕВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа

<sup>2</sup>Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, научно-исследовательский институт кардиологии, г. Томск

## Аллогенный биоматериал – индуктор аутогенных стволовых и коммитированных клеток миокарда в ишемически поврежденном миокарде

### Контактная информация:

**Мулдашев Эрнст Рифгатович** — доктор медицинских наук, профессор, президент «Всероссийского центра глазной и пластической хирургии» МЗ РФ

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

*Стимуляция клеточного регенераторного потенциала взрослого миокарда не находит в достаточной мере отражения в практической медицине. Предлагаемые методы клеточной инженерии позволяют достичь лишь паракринный эффект от стволовых клеток, а не их интеграции в поврежденный миокард. Это незначительно улучшает структуру ишемически поврежденного миокарда и часто связано с осложнениями.*

**Цель.** Выявить клеточный потенциал миокарда путем использования диспергированного аллогенного биоматериала (ДАБ), так как известно, что биоматериал «Аллоплант» улучшает структуру ишемически поврежденного миокарда.

**Материал и методы.** Использовали крыс-самцов породы Вистар, которым лигировали коронарную артерию. В опытной группе одновременно лигирование артерии сопровождали интрамиокардиальным введением суспензии ДАБ в бассейн стенозированной артерии, в контрольной группе вводили физиологический раствор. Использовали гистологические, иммуногистохимические, электронномикроскопические методы исследования.

**Результаты.** В условиях применения диспергированного аллогенного биоматериала выявлено значительное снижение зоны рубца в ишемически поврежденном миокарде. В настоящем исследовании демонстрируются стволовые клетки и их трансдифференцировка в зрелые кардиомиоциты с восстановлением межклеточных взаимодействий. Полученные нами данные указывают на их вероятную роль в клеточной регенерации, а не посредством паракринного эффекта.

**Заключение.** Частицы имплантированного ДАБ в ишемически поврежденный миокард являются хемоаттрактантом стволовых и прогениторных клеток. Продукты биодеградации трансплантата создают микроокружение в тканевом ложе, способствующее их дифференциации в кардиомиогенном направлении со всеми ультраструктурными элементами.

**Ключевые слова:** миокард, ишемия, аллогенный биоматериал, стволовые клетки.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-89-94

(Для цитирования: Мулдашев Э.Р., Лебедева А.И., Муслимов С.А., Попов С.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Аллогенный биоматериал – индуктор аутогенных стволовых и коммитированных клеток миокарда в ишемически поврежденном миокарде. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 89–94)

**E.R. MULDASHEV<sup>1</sup>, A.I. LEBEDEVA<sup>1</sup>, S.A. MUSLIMOV<sup>1</sup>, S.V. POPOV<sup>2</sup>, S.A. AFANASYEV<sup>2</sup>, D.S. KONDRATIEVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Russian Federation Health Ministry, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

<sup>2</sup>Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

## Allogenic biomaterial – an inducer of autologous stem and committed myocardial cells in ischemic damaged myocardium

**Contact details:**

**Muldashev E.R.** — D.Sc. (medicine), Professor, President of “Russian Eye and Plastic Surgery Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** +7 (347) 224–68–01,

**e-mail:** center@alloplant.ru

*Stimulation of the cell regenerative potential of an adult myocardium is not adequately reflected in practical medicine. The proposed methods of cell engineering allow to achieve only paracrine effect from stem cells, but not their integration into the damaged myocardium. This slightly improves the structure of the ischemically damaged myocardium and is often associated with complications.*

**Objective:** to identify the cellular potential of the myocardium by using dispersed allogeneic biomaterial (DAB), because Alloplant's biomaterial is known to improve the structure of the ischemically damaged myocardium.

**Material and methods.** Male Wistar rats were used to ligate the coronary artery. In the experimental group, simultaneous ligation of the artery was accompanied by intramyocardial injection of DAB suspension into the stenotic artery pool, and in the control group physiological saline was injected. Histological, immunohistochemical, and electron microscopic methods of research were used.

**Results.** In terms of the use of dispersed allogenic biomaterial, a significant reduction in the scar area in the ischemic damaged myocardium was revealed. This study demonstrates stem cells and their transdifferentiation into mature cardiomyocytes with the restoration of cell-cell interactions. Research clearly shows their likely role in cell regeneration, and not through the paracrine effect.

**Conclusion.** Implanted DAB particles in ischemic damage myocard is a chemoattractant of stem and progenitor cells. The products of biodegradation of the graft create microenvironment in the tissue, which contributes to their differentiation in the cardiomyogenic direction with all ultrastructural elements.

**Key words:** myocardium, ischemia, allogeneic biomaterial, stem cells.

**(For citation:** Muldashev E.R., Lebedeva A.I., Muslimov S.A., Popov S.V., Afanasyev S.A., Kondratieva D.S. Allogenic biomaterial – an inducer of autologous stem and committed myocardial cells in ischemic damaged myocardium. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 89–94)

Стимуляция клеточного регенераторного потенциала взрослого миокарда не находит в достаточной мере отражения в практической медицине. Предлагаемые методы клеточной инженерии позволяют достичь лишь паракринный эффект от стволовых клеток, а не от интеграции в поврежденный миокард. Что незначительно улучшает структуру ишемически поврежденного миокарда и связано с осложнениями.

**Цель** исследования – выявить клеточный потенциал миокарда путем использования диспергированного аллогенного биоматериала (ДАБ), так как известно, что биоматериал «Аллоплант» улучшает структуру ишемически поврежденного миокарда [1].

**Материал и методы**

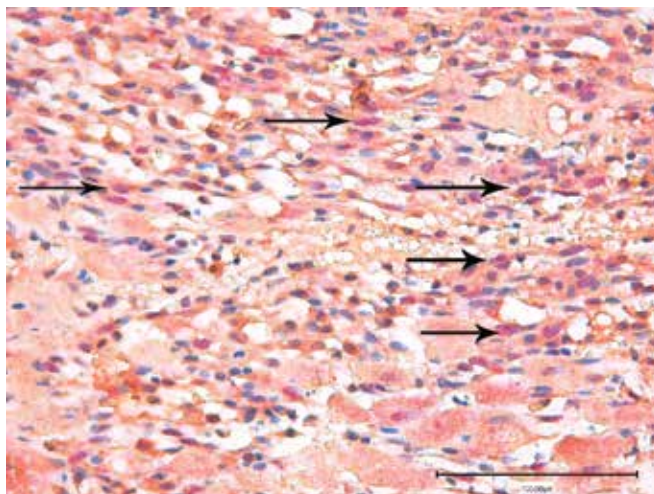
Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Всем животным под внутримышечным наркозом (раствор золетила) выполнялось лигирование r. interventricularis parasinistri sin. левого желудочка. Животным опытной группы (n=50) одновременно с перевязкой артерии интрамиокардиально делали инъекции 1,2 мг ДАБ суспендированного в физиологическом растворе (доза произвольная). Для настоящего исследования аллогенный биоматериал был изготовлен из сухожилий крыс и диспергирован. В контрольной группе (n=50) вводили физиологический раствор. Животных выводили из опыта путем инсуффляции летальной дозы паров эфира на 3, 7, 14, 30, 45 сутки. При работе с животными руководствовались правилами лабораторной практики в Российской Федерации и Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей. Диспергированный аллогенный биоматериал «Аллоплант» разработан в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» МЗ РФ

**Рисунок 1**

**GATA-4+ клетки миокарда в периинфарктной зоне (↑). Двойное иммуногистохимическое окрашивание клеток против антигенов c-kit+ и GATA-4+ в ишемически поврежденном миокарде крыс через 7 суток после введения ДАБ. Непрямой иммунопероксидазный метод выявления c-kit+ (коричневое цитоплазматическое окрашивание) и GATA-4+ (красное ядерное окрашивание) клеток с докраской гематоксилином**

**Fig. 1**

**GATA-4 + myocardial cells in the peri-infarction zone (↑). Double immunohistochemical staining of cells against c-kit + and GATA-4 + antigens in ischemic damaged myocardium of rats 7 days after administration of DAB. Indirect immunoperoxidase method for detection of c-kit + (brown cytoplasmic staining) and GATA-4 + (red nuclear staining) of cells with hematoxylin finishing painting**



г. Уфы. Биоматериал изготавливается согласно ТУ 42-2-537-87, сертифицирован и разрешен к применению приказом МЗ СССР № 87 901-87 от 22.07.1987 г. Сердца животных, выведенных из эксперимента, фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина, обезжовивали в серии спиртов возрастающей концентрации и заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы готовили на микротоме LEICA RM 2145 (Германия), которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Для иммуногистохимического исследования парафиновые срезы толщиной 4 мкм окрашивали с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия). В качестве первых антител применяли с-kit (клон с-19) и GATA-4 (клон G-4) в разведении 1:300 (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия).

Для электронно-микроскопического исследования вырезали кусочки размером 1–2 мм<sup>3</sup> и фиксировали в 2,5%-ном растворе глutarальдегида, приготовленного на какодилатном буфере (рН 7,2–7,4) с дофиксацией в 1%-ном растворе OsO<sub>4</sub> на том же буфере. Материал обезжовивали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в эпон-812 по общепринятой методике. Ультратонкие срезы изучали в трансмиссионном микроскопе JEM-1011 (Jeol, Япония).

Анализ данных проводили с использованием метода двухфакторного дисперсионного анализа и применения непараметрических методов – однофакторного дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу и сравнения некоррелированных данных методом Манна-Уитни в программе Statistica 6,0.

## Результаты

В опытной группе после введения ДАБ и проведения коронароокклюзии в перифокальной зоне ишемизированного миокарда выявлялись с-kit+ и GATA-4+ клетки. Причем некоторые клетки проявляли двойное фенотипирование по данным маркер-

рам, что указывает на дифференциацию стволовых клеток в кардиомиогенном направлении (рис. 1).

При определении GATA-4+ клеток оказалось, что в опытной группе их численность была достоверно выше, чем в контрольной на протяжении всего периода наблюдений, и значимо зависела от сроков наблюдения как в опытной, так и в контрольной группах ( $\chi^2=75$ ;  $p<0,0001$  и  $\chi^2=63$ ;  $p<0,0001$  соответственно). К 3-м суткам GATA-4+ клеток в основной группе было больше ( $p<0,0001$ ), чем в контроле ( $n\ 20/43$  и  $n\ 1/31$  соответственно, медианы 25 и 7 соответственно). К 7-м суткам число GATA-4+ клеток в обеих группах статистически значимо возросло ( $n\ 49/85$  и  $33/56$ , медианы 62 и 45 соответственно,  $p<0,0001$ ). В последующие сроки эксперимента в контрольной группе численность GATA-4+ клеток достоверно снижалась ( $n\ 0/1$ ). В основной группе количество GATA-4+ клеток практически не отличалось от такового на 14-й день ( $p>0,63$ ). Значительное снижение их числа ( $n\ 8/15$ , медиана 13) отмечено только на 30 и 45 сутки ( $n\ 19/37$ , медиана 23,  $p>0,14$ ) (рис. 2).

Известно, что стволовые клетки миокарда присутствуют в стволовых нишах, в субэпикардальном пространстве, не отрицается способность эпителиально-мезенхимальных переходов, а также хемотракция стволовых клеток из костного мозга [2, 3, 4]. Для более достоверного определения трансдифференцировки и специализации изучаемых клеток было проведено электронномикроскопическое исследование периинфарктной зоны с высокой клеточной гетероморфией, в частности с наличием с-kit+ и GATA-4+ клеток в опытной группе.

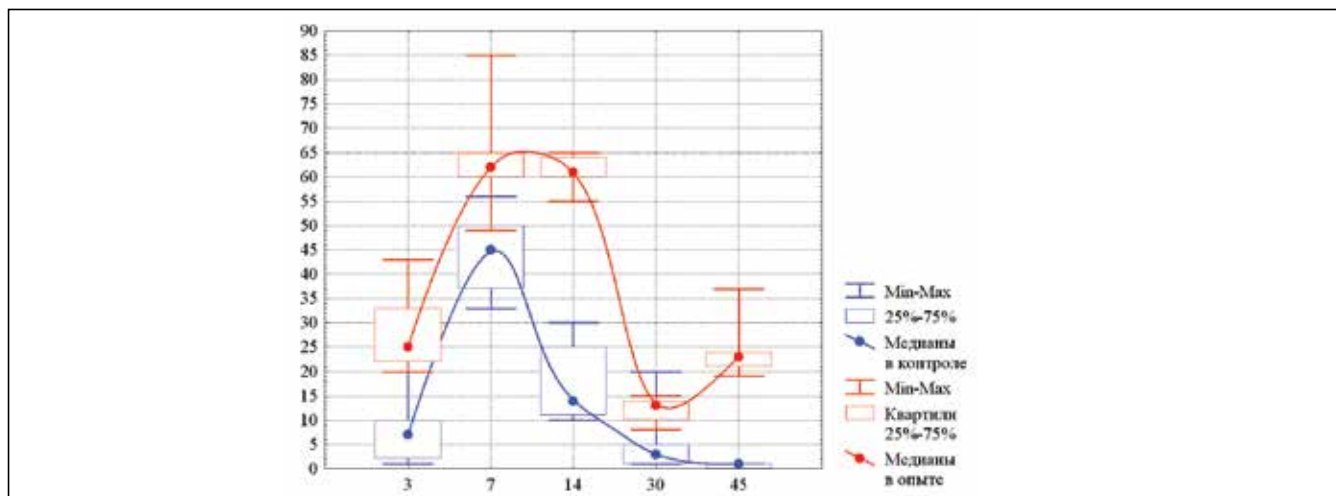
Через 7 суток после начала эксперимента обнаруживались малодифференцированные клетки, достигающие 4–7 мкм в поперечном диаметре и 8–10 мкм в длину, овальной или округлой формы, не имеющие отростков, с гладкой цитолеммой. Ядерно-цитоплазматическое отношение равно единице. Ядра были овальной или округлой формы, содержали преимущественно эухроматин, гетерохроматин в виде узкой полоски конденсировался

## Рисунок 2

**Изменения численности GATA-4+ клеток в миокарде после применения ДАБ (красный цвет) и в контроле (синий цвет). По оси абсцисс – сроки наблюдения в днях. По оси ординат – количество клеток**

Fig. 2

**Changes in the number of GATA-4 + cells in the myocardium after the application of DAB (red) and in control (blue). Along the abscissa axis is the observation time in days. Along the ordinate axis is the number of cells**



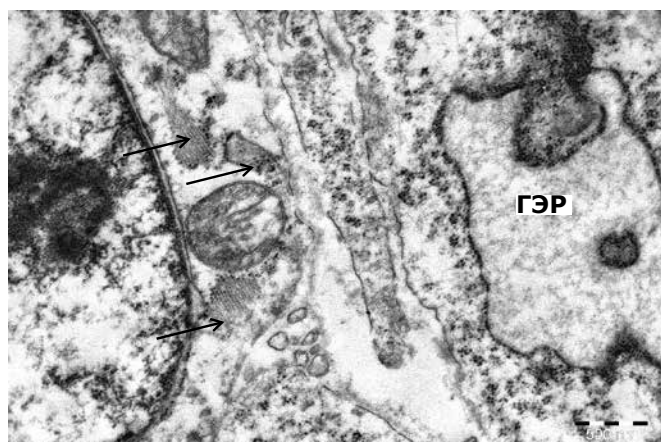
вдоль внутренней ядерной мембраны. Иногда определялось крупное ядрышко. В кариолемме наблюдались ядерные поры. Цитоплазма просветленная, богата свободными гранулами гликогена, свободными рибосомами и розетками полисом. В клетках был хорошо развит гранулярный эндоплазматический ретикулум (ГЭР) с четкими многочисленными рибосомами, фиксированными на ее мембране в большом количестве. Каналы ГЭР были удлиненные, часто резко расширены. Подобное клеточное строение обеспечивает интенсивную белоксинтетическую деятельность, направленную на образование клеточных органелл. В цитоплазме выявлялись тоно-, микрофиламенты, актиновые филаменты.

Наряду с клетками без четкой функциональной специализации, выявлялись малодифференцированные клетки коммитированные в кардиомиогенном направлении. Помимо хорошо развитого белоксинтетического аппарата, в цитоплазме содержались полиморфные довольно крупные митохондрии с просветленным матриксом и укороченными пластинчатыми параллельно ориентированными кристами, мелкие пиноцитозные пузырьки. В пользу миогенной дифференцировки указывал факт наличия в цитоплазме как хаотично направленных, так и упорядоченных коротких фрагментов толстых миозиновых филаментов, на концах которых определялись гранулы гликогена. Начинали формироваться миофибриллы (рис. 3). Клетки были разрознены между собой, плотные контакты не образовывали. Между клетками обнаруживались многочисленные мелкие вакуоли. Клетки были удлиненной, веретеновидной формы. Судя по форме и отсутствию плотных контактов, можно предположить о наличии амебoidalного движения. Длинная ось вектора движения была направлена в сторону интактной зоны миокарда.

Спустя 14 суток в периинфарктной зоне миокарда

**Рисунок 3**  
Через 7 суток после введения ДБМА. Малодифференцированные клетки. А-стволовая клетка без ультраструктурной специализации, расширенные каналы ГЭР (ГЭР). Б-коммитированная клетка с миозиновыми филаментами (↑). Электронограмма Fig.3

7 days after injection of dispersed Alloplant biomaterial. Undifferentiated cells. A-stem cell without ultrastructural specialization, advanced gastroesophageal reflux (GER) channels. B-committed cell with myosin filaments (↑). Electron diffraction pattern



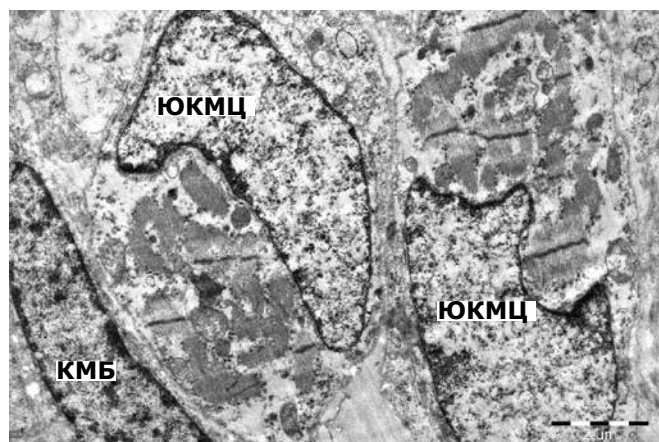
опытной группы наблюдались клетки, размер которых увеличивался и достигал 5–10 мкм в ширину и 10–15 мкм в длину. Ядра крупные, просветленные, содержали эухроматин. Кариолемма образовывала инвагинации, что значительно увеличивало площадь их поверхности. В ней обнаруживались ядерные поры. Форма клеток вытянутая, овальная. Отличительной чертой от вышеописанных клеток являлись миофибриллы в цитоплазме. Миофибриллы обнаруживались в виде коротких фрагментов с четко выраженной Z-линией, на концах которых определялись электронноплотные зерна гликогена. Миофибриллы располагались вдоль длинной оси клетки. Межклеточные взаимодействия осуществлялись посредством нексусов. Также в щелевидном пространстве наблюдались пиноцитозные пузырьки, что способствовало обмену информацией между клетками. Данные клетки можно причислить к кардиомиобластам (рис. 4).

По мере накопления сократительных элементов расстояние между кардиомиогенными клетками сокращались. Между полюсами смежных клеток обнаруживались образования в виде утолщений клеточных мембран. Начинали формироваться вставочные диски. В цитоплазме обнаруживались расширенные цистерны сети каналов саркоплазматического ретикулума, локализованные около Z-линий. В дифференцирующихся мышечных клетках увеличивалось количество митохондрий. Они имели неправильную форму, рассеяны в клетке диффузно. Причем в периферической зоне клеток образование фибрилл сопровождалось синтезом и ростом митохондрий. Митохондрии укрупнялись, количество удлиненных параллельно ориентированных крист увеличивалось. Митохондриальный матрикс был плотный, затененный. Клетки дифференцировались в рабочие кардиомиоциты (рис. 5).

Таким образом, после введения ДАБ в миокарде обнаруживались признаки дифференциации малодифференцированных клеток в кардиомиогенном направлении и восстановление межмиоцитарных взаимоотношений.

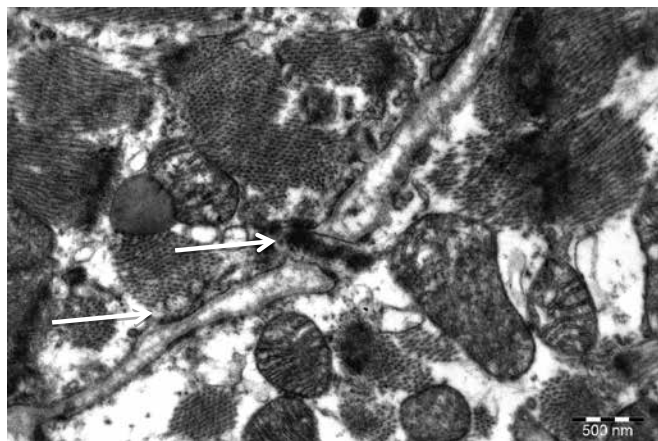
**Рисунок 4**  
Кардиомиобласты (КМБ) и юные кардиомиоциты (ЮКМЦ). Через 14 суток после введения ДБМА. Электронограмма Fig.4

Cardiomyoblasts (CMB) and immature cardiomyocytes. 14 days after injection of dispersed Alloplant biomaterial. Electron diffraction pattern





**Рисунок 5**  
**Новообразованные рабочие кардиомиоциты.**  
**Формирование вставочных дисков. Электро-**  
**нограмма**  
**Fig. 5**  
**Newly formed working cardiomyocytes.**  
**Formation of insert discs. Electron diffraction**  
**pattern**



### Выводы

c-kit антиген фактора роста стволовых клеток экспрессируется на цитоплазматической мембране гематопоэтических стволовых клеток. Стволовые клетки являются мультипотентными и могут специализироваться в различных направлениях: фибробластическом, адипогенном, остеогенном, миогенном, миокардиальном и т.д. [5, 6]. GATA 4 является маркером ранней кардиомиогенной дифференцировки недифференцированных клеток и имеет ядерную локализацию [7].

Положительное фенотипирование клеток к антигенам c-kit и GATA 4 является свидетельством дифференциации стволовых клеток в кардиомиогенном направлении. Прогениторные c-kit+ клетки выявлялись по всей площади ишемически поврежденного миокарда, а c-kit+/GATA-4+ клетки обнаруживались только в перинфарктной зоне вблизи с сохранившимся миокардом. Рисунок 2 демонстрирует высокий уровень коммитированных GATA-4+ клеток по сравнению с контрольной группой, где ДАБ не применялся. Исходя из этого, можно заключить, что продукты биodeградации биоматериала не только являются хемоаттрактантом стволовых клеток, но и создают микроокружение, способствующее их дифференциации и росту.

В данной зоне обнаруживались клетки с признаками различной кардиомиогенной трансдифференцировки: от стволовых клеток без четкой специализации до рабочих кардиомиоцитов. Определялась хронологическая гетероморфность кардиомиоцитов. В одном временном интервале присутствовали как молодые, так и коммитированные клетки. В связи с этим можно предположить, что скорость репликации клеток достаточно высокая.

В ранних работах показано значительное улучшение морфофункционального состояния постишемического миокарда при использовании ДАБ за счет значительного снижения площади рубца [8, 9, 10].

Уровень цитодифференциации коррелирует с синтезом, накоплением сократительных элементов, образованием митохондрий, редукцией гликогена и рибосом. По мере формирования миофибрилл

происходило образование саркоплазматического ретикулума, что может косвенно указывать о восстановлении сократительной способности новообразованного миокарда.

Во всех случаях выявлялась связь молодых прогениторных клеток со зрелыми кардиомиоцитами и друг другом посредством развитого везикуло-пиноцитозного аппарата. Следовательно, регуляторами дифференцировки клеток служат пептиды, микро-РНК и т.д., экспрессируемые зрелыми кардиальными клетками тканевого ложа. Восстановление межмиоцитарных связей, интеграция малодифференцированных и дифференцирующихся кардиомиоцитов в единый функциональный синцитий происходило за счет последовательной организации адгезивных контактов, нексусов, плотных контактов – десмосом и вставочных дисков. Данный механизм кардиомиогенеза характерен для раннего зародышевого периода развития [11].

Аллогенный биоматериал представляет собой децеллюляризированный межклеточный матрикс, в котором преобладают коллаген, протеогликаны, гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, кератан- и дерматансульфат). За счет гликозаминогликанов и протеогликанов, дефицит которых проявляется во взрослом организме, в тканевом ложе создаются условия, приближенные к онтогенетическим. Продукты биodeградации имплантированного в поврежденную ткань коллагена становятся ингибиторами миграции и коллагенсинтетической активности фибробластических клеток по типу обратной связи. Биоматериал «Аллоплант» является ингибитором фиброза при заживлении различного рода повреждений в скелетной [12], гладкой [13] и в сердечной [10] мышечных тканях. Следовательно, ДАБ способен не только привлечь стволовые клетки, но и снизить скорость коллагеногенеза, тем самым позволяя клеткам направленно дифференцироваться в тканеспецифичном направлении.

Таким образом, наши исследования показывают, что аллогенный биоматериал может использоваться для восстановления ишемически поврежденного миокарда в качестве индуктора клеточной регенерации в миокарде взрослых животных. Помимо этого, ДАБ за счет тканевой биосовместимости и в качестве стимулятора дифференциации кардиомиоцитов целесообразно использовать в виде скаффолда с целью инкубации мышечных клеток для клеточной терапии.

Работа выполнена в рамках государственного задания: регистрационный номер НИОКР 115040870057 от 8.04.2015 г.

**Мулдашев Э.Р.** – ORCID ID: 0000-0003-3834-8427  
**Лебедева А.И.** – ORCID ID: 0000-0002-9170-2600  
**Муслимов С.А.** – ORCID ID: 0000-0002-9076-0251  
**Попов С.В.** – ORCID ID: 0000-0002-9050-4493  
**Афанасьев С.А.** – ORCID ID: 0000-0001-6066-3998  
**Кондратьева Д.С.** – ORCID ID : 0000-0002-4004-2497

### ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Морфологические аспекты регенеративного потенциала ишемически поврежденного миокарда, после применения аллогенного биоматериала // Биомедицина. – 2016. – № 2. – С. 32–43.
2. Anversa P., Kajstura J., Leri A., Bolli R. Life and death of cardiac stem cells: a paradigm shift in cardiac biology // Circulation. – 2006. – № 113, Т. 11. – P. 1451–1463.
3. Orlic D. BM stem cells and cardiac repair: where do we stand in 2004? // Cytotherapy. – 2005. – № 7, Т. 1. – P. 3–15.
4. Kuhn E.N., Wu S.M. Origin of cardiac progenitor cells in the



developing and postnatal heart // *J Cell Physiol.* – 2010. – № 225, Т. 2. – P. 321–325.

5. Шахов В.П., Попов С.В. Стволовые клетки и кардиомиогенез в норме и патологии. – Томск, 2004. – P. 4–38.

6. Van Berlo J.H., Kanisicak O., Maillat M. et al. C-kit+ cells minimally contribute cardiomyocytes to the heart // *Nature.* – 2014. – № 509. – P. 337–341. DOI:10.1038/nature13309.

7. Black B.L. and Cripps R.M. Myocyte enhancer factor 2 transcription factors in heart development and disease. In «Heart Development and Regeneration» (N. Rosenthal and R.P. Harvey, eds.). – 2010. – P. 673–699.

8. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Лебедева А.И., Муслимов С.А., Попов С.В. Функциональное состояние миокарда после использования аллогенного бесклеточного материала для стимуляции его регенеративных возможностей при экспериментальном инфаркте // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – № 3, Т. 155. – С. 71–75. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-71-75>

9. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М., Попов С.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Экспериментальный кардиомиогенез в условиях применения различных доз аллогенного биоматериала // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2018. – № 6, Т. 165. – С. 753–756.

10. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Гареев Е.М., Попов С.В., Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С. Экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов в ишемизированном миокарде после применения аллогенного биоматериала // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – № 23, Т. 7. – С. 73–79. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-7-73-79>

11. Хлопонин П.А. Малодифференцированные кардиомиоциты в нормальном и репаративном кардиомиогенезе // *Вопросы морфологии XXI в. Выпуск 3. Сборник научных трудов: «Актуальные вопросы преподавания морфологических дисциплин с использованием современных технологий. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии» (220 лет со дня рождения профессора МХА К.М. Бэра) / под ред. И.А. Одинцовой. С. В. Костюкевича.* – СПб.: Издательство ДЭАН, 2012. – С. 88–94.

12. Лебедева А.И. Аллогенный губчатый биоматериал – ингибитор фиброза поврежденной скелетной мышечной ткани // *Российский биотерапевтический журнал.* – 2014. – № 4, Т. 13. – P. 37–44.

13. Лебедева А.И. Биоматериал «Аллоплант» при регенерации миометрия рога матки экспериментальных животных – стимулятор макрофагов мезенхимного происхождения // *Биомедицина.* – 2016. – № 2. – С. 44–51.



УДК 611.018.6:618.16:616.64

**О.В. ШУРЫГИНА, А.Н. УЛАНОВ, О.В. КУЛАКОВА, Ю.В. ГРИГОРЬЕВА**

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ

## Регенераторные компетенции гладкой мышечной ткани органов репродуктивной системы и их реализация при различных способах повреждения

### Контактная информация:

**Шурыгина Оксана Викторовна** – доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии и эмбриологии

**Адрес:** 443001, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.** (846) 333–36–84

***Цель работы** – комплексный гистологический анализ морфологических проявлений репаративной регенерации гладкой мышечной ткани стенки влагалища.*

***Материал и методы.** Для выявления особенностей механизмов репаративной регенерации проведены две серии эксперимента: дозированное растяжение и рассечение тканей стенки влагалища. С помощью комплекса гистологических методик изучены особенности клеточной и внутриклеточной регенерации мышечной ткани.*

***Результаты.** В зависимости от способа повреждения тканей стенки влагалища заместительная способность соединительной ткани органов отличается. При моделировании экспериментального растяжения эта способность менее выражена, что обусловлено, вероятнее всего, широким диапазоном изменчивости гладкой мышечной ткани, который детерминирован и закреплен в ходе эволюционных процессов органогенеза влагалища, поскольку растяжение органа при родовой деятельности имеет регулярный характер. При рассечении становится более активной заместительная роль соединительной ткани, собственных потенциалов лейомиоцитов при данном способе повреждения недостаточно.*

***Заключение.** Степень проявления заместительной регенерации мышечной ткани стенки влагалища за счет соединительной определяется качеством повреждающего фактором. Для дефинитивной мышечной ткани выявлена уникальная особенность – смена клеточных фенотипов и компенсаторное проявление синтетической активности гладких миоцитов.*

**Ключевые слова:** влагалище, шейка матки, гладкая мышечная ткань, регенерация.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-95-97

(Для цитирования: Шурыгина О.В., Уланов А.Н., Кулакова О.В., Григорьева Ю.В. Регенераторные компетенции гладкой мышечной ткани органов репродуктивной системы и их реализация при различных способах повреждения. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 95–97)

**O.V. SHURYGINA, A.N. ULANOV, O.V. KULAKOVA, Yu.V. GRIGORJEVA**

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Regenerative competence of smooth muscle tissue of the reproductive system organs and their implementation in various methods of damage

### Contact details:

**Shurygina O.V.** – D.Sc. (medicine), Professor, Associate Professor of the Department of Histology and Embryology

**Address:** 89 Chapaevskaya St., Samara, Russian Federation, 443001, **tel.** (846) 333–36–84



**The aim of the work** is a complex histological analysis of morphological manifestations of reparative regeneration of smooth muscle tissue of the vaginal wall.

**Material and methods.** To identify the features of the mechanisms of reparative regeneration, two series of experiments were carried out: metered stretching and dissection of the tissues of the vaginal wall. With the help of a complex of histological techniques, the features of cellular and intracellular regeneration of muscle tissue were studied.

**Results.** Depending on the method of damage to the tissues of the vaginal wall, the replacement ability of the connective tissue of the organs differs. In the simulation of experimental stretching, this ability is less pronounced, which is most likely due to the wide range of variability of smooth muscle tissue, which is determined and fixed during the evolutionary processes of vaginal organogenesis, since the stretching of the organ during labor is regular. When dissection becomes more active the substitutionary role of the connective tissue, their own potencies of leiomyocytes with this method of damage is not enough.

**Conclusion.** The degree of replacement regeneration of the muscle tissue of the vaginal wall due to the connective tissue is determined by the quality of the disturbing factor. A unique feature was revealed for the definitive muscle tissue - change of cell phenotypes and compensatory manifestation of the synthetic activity of smooth myocytes.

**Key words:** vagina, cervix of uterus, smooth muscle tissue, regeneration.

**(For citation:** O.V. Shurygina, A.N. Ulanov, O.V. Kulakova, Yu.V. Grigorjeva. Regenerative competence of smooth muscle tissue of the reproductive system organs and their implementation in various methods of damage. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 95-97)

Наиболее частое повреждение органов репродуктивного тракта (влагалища, шейки матки) происходит в родах, при прохождении плода по родовым путям. В статистике акушерского травматизма разрыв промежности, в том числе влагалища, по разным данным составляет 7-15% у родивших, причем, у первородящих в 2-3 раза чаще, чем у повторнородящих. Рассечение стенки шейки матки (трахелотомия) является нечастой операцией в акушерско-гинекологической практике, которая проводится для расширения цервикального канала. Травмы влагалища возникают также в результате падения, ожогов, ранения предметами и др. В связи с чем, актуальность исследования регенераторных компетенций мышечной ткани, входящей в состав стенки влагалища и являющейся основным компонентом шейки матки, очевидна. Для определения репаративных возможностей и универсальности механизмов посттравматической регенерации выполнено несколько серий эксперимента: растяжение, рассечение, диатермокоагуляция стенки влагалища, а также растяжение тканей шейки матки половозрелых беспородных белых крыс. Материал забирали на 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30 сутки эксперимента. Проведено комплексное гистологическое исследование гладкой мышечной ткани.

Для проведения светового исследования использовали фиксацию материала в 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH-7,4), заливку в парафин, после чего готовили фронтальные, сагиттальные и поперечные срезы толщиной 5-6 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, мышечные ткани дифференцировали с помощью окраски по Ван-Гизон.

Для получения изолированных клеток использован метод щелочной диссоциации тканей по В.Я. Бродскому. Фрагменты влагалища фиксировали в холодном 10% нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH-7,0), затем промывали проточной водой и измельченные кусочки органа переносили в 50% раствор КОН на 12 час. Далее материал помещали в холодную дистиллированную воду на 1 сутки. После двухчасовой экспозиции при комнатной температуре, воду заменяли на свежую и с помощью магнитной мешалки производили окончательное разделение клеток.

Для электронной микроскопии использовали стандартный протокол: префиксацию в 2,5% глутаральдегиде на 0,2 М ка-кодилатном буфере (pH 7,4), фиксацию в 1% OsO<sub>4</sub> и заливали в аралдит. После контрастирования срезов в 2,5% растворе уранилацетата на 50% этиловом спирте и 0,3% растворе цитрата свинца по E.S. Reynolds, срезы просматривали в электронном микроскопе Hitachi-HU-12.

Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии со стандартными протоколами. Использовали систему визуализации Ultra Vision ONE с применением моноклональных антител: PCNA, ki-67, bcl-2. После депарафинизации и регидратации срезов осуществляли демаскировку антигенов кипячением образцов в 10 мМ цитратном буфере на водяной бане. Визуализацию результатов после иммуногистохимической реакции с моноклональными антителами проводили с помощью непрямой стрептавидинбиотиновой пероксидазной реакции. Контролем чувствительности и специфичности реакции служили неиммунизированные кролики и мышинные сыворотки, а также срезы контрольных тканей.

Для морфометрического исследования использовали мазки изолированных гладких миоцитов. Измерение линейных размеров лейомиоцитов и их ядер производили в двух взаимноперпендикулярных направлениях с помощью программы обработки и анализа изображений Image Tool версии 3.0. В соответствии с полученными цифровыми данными вычисляли объемы гладких миоцитов и их ядер (Хесин Я.Е., 1967). Расчеты производили, используя формулу эллипсоида:  $V = 1/6 \pi a^2 b$ , где (a – малый диаметр, b – большой диаметр измеряемого объекта). По вычисленным объемам рассчитывали показатели ядерно-цитоплазматического отношения (ЯЦО) по формуле:  $ЯЦО = V_{ядра} / (V_{клетки} - V_{ядра})$ .

Гладкая мышечная ткань висцерального типа образует мышечную оболочку средней и верхней трети влагалища у половозрелых животных. Постепенно увеличивая удельный вес, она образует в верхней трети влагалища 3 слоя. Дефинитивная ткань представлена, в основном, сократительными миоцитами. Проведенный морфологический анализ мазков изолированных клеток показал, что гладкие

**Рисунок 1.**

**Ультраструктура синтетического миоцита, формирующего контакт с малодифференцированным миоцитом приранево́й зоны. 20-е сутки эксперимента. Ув. 10000.**

**Fig. 1.**

**Ultrastructure of a synthetic myocyte that forms contact with a low-differentiated myocyte of the wounded area. The 20th day of the experiment. Increased by 10,000.**



миоциты значимо ( $p < 0,05$ ) различаются по размерам. Средний объем гладкомышечных клеток у половозрелой крысы составляет  $3602,60 \pm 275,22$  мкм<sup>3</sup>. Причем, в дистальном отделе влагалища средний объем клеток составляет  $2278 \pm 133,26$  мкм<sup>3</sup>, в среднем отделе –  $2716,82 \pm 175,34$  мкм<sup>3</sup>, в проксимальном отделе –  $4879,31 \pm 234,48$  мкм<sup>3</sup>, т. е. имеет место нарастание средних объемов клеток от дистального к проксимальному отделу. По данным электронной микроскопии, популяция гладкой мышечной ткани не является однородной. Обнаруживаются светлые и темные клетки, отличающиеся своим функциональным состоянием. Помимо сократительных лейомиоцитов, идентифицируются клетки, имеющие помимо сократительных миофиламентов, еще и достаточно хорошо развитый синтетический аппарат – синтетический фенотип. Промежуточный фенотип (сократительно-синтетический) является переходным, в пределах которого возможна смена фенотипа клеток. Именно этот феномен в пределах дефинитивно организованной ткани и является одним из основных инструментов репаративной регенерации при моделировании различного рода повреждений.

При дозированном растяжении влагалища в месте повреждения в мышечной оболочке проксимального и среднего отдела влагалища находятся беспорядочно расположенные пучки гладких миоцитов. Особенности репаративной регенерации гладкой мышечной ткани влагалища являются невысокая пролиферативная активность мышечных клеток, исследованная при помощи маркеров пролиферации PCNA, ki-67. При электронно-микроскопическом исследовании установлен факт смены фенотипов гладких миоцитов.

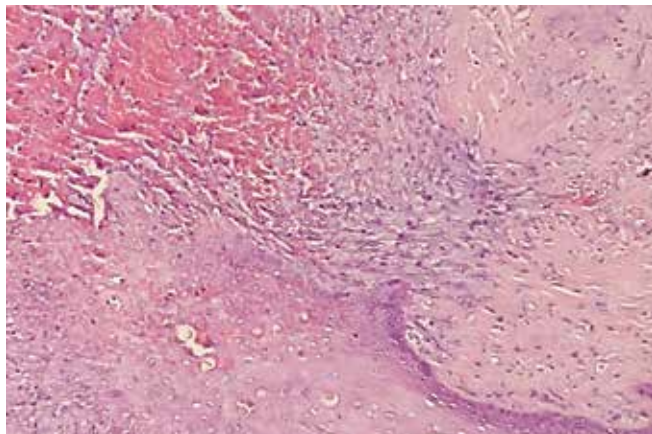
По результатам проведенных исследований при рассечении тканей стенки влагалища в месте повреждения к концу эксперимента образуется соединительно-тканый рубец. Т. е. регенерация идет на органном уровне по заместительному типу,

**Рисунок 2.**

**Участок стенки шейки матки на границе центральной и приранево́й зоны) на 3 сутки после рассечения. Световая микроскопия. Окраска: гематоксилином и эозином. Увел. 200X.**

**Fig. 2.**

**Section of the wall of the cervix at the border of the central and near-wound zones) on the 3rd day 3 after dissection. Light microscopy. Color: hematoxylin and eosin. Increased by 200X.**



поскольку собственных регенераторных потенциалов недостаточно. Восстановление гладких миоцитов мышечной оболочки при данном виде повреждения происходит, в основном, за счет внутриклеточного механизма, а именно – вынужденной клеточной смены фенотипа и процесса специфической дифференцировки малодифференцированных предшественников (рис. 1).

Посттравматическая регенерация после рассечения стенки шейки матки не приводит в полной мере к восстановлению первоначальной архитектоники миометрия. Процесс регенерации идет по заместительному типу из-за недостатка собственных регенераторных потенциалов и, вероятно, высокой степени дифференцировки гладких миоцитов (рис. 2).

После локальной диатермокоагуляции тканей стенки влагалища гладкая мышечная ткань демонстрирует закономерную смену последовательности базисных процессов гистогенеза. Основным механизмом восполнения дефекта – это повышение синтетической функции гладких миоцитов, что является ярким проявлением пластичности зрелой мышечной ткани в условиях эксперимента, а также миграции фибробластов и усиления их коллагенообразующей способности.

Таким образом, проведенные эксперименты показали универсальную реакцию гладкой мышечной ткани с привлечением заместительной способности соединительной ткани для восполнения дефекта в ответ на повреждение при рассечении стенки влагалища и шейки матки. Дозированное растяжение и диатермокоагуляция индуцируют усиление синтетической активности лейомиоцитов и вынужденную смену клеточных фенотипов гладкой мышечной ткани.

**Шурыгина О.В.** – ORCID ID: 0000-0002-3903-4350

**Уланов А.Н.** – ORCID ID: 0000-0002-2111-1549

**Кулакова О.В.** – ORCID ID: 0000-0002-8318-0355

**Григорьева Ю.В.** – ORCID ID: 0000-0002-7228-1003

УДК 611.018.6

**А.И. ЛЕБЕДЕВА<sup>1</sup>, С.А. МУСЛИМОВ<sup>1</sup>, В.Ш. ВАГАПОВА<sup>2</sup>, Д.А. ЩЕРБАКОВ<sup>1</sup>**<sup>1</sup> Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа

## Морфологические аспекты регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной аллогенным биоматериалом

**Контактная информация:****Лебедева Анна Ивановна** — доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела морфологии**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1, **тел.:** +7 (3472) 93-42-35, **e-mail:** Jeol02@mail.ru

Проблема полноценного восстановления скелетной мышечной ткани является актуальной задачей в хирургии, травматологии и других областях медицины. Аллогенные биоматериалы серии «Аллоплант» являются стимулятором регенерации тканей различного происхождения, однако для реконструкции обширных дефектов мышц губчатая модификация биоматериала никогда ранее не использовалась.

**Цель исследования** – применить аллогенный губчатый биоматериал (АГБ) для восстановления скелетной мышечной ткани. Выявить закономерности замещения трансплантата тканеспецифичным регенератом.

**Материал и методы.** В опытной серии использовали крыс породы Вистар (n=36). В брюшке икроножной мышцы в средней трети наносили дефект длиной 3–4 мм. В толщину дефекта укладывали аллогенный губчатый биоматериал соответствующих размеров и фиксировали нитевидным сухожильным трансплантатом. Малоберцовый нерв не повреждали. В контрольной группе (n=36) аналогичный дефект ушивали. После чего на кожу накладывали швы Vicryl 6–0. Из опыта животных выводили путем инсуффляции летальной дозы паров фторотана. Забор биопсийного материала проводили через 3, 7, 14, 30, 60 и 90 суток после эксперимента. В работе использовали гистологические и электронномикроскопические методы исследования.

**Результаты.** В группе животных без применения биоматериала в результате заживления дефекта происходило образование рубца с дальнейшим перерождением в жировую ткань. Применение АГБ при субтотальном дефекте мышцы голени крысы способствовало полному восстановлению дефекта. Выявлено, что АГБ биодеградирует в ткани и становится хемоаттрактантом макрофагов M1. Ингибирует фибробластическую деятельность на уровне миграции клеток и определяет их фенотип. В начальные сроки эксперимента в месте трансплантации происходит синхронно биодеградация АГБ и замещение его рыхлой волокнистой соединительной тканью, сопровождающейся ростом кровеносных сосудов и отростков нервных клеток. Продукты резорбции биоматериала стимулируют миграцию миопрогениторных клеток и способствуют их дифференциации в зрелые мышечные волокна, заполняющие дефект.

**Выводы.** Аллогенный биоматериал губчатой модификации способствует полноценной регенерации скелетной мышечной ткани голени крысы со всеми структурными элементами: эндомиозием, перимизиом, ангиогенезом, нейрогенезом.

**Ключевые слова:** аллогенный губчатый биоматериал, скелетная мышечная ткань, регенерация.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-98-102

(Для цитирования: Лебедева А.И., Муслимов С.А., Вагапова В.Ш., Щербаков Д.А. Морфологические аспекты регенерации скелетной мышечной ткани, индуцированной аллогенным биоматериалом. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 98–102)

**A.I. LEBEDEVA<sup>1</sup>, S.A. MUSLIMOV<sup>1</sup>, V.Sh. VAGAPOVA<sup>2</sup>, D.A. SHCHERBAKOV<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Russian Federation Health Ministry, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation<sup>2</sup>Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation



# Morphological aspects of the regeneration of skeletal muscle tissue induced by allogeneic biomaterial

## Contact details:

**Lebedeva A.I.** — D.Sc. (biology), Senior Research Associate of the Department of Morphology.

**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** (3472) 93–42–35, **e-mail:** Jeol02@mail.ru

*The problem of full restoration of skeletal muscle tissue is an important task in surgery, traumatology and other areas of medicine. The allogenic biomaterials of the Alloplant® series stimulate the regeneration of tissues of different origin, however, a spongy modification of the biomaterial has never been used to reconstruct the extensive muscle defects.*

**Purpose of the study.** *To apply allogeneic spongy biomaterial (ASB) to restore skeletal muscle tissue. To identify patterns of graft replacement tissue-specific regenerate.*

**Material and methods.** *In the experimental series, Wistar rats (n = 36) were used. In the abdomen of the gastrocnemius muscle in the middle third caused a 3–4 mm long defect. An allogeneic spongy biomaterial of appropriate dimensions was placed in the thickness of the defect and fixed with a filamentous tendon graft. Fibial nerve is not damaged. In the control group (n = 36), a similar defect was sutured. After that, Vicryl 6–0 sutures were applied to the skin. The experiment on animals was stopped by insufflation of a lethal dose of fluoroethane vapor. The biopsy material was taken at 3, 7, 14, 30, 60, and 90 days after the experiment. Histological and electron microscopic research methods were applied.*

**Results.** *In the group of animals without the use of biomaterial, as a result of healing of the defect, scar formation occurred with further degeneration into adipose tissue. The use of ASB with a subtotal defect in the muscle of the rat tibia contributed to the complete recovery of the defect. It is revealed that ASB is biodegraded in tissue and becomes a chemoattractant of macrophages M1. Inhibits fibroblastic activity at the level of cell migration and determines their phenotype. At the initial time of the experiment at the site of transplantation, the biodegradation of ASB occurs synchronously and its replacement by loose fibrous connective tissue, accompanied by the growth of blood vessels and processes of nerve cells. The products of biomaterial resorption stimulate the migration of myoprogenitor cells and promote their differentiation into mature muscle fibers that fill the defect.*

**Conclusion.** *Allogenic biomaterial of spongy modification contributes to the complete regeneration of the skeletal muscle tissue of the rat tibia with all the structural elements: endomysium, perimysium, angiogenesis, and neurogenesis.*

**Key words:** *allogenic spongy biomaterial, skeletal muscle tissue, regeneration.*

**(For citation:** Lebedeva A.I., Muslimov S.A., Vagapova V.Sh., Shcherbakov D.A. Morphological aspects of the regeneration of skeletal muscle tissue induced by allogeneic biomaterial. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 98–102)

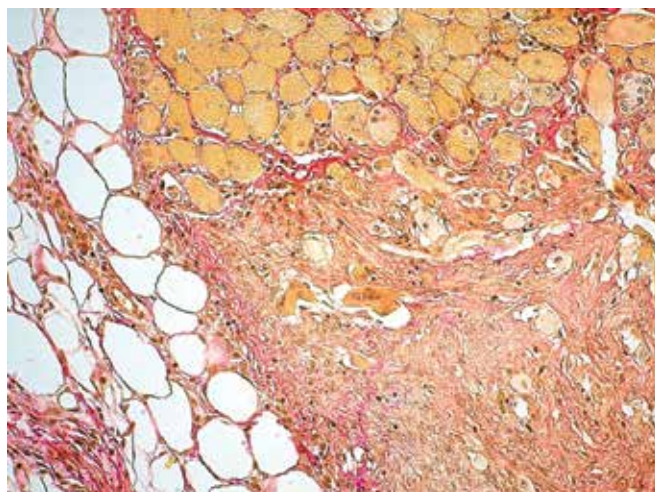
Исходом обширных дефектов скелетной мышечной ткани является формирование грубых рубцовых изменений мышечной ткани, замещение дефекта аваскулярной волокнистой соединительной тканью, что может привести к нарушению функционирования мышцы как органа или его атрофии. Причиной неполноценной регенерации служит дефицит и низкая скорость репродукции миопрогениторных клеток на фоне высокой пролиферативной активности фибробластических. Имеющиеся на сегодняшний день методы стимуляции скелетной мышечной ткани в комплексе стандартного хирургического лечения раны часто не удовлетворяют современным требованиям из-за низкой эффективности, развития различного рода осложнений, высокой стоимости, по этическим причинам и т.д.

Одним из перспективных направлений в регенеративной медицине являются тканевая инженерия с использованием биodeградируемых трансплантатов. Биоматериал «Аллоплант» применяется с целью коррекции воспалительно-дегенеративных патологий, который *in vivo* подвергается резорбции и замещается органотипической тканью окружающего ложа, а продукты деструкции биоматериала проявляют гистоиндуктивные свойства.

**Целью** исследования явилось изучение влияния аллогенного губчатого биоматериала «Аллоплант»

**Рисунок 1**  
**Формирование соединительнотканно-жирового регенерата в контрольной группе через 45 суток после начала эксперимента. Окраска по Ван Гизону**

**Fig. 1**  
**Formation of connective tissue fat regenerate in the control group 45 days after the start of the experiment. Van Gieson's stain**



(АГБ) для коррекции посттравматического миогиогенеза.

**Материал и методы**

В первой опытной группе (36 крыс) в области брюшка мышцы голени в средней трети наносился субтотальный дефект длиной 4–5 мм, занимающий 1/3 мышцы. Место дефекта заполнялось аллогенным биоматериалом губчатой модификации между проксимальной и дистальной культями соответствующих размеров. АГБ фиксировался аллогенной сухожильной нитью. В контрольной серии (n=36) в области икроножной мышцы был нанесен дефект длиной 3–4 мм. После чего в обоих случаях на кожу накладывали швы Vicryl 6–0. Малоберцовый нерв не повреждали. АГБ был изготовлен в данном случае из сухожилий крысы. Использовали гистологические, гистохимические, иммуногистохимические (MyoD, vimentin, FGF-b1, TGF-b1, CD68, TNF-a, IL1) и электронномикроскопические, морфометрические и статистические методы.

**Результаты**

В контрольной группе после резекции и ушивания мышцы фаза острого воспаления менялась на пролиферативную. Через 7–14 суток дефект замещался грануляционной тканью, которая была представлена плотными пучками коллагеновых волокон, инфильтрированных макрофагами, фибробластическими и иммуногенными клетками. Среди клеток соединительной ткани преобладали такие клетки фибробластического ряда, как мезенхимные, юные фибробласты и зрелые фибробласты – коллагенобласты II типа с активной коллагенсинтетической деятельностью. На 21–30 сутки на фоне разрастания волокнистой соединительной ткани выявлялись признаки трансформации мезенхимных клеток и фибробластов в адипоциты (рис. 1). Спустя 45 суток в результате заживления формировался соединительнотканно-жировой регенерат.

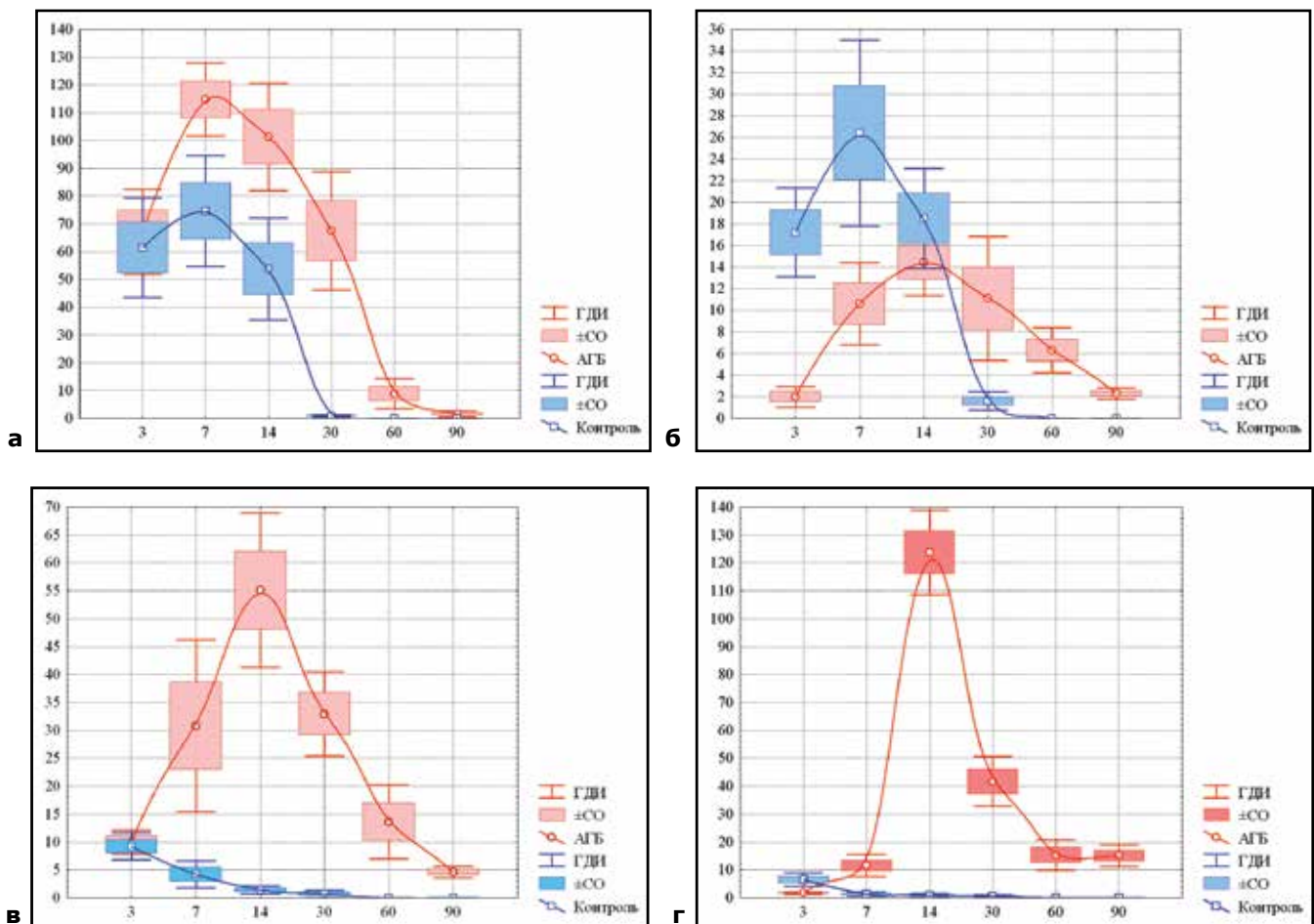
Подобное течение посттравматического заживления соответствовало ранее описанному механизму, где скорость коллагенотенеза значительно

**Рисунок 2**

**Динамика численности макрофагов после применения АГБ и в контроле, секретирующих: а – CD68+ монокины, б – TGF-β1+, в – IL-1+, г – TNF-α+. Ось абсцисс – дни. Ось ординат – среднее число клеток. ГДИ – границы доверительного интервала для средних, ±CO – стандартная ошибка среднего значения**

**Fig. 2**

**Dynamics of the number of macrophages after application of allogenic spongy biomaterial and in the control secreting: a - CD68 + monokines, б - TGF-β1 +, в - IL-1 +, г - TNF-α +. Axis of abscisses is days. The ordinate axis is the average number of cells. LCI - limits of the confidence interval for averages, ± CO - standard error of the mean**



превосходила процесс миогенеза [1]. Фиброзирование дефекта происходило в условиях низкой васкуляризации. Отмечался дефицит CD68<sup>+</sup> клеток, по-сравнению с опытной группой (рис. 2а). Определась выраженная экспрессия профиброгенных факторов (vimentin, TGF- $\beta$ 1, FGF1) (рис. 2б). Выраженная мезенхимная реакция в контрольной группе способствовала стремительному заполнению мышечного дефекта волокнистой соединительной тканью.

После трансплантации АГБ происходил аппозиционный рост обильно васкуляризированной грануляционной ткани от периферии к центру и постепенное замещение биоматериала. АГБ резорбировался макрофагами. Причем CD68<sup>+</sup> клетки являлись доминирующими клетками в провизорной ткани и их количество значительно превалировало в сравнении с контрольной группой. Фенотип макрофагов определялся как M1, так как они секретировали преимущественно провоспалительные монокины (TNF- $\alpha$ , IL1) (рис. 2 в, г).

Макрофаги M1 в опытной группе обуславливали полноценный фагоцитоз раневого детрита, предупреждали выраженную экспрессию фиброгенных факторов. Известно, что экспрессия в ткани TNF $\alpha$  конкурентно ингибирует TGF- $\beta$ 1, задерживает или исключает миграцию M2 макрофагов и секрецию ими ростовых факторов, таких как TGF- $\beta$ 1 [2]. В регенерате выявлялась низкая численность соединительнотканых клеток, экспрессирующих профиброгенные цитокины (vimentin, FGF-b1, TGF- $\beta$ 1), по сравнению с контрольной группой.

Через 7–14 суток воспалительная инфильтрация в реактивной зоне менялась на макрофагально-фибробластическую. При этом фибробласты характеризовались как коллагенобласты I типа – клетки с умеренным синтезом коллагена.

Наряду с соединительноткаными клетками выявлялись признаки ранней активации и пролифера-

ция миогенных клеток предшественников (MyoD<sup>+</sup>), по-сравнению с контрольной группой. В дальнейшем миопрогениторные клетки дифференцировались в зрелые миоциты, формировали миотубы и миосимпластические структуры. В процессе замещения АГБ происходило образование мышечно-соединительнотканного регенерата с преобладанием органотипической васкуляризированной рыхлой соединительной ткани, доля которой со временем снижалась и замещалась мышечной (рис. 3). Известно, что макрофаги способствуют успешному приживлению миогенных клеток предшественников в раннем периоде заживления скелетной мускулатуры [3, 4, 5].

Через 30 суток в очаге трансплантации обнаруживался мышечно-соединительнотканый регенерат с преобладанием мышечной ткани. Параллельно ориентированные пучки мышечных волокон вращались в каналы предсуществующего губчатого трансплантата, гипертрофировались и постепенно вытесняли стромальные элементы на периферию мышечного пучка, который становился эндомизием и перимизием. Через 60–90 суток регенерат был представлен пучками мышечных волокон со всеми структурными элементами, включая нервно-мышечные синапсы (рис. 4).

В данном случае соединительная ткань выступает в качестве «источника индукционно-информативной тканевой регуляции», а мышечная ткань является регулируемой системой [6].

Таким образом, при использовании АГБ наблюдалось восстановление скелетной мышечной ткани на месте утраченной, в то время как в контрольной группе без применения биоматериала происходило формирование неполноценного соединительнотканно-жирового регенерата.

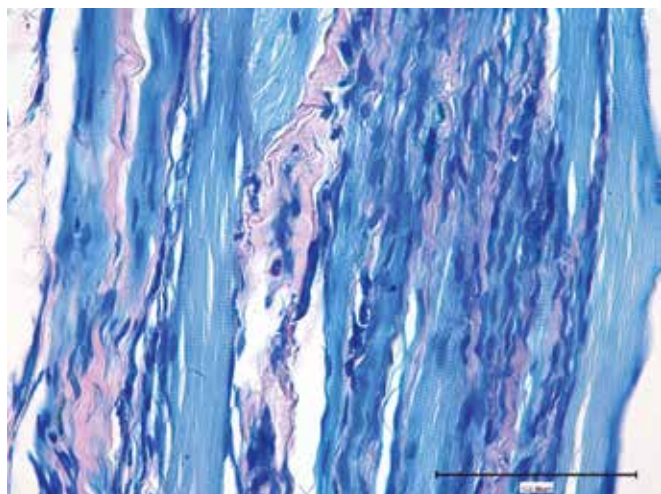
Биоматериалы «Аллоплант» изготавливаются из аллогенных кадаверных волокнистых соединительнотканых образований. В состав биоматериала

### Рисунок 3

**Соединительнотканно-мышечный регенерат через 14 суток после имплантации в скелетную мышцу крысы АГБ. Окраска по Нохт-Максимову**

Fig. 3

**Connective tissue-muscular regenerate 14 days after implantation of allogenic spongy biomaterial into the skeletal muscle of the rat. Coloring according to Nokht-Maximov**

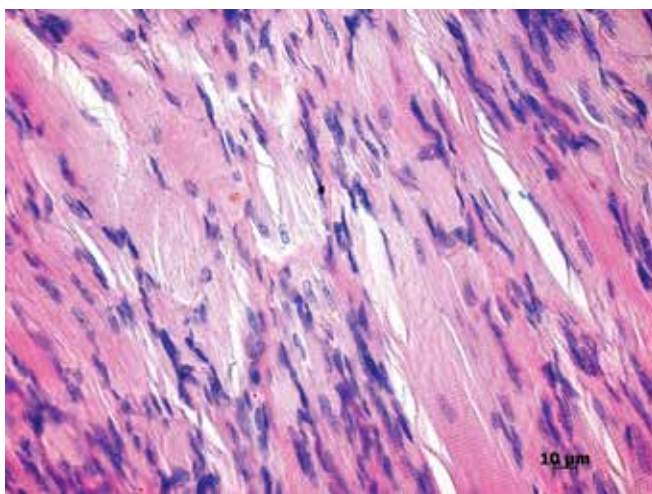


### Рисунок 4

**Новообразованная мышечная ткань в зоне трансплантации АГБ спустя 90 суток. Окраска гематоксилином и эозином**

Fig. 4

**Newly formed muscle tissue in the area of transplantation of allogenic spongy biomaterial after 90 days. Stained with hematoxylin and eosin**



входит коллаген и связанные с ним протеогликаны и гликозаминогликаны [7]. Известно, что экстрагируемые из биоматериала «Аллоплант» протеогликаны тормозят пролиферацию клеток, обладающих высокой митотической активностью, в том числе фибробластов [8]. Коллаген, вероятно, являясь средством заместительной терапии в поврежденной скелетной ткани, ингибирует фибробластическую активность по типу обратной связи и участвует в торможении пролиферативной и коллагенсинтетической функции фибробластов.

Немаловажное значение играет уникальная технология и модификация биоматериала в данном эксперименте. Баланс скорости биодеградации и неогистогенеза был синхронизирован за счет специальной обработки биоматериала. Его губчатая форма играла формообразующую роль, реконструировала соединительнотканый остов, выполняя функцию мышечного каркаса. АГБ позволяла компенсировать объемный дефект мышечного брюшка, тем самым регулировала силы натяжения культей мышцы, что также препятствовало фиброзированию.

### Выводы

Аллогенный губчатый биоматериал, используемый для пластики брюшка икроножной мышцы, в эксперименте полностью замещается органотипичным регенератом, состоящим из скелетной мышечной ткани, эндомизия и перимизия с развитой сетью кровеносных сосудов и отростками нервных клеток. Продукты биодеградации АГБ стимулируют миграцию M1 макрофагов, ангиогенез, хемотаксис миопрогениторных клеток и их дифференциацию в зрелый симпласт. Описанный способ восстановле-

ния скелетной мышечной ткани применим в хирургической практике.

Работа выполнена в рамках государственного задания: регистрационный номер НИОКР 115040870057 от 8.04.2015 г.

**Лебедева А.И.** – ORCID ID: 0000-0002-9170-2600  
**Муслимов С.А.** – ORCID ID: 0000-0002-9076-0251  
**Вагапова В.Ш.** – ORCID ID: 0000-0002-9349-2328  
**Щербаков Д.А.** – ORCID ID: 0000-0002-4334-3789

### ЛИТЕРАТУРА

1. Данилов Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы. – СПб: ВМедА имени С.М. Кирова, 2008. – 308 с.
2. Abraham D.J., Shiwen X., Black C.M., Sa S., Xu Y., Leask A. Tumor necrosis factor  $\alpha$  suppresses the induction of connective tissue growth factor by transforming growth factor- $\beta$  in normal and scleroderma fibroblasts // *J. Biol Chem.* – 2000. – Vol. 275, Is. 20. – P. 15220–15225.
3. Lesault P.F. Macrophages improve survival, proliferation and migration of engrafted myogenic precursor cell into MDX skeletal muscle / P.F. Lesault, M. Theret, M. Magnan et al // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 46698.
4. Segawa M., Fucada S., Yomamoto Y., et al. Suppression of macrophage functions impairs skeletal muscle regeneration with severe fibrosis // *Experimental cell research.* – 2008. – Vol. 314. – P. 3232–3244.
5. Stefater J.A. Metchnikoff, s policemen: macrophages in development, homeostasis and regeneration / J.A. Stefater, S. Ren, R.A. Lang, J.S. Duffield // *Trends Mol Med.* – 2011. – Vol. 17, № 12. – P. 743–752.
6. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984. – 232 с.
7. Хасанов Р.А. Инъекционная форма аллотрансплантатов серии «Аллоплант». Получение, анализ и биологическая активность: автореф. дисс. ...канд. фарм. наук. – Пермь, 1999. – 24 с.
8. Мулдашев Э.Р., Уимет Т.Дж., Курчатова Н.Н. с соавт. Влияние экстракта трансплантата для пластики века серии Alloplant на синтез ДНК в культуре клеток // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* – 1994. – № 1. – С. 75–79.



УДК 616.728.3

**В.Ш. ВАГАПОВА, Д.Ю. РЫБАЛКО, А.А. ГУМЕРОВ, Р.С. МИНИГАЗИМОВ, О.Х. БОРЗИЛОВА, В.Р. ИМАНОВА**  
Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа

## Регенерация синовиальной мембраны коленного сустава после частичной капсулэктомии в условиях аллопластики висцеральной плевры в эксперименте

### Контактная информация:

**Вагапова Василя Шарифьяновна** — доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой анатомии человека  
Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, тел.: +7 (8347) 272-58-81, e-mail: bgmuvvs@mail.ru

*Цель исследования* – экспериментальное обоснование возможности предупреждения спаек в полости сустава после капсулэктомии с помощью аллопластики капсулы висцеральной плевры.

*Материал и методы* – 54 беспородные собаки обоего пола. На 36 животных дефект капсулы, образовавшийся после капсулэктомии, замещался консервированной в спирте аллогенной висцеральной плевры. Контролем служили 18 животных, которым через латеральный парапателлярный разрез проводилось иссечение суставной капсулы.

*Результаты.* Эти эксперименты с частичным иссечением суставной капсулы коленного сустава у собак позволили установить компенсаторные возможности микроциркуляторного русла синовиальной мембраны в условиях уменьшения ее площади и проследить за ходом новообразования путей микроциркуляции в регенерирующей синовиальной мембране.

*Выводы.* Аллопластика дефекта суставной капсулы консервированной в 70° спирте висцеральной плевры в эксперименте показала возможность предупреждения внутрисуставных спаек после капсулэктомии и восстановления синовиальной мембраны, морфологические признаки которой свидетельствуют о ее функциональной полноценности для обеспечения транссиновиального обмена.

*Ключевые слова:* коленный сустав, синовиальная мембрана, капсулэктомия, синовэктомия, микроциркуляторное русло, аллопластика, висцеральная плевра.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-103-107

(Для цитирования: Вагапова В.Ш., Рыбалко Д.Ю., Гумеров А.А., Минигазимов Р.С., Борзилова О.Х., Иманова В.Р. Регенерация синовиальной мембраны коленного сустава после частичной капсулэктомии в условиях аллопластики висцеральной плевры в эксперименте. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 103–107)

**V.Sh. VAGAPOVA, D.Yu. RYBALKO, A.A. GUMEROV, R.S. MINIGAZIMOV, O.Kh. BORZILOVA, V.R. IMANOVA**  
Bashkir State Medical University, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

## Regeneration of the knee joint synovial membrane after partial capsulectomy under alloplasty by visceral pleura in the experiment

### Contact details:

**Vagapova V.Sh.** — D.Sc. (medicine), Professor, Head of the Department of Human Anatomy

Address: 3 Lenin St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450008, tel. +7 (8347) 272-58-81, e-mail: bgmuvvs@mail.ru



To experimentally confirm the possibility to prevent adhesions in the joint cavity after capsulectomy with alloplasty of the capsular by visceral pleura.

**Material and methods.** The study material was 54 mongrel dogs of both sexes. In 36 animals, the capsule defect, formed after capsulectomy was replaced for allogeneic visceral pleura preserved in alcohol. 18 animals, subjected to capsulectomy through the lateral parapatellar incision, made up the control group.

**Results.** The experiments with partial excision of the articular capsule of the knee joint in dogs made it possible to establish compensatory capabilities of synovial membrane microvasculature under conditions of its area decrease and to follow up the course of formation of new microcirculation pathways in regenerating synovial membrane.

**Conclusion.** Experimental alloplasty of the defect of articular capsule stored in 70° alcohol using visceral pleura showed the possibility to prevent intra-articular adhesions after capsulectomy and restore the synovial membrane, morphological signs of which indicate its functional adequacy to ensure trans-synovial metabolism.

**Key words:** knee joint, synovial membrane, capsulectomy, synovectomy, microvasculature, alloplasty, visceral pleura.

(For citation: Vagapova V.Sh., Rybalko D.Yu., Gumerov A.A., Minigazimov R.S., Borzilova O.Kh., Imanova V.R. Regeneration of the knee joint synovial membrane after partial capsulectomy under alloplasty by visceral pleura in the experiment. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 103–107)

Иссечение синовиальной мембраны или капсулы суставов является довольно частой операцией: при ревматоидном артрите или деформирующем артрозе, при опухолях, исходящих из суставной сумки или других элементов суставов [1–7]. Сообщения клиницистов свидетельствуют о том, что исход синов- и/или капсулэктомии бывает неоднозначным. Наряду с удовлетворительными результатами отмечается и ухудшение функции оперированного сустава с уменьшением его подвижности, причиной чего, по мнению авторов, является образование внутрисуставных спаек [8].

**Цель** исследования – экспериментально обосновать возможность предупреждения спаек в полости сустава после капсулэктомии способом аллопластики капсулы висцеральной плевры.

#### Материал и методы

Эксперименты проводились на 54 беспородных собаках обоего пола (в соответствии с инструкцией Приказа Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755) под гексеналовым наркозом с премедикацией 1% раствором промедола. Иссечение суставной капсулы (контроль) проводилось на 18 животных путем артротомии через латеральный парapatеллярный разрез. Суставная капсула иссекалась с латеральной стороны спереди от сухожилия длинного разгибателя пальцев на всем протяжении боковой стенки и латерального заворота надколенниковой сумки, в результате чего образовывался дефект капсулы размерами 1,0×1,5 см. Операция заканчивалась наложением швов на удерживатель надколенника, фасцию и кожу. В следующей серии опытов на 36 животных дефект капсулы, образовывавшийся после капсулэктомии, замещался консервированной в спирте аллогенной висцеральной плеврой, забор которой осуществлялся у контрольных животных.

Трансплантат фиксировался к краям оставшейся капсулы сустава «П»-образными узловыми швами. Операцию завершали послойным зашиванием удерживателя надколенника, фасции и кожи. Результаты этой серии экспериментов сравнивались с данными, полученными после иссечения суставной сумки. Как и после капсулэктомии, оперированные конечности собак иммобилизовались гипсово-лангетной повязкой в течение 10 дней. В обоих случаях животные забивались через 7, 15, 30 суток и 2, 3, 4,

5, 6 и 12 месяцев после операции электротокком под гексеналовым наркозом. Синовиальная мембрана коленного сустава животных фиксировалась в 12% нейтральном формалине на фосфатном буфере по R.Lilly (1969). Пленочные препараты импрегнировали нитратом серебра, а также окрашивались гематоксилин-эозином по Харту и анилиновым синим. Проводилась морфометрия и статистическая обработка цифровых данных.

#### Результаты

Восстановление дефекта капсулы после ее частичного иссечения происходит путем образования грануляционной ткани. При вскрытии сустава нередко выявляется срастание внутренней поверхности грануляционной ткани с синовиальной мембраной, покрывающей бедренную кость, или области крыловидных складок. Грануляционная ткань полностью заполняет дефект капсулы на 7 сутки опыта. Она состоит из густорасположенных тонких коллагеновых и аргирофильных волокон, направленных в основном вдоль дефекта. Между коллагеновыми и аргирофильными волокнами грануляционной ткани находится аморфное вещество и большое количество клеточных элементов, представленных главным образом фибробластами, гистиоцитами и лимфоцитами. Среди этих клеток встречаются эритроциты, расположенные поодиночке или группами.

На 15 сутки после капсулэктомии в поверхностных слоях грануляционной ткани тонкие коллагеновые волокна ориентируются в одном направлении – вдоль дефекта. Фибробласты в этих слоях принимают вытянутую форму и располагаются в направлении волокнистых элементов. Поверхностные клетки грануляционной ткани приобретают эпителиоидную форму и распределяются на ее поверхности в один слой. Клетки поверхностного слоя имеют овальное или округлое ядро. По структуре здесь выявляются две разновидности клеток: фибробластоподобные и макрофагальные. Поверхностных клеток больше у краев грануляционной ткани: они здесь располагаются в два слоя. В эти сроки регенерации обнаруживается тенденция к уплотнению новой капсулы: коллагеновые волокна утолщаются и становятся грубыми; местами, особенно вокруг сосудов, они располагаются циркулярно.

К концу 1 месяца экспериментальной капсулэктомии в расположении коллагеновых волокон вы-



являются два направления: одни волокна располагаются вдоль дефекта, другие, единичные, под углом 90° по отношению к первым. Прослеживаются волокна, расположенные и циркулярно, что свидетельствует о продолжающемся уплотнении молодой капсулы. Ближе к суставной полости коллагеновые волокна тоньше и располагаются рыхло; поверхностный слой пронизан кровеносными сосудами. Внутренняя поверхность капсулы – синовиальная мембрана покрыта 1–3 слоями уплощенных, округлой или овальной формы клеток, напоминающих синовиоциты. Начиная с 30 суток опыта, новую синовиальную мембрану можно отслаивать от подлежащей фиброзной мембраны.

В течение 2 и 3 месяцев новообразованная синовиальная мембрана имеет неравномерную толщину на протяжении: она более толстая у краев и постепенно истончается по направлению к центру. Там, где сосудов больше, синовиальные клетки образуют сплошной пласт и импрегнируются интенсивнее. В последующие сроки эксперимента происходит дальнейшее созревание синовиальной мембраны: более равномерным становится распределение клеток, постепенно утолщается волокнистый слой. Формирование синовиальной мембраны со зрелыми синовиоцитами и дифференцированным поверхностным и глубоким коллагеново-эластическими слоями осуществляется лишь на 4 месяце после иссечения капсулы. После частичной капсулэктомии регенерирующая на месте дефекта суставная капсула постепенно уплотняется и уменьшается в размерах, в результате чего полость сустава по сравнению с нормой значительно уменьшается. В 2 случаях из 18 наблюдалась полная облитерация латерального отдела суставной полости в результате образования внутрисуставных спаек.

Ни в одном случае после аллопластики дефекта капсулы сустава не наблюдали образование внутрисуставных спаек. На 3 сутки эксперимента снаружки от пересаженной висцеральной плеврой находится сгусток крови, содержащий в себе нити фибрина и значительное количество активных клеточных элементов. В составе последних, особенно на границе между плеврой и свернувшейся кровью, выявляются макрофаги. На 7 сутки опыта начинается фрагментация пересаженной плеврой, снаружки от которой формируется грануляционная ткань. На 15 сутки эксперимента происходит полное рассасывание аллотрансплантата. На поверхности и в толще грануляционной ткани выявляется немалое количество макрофагов. Покровный слой синовиальной мембраны уже через 2 месяца после операции имеет более равномерную толщину на всем протяжении регенерата и содержит морфологически более зрелые синовиоциты, чем после иссечения капсулы без пластики. Формирование волокнистых слоев синовиальной мембраны, равно как и фиброзной мембраны, осуществляется без уплотнения с сохранением первоначальных размеров капсулы. Гистологически это подтверждается отсутствием циркулярно расположенных коллагеновых волокон и меньшей толщиной поверхностного и глубокого коллагеново-эластических слоев, чем в случаях капсулэктомии без аллопластики.

Формирование кровеносного русла регенерата синовиальной мембраны в условиях частичной капсулэктомии начинается путем вставания сосудов со стороны прилегающей к ней оставшейся мембраны, где выявляется большое количество растущих кровеносных капилляров. Почки роста капилляров

направляются в сторону грануляционной ткани. На 7 сутки опыта в ней определяется большое количество тонкостенных, имеющих широкий просвет кровеносных сосудов. Через 15 суток после операции количество сосудов сначала больше на периферии грануляционной ткани, а затем постепенно увеличивается на всем ее протяжении. Большая часть сосудов локализуется ближе к внутренней поверхности будущей капсулы.

Спустя месяц после капсулэктомии обнаруживается неравномерное распределение сосудов и неодинаковая их дифференциация по плоскости препарата. Более густая сеть выявляется по краям новообразованной синовиальной мембраны, чем в ее центре. В периферических ее участках определяются первые признаки дифференциации отдельных звеньев кровеносного микроциркуляторного русла, в то время как в более центральных ее отделах продолжается новообразование сосудов путем почкования.

Проследивая ход новообразованных сосудов от стволых сосудов, находящихся в предсуществующей синовиальной мембране, удается определить афферентное и эфферентное звенья, которые на этой стадии регенерации отличаются друг от друга преимущественно по диаметру. Кроме этого, у афферентных сосудов стенки имеют большую толщину, чем у эфферентных. Местами в стенках приносящих сосудов снаружки от эндотелиоцитов обнаруживаются клетки, имеющие различное направление: продольное, косое или поперечное. От более крупных сосудов отходят тонкостенные капилляры, угол отхождения которых чаще прямой. В другие сосуды, лежащие рядом и имеющие больший просвет, впадают посткапилляры. В местах разветвления сосудов и отхождения их от более крупных мышечные элементы еще отсутствуют. Поэтому на этой стадии регенерации синовиальной мембраны по строению стенки трудно достоверно отличить прекапилляры от капилляров. Посткапилляры можно определить по месту расположения, хотя по диаметру и строению стенок они мало отличаются от капилляров.

В периферических отделах регенерирующей синовиальной мембраны через один месяц после капсулэктомии наблюдается, наряду с начальной дифференциацией отдельных звеньев путей гемомикроциркуляции, усложнение ангиоархитектоники, что осуществляется путем роста новых сосудов и соединения их с уже имеющимися. Цитоплазматические выросты эндотелиоцитов при этом образуются от стенок капилляров и от сосудов, соответствующих по диаметру и локализации венулам. На периферии новообразованной синовиальной мембраны между сосудами, находящимися рядом, формируются анастомозы. Наряду с дифференциацией различных звеньев кровеносных микрососудов, усложнения ангиоархитектоники и появления некоторых приспособлений для регуляции гемодинамики, на протяжении первых двух месяцев продолжается освоение сосудами центральных участков регенерирующей синовиальной мембраны. Это происходит путем вставания новых почек роста, берущих начало от периферических сосудов. Однако даже к концу 2 месяца в самом центре регенерирующей синовиальной мембраны кровеносных сосудов еще не содержится.

На 3 месяце эксперимента в периферических отделах синовиальной мембраны продолжается совершенствование путей гемомикроциркуляции.

В стенках артериол здесь увеличивается количество гладкомышечных клеток. Расстояние между ними составляет от 10 до 100 мкм. Скопление миоцитов обнаруживается и у мест разветвлений артериол. Формируются прекапилляры, содержащие у начала характерное для них сфинктерное устройство. Стенки посткапилляров и венул приобретает более густое расположение адвентициальных клеток. В артериоло-венулярных анастомозах типа полусунтов в эти сроки опыта можно различать артериальный, промежуточный и венозный сегменты. 3 месяц регенерации синовиальной мембраны суставной капсулы характеризуется также васкуляризацией ее на всем протяжении, что осуществляется благодаря вращению кровеносных капилляров в центральные зоны и формированию здесь сети из разнокалиберных капилляров. Параллельно с процессами морфологического совершенствования микроциркуляторного русла на периферии регенерирующей мембраны и вращении сосудов в ее центр, между этими участками происходят процессы начальной их дифференцировки. Последняя заключается в проявлении различий в диаметре и строении стенок. В составе стенок более широких магистральных сосудов увеличивается количество адвентициальных клеток, а у более узких появляются клетки, напоминающие гладкомышечные, имеющие различную ориентацию.

На 4 месяце регенерации синовиальной мембраны продолжают процессы совершенствования и дифференциации ранее возникших сосудов, при этом зона дифференциации сосудов смещается в самый центральный ее отдел. В эти сроки окончательно формируется покровный слой на всем протяжении синовиальной мембраны. Появляются синусоидные капилляры, располагающиеся непосредственно под синовиоцитами или в участках, где определяются локальные разрежения клеток покровного слоя. Наряду с отмеченными процессами продолжается также рост новых сосудов. Цитоплазматические выросты эндотелиоцитов выявляются во всех отделах регенерата, но их количество больше в его центральных отделах.

Продолжающееся утолщение регенерирующей синовиальной мембраны за счет покровного и волокнистых слоев, особенно глубокого коллагеново-эластического слоя, сопровождается упорядочением архитектоники глуболежащих сосудов. В синовиальной мембране удается обнаружить двухслойное расположение путей гемомикроциркуляции – в составе поверхностной и глубокой сетей. Глубокая сеть кровеносных сосудов состоит из артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул. Капилляры формируют в основном периваскулярную сеть и капиллярные петли. Каждая артериола сопровождается одной или двумя венулами. Поверхностная кровеносная сеть представлена также всеми пятью звеньями микроциркуляторного русла. Капилляры образуют здесь преимущественно капиллярные петли. В глубокой сосудистой сети выявляется изредка межвенулярные и артериоло-венулярные анастомозы. На 5 и 6 месяцах эксперимента усложнение и совершенствование микроциркуляторного русла происходят в основном в глубоком коллагеново-эластическом слое. Здесь продолжается новообразование капилляров, за счет чего формируются новые периваскулярные кровеносные капилляры. Растущие капилляры направляются в бессосудистые зоны. Около сосудов выявляются жировые клетки.

Через 12 месяцев после капсулэктомии восстановленная синовиальная мембрана содержит две сети кровеносных сосудов, залегающие в ее поверхностном и глубоком коллагеново-эластических слоях. Некоторые из поверхностных кровеносных капилляров имеют большой диаметр – до 20 мкм, они находятся непосредственно под синовиальными клетками. Количество кровеносных капилляров на 1 мм<sup>2</sup> новообразованной синовиальной мембраны меньше, чем в норме. Кровеносные капилляры в поверхностном коллагеново-эластическом слое формируют большее количество капиллярных петель. Некоторые петли имеют причудливую форму. Обнаруживаются здесь и капиллярные клубочки. В глубоком коллагеново-эластическом слое вдоль сосудистых пучков часто наблюдаются отдельные жировые клетки или их скопления.

Васкуляризация регенерирующей синовиальной мембраны коленного сустава после частичного иссечения капсулы с пластикой аллогенной висцеральной плевры осуществляется в плане, описанном выше, и завершается формированием поверхностной и глубокой кровеносных сетей. Однако при аллопластике дефекта капсулы висцеральной плевры уже через 30 суток вся регенерирующая синовиальная мембрана содержит кровеносные сосуды: в периферических ее отделах выявляются признаки дифференциации афферентных и эфферентных сосудов по диаметру и строению стенок, а в центральных участках – почки роста. В более ранние сроки, чем без пластики, появляются морфологически совершенные приспособления для регуляции гемодинамики. Так, на 3 месяце эксперимента выявляются межвенулярные анастомозы. Между артериолами и венулами обнаруживаются артериоло-венулярные анастомозы. В поверхностной кровеносной сети формируется широкие капилляры, лежащие непосредственно между синовиоцитами. В глубокой сосудистой сети каждая артериола сопровождается двумя венулами. Число кровеносных капилляров на 1 мм<sup>2</sup> в поверхностной сосудистой сети во все сроки эксперимента с аллопластикой больше, чем без таковой.

Сосудистая сеть поверхностного коллагеново-эластического слоя через 12 месяцев после аллопластики состоит в основном из капиллярно-посткапиллярной сети с ячейками прямоугольной формы, ориентированными по продольной оси конечности. Здесь же залегают мелкие артериолы, имеющие в стенках редко расположенные миоциты и сопровождающие их венулы. Некоторые капилляры, имеющие диаметр 20 мкм и больше, располагаются на глубине 10–12 мкм от свободной поверхности синовиальной мембраны. Из приспособительных механизмов, регулирующих гемодинамику, здесь выявляются сифонные и сфинктерные устройства, лакунарные расширения у места впадения посткапилляров и незначительная извилистость артериол и венул.

В пределах глубокого коллагеново-эластического слоя локализуются сосудистые пучки, состоящие из артериолы, двух венул и периваскулярных кровеносных капилляров. Однако даже по истечении 12 месяцев после операции здесь продолжается дальнейшее формирование стенок артериол и венул. Местами около них наблюдаются скопления большого количества адвентициальных клеток, в других же участках они распределяются вдоль сосудов равномерно, но около венул их всегда больше. В стенках большинства артериол миоциты



определяются весьма отчетливо, однако еще не все приносящие сосуды в мышечной оболочке имеют сплошной слой гладкомышечных клеток. У начальных отделов некоторых сосудов образуется мышечный сфинктер, благодаря чему в глубоком коллагеново-эластическом слое увеличивается количество прекапилляров. Вокруг капилляров наблюдается немало адвентициальных клеток, имеющих различную ориентацию по отношению к их продольной оси. Некоторые из них вступают в контакт с капиллярной стенкой, далее включаются в ее состав. В глубоком коллагеново-эластическом слое новообразованной капсулы обнаруживаются межартериоллярные, межвенулярные и артериоло-венулярные анастомозы. Последние представлены чаще «полушунтами».

Формирование лимфатических микрососудов в регенерированной синовиальной мембране нами наблюдалось лишь при аллопластике капсулы. Вростание лимфатических капилляров от прилегающих участков предсуществующей мембраны начинается на 2 месяце после операции. Цитоплазматические выросты эндотелиоцитов лимфатических капилляров, как правило, следуют ходу кровеносных сосудов и постепенно канализируются. В поверхностном слое вновь образованной синовиальной мембраны они формируют ячеистые сети; некоторые лимфатические капилляры располагаются непосредственно под синовиоцитами. В глубоком коллагеново-эластическом слое синовиальной мембраны по ходу кровеносных сосудов определяются периваскулярные лимфатические капилляры. Часто контуры их стенок неровные благодаря наличию боковых выпячиваний. Гемато-лимфатические взаимоотношения выявляются в виде близкого прилегания кровеносных и лимфатических капилляров и посткапилляров друг к другу и оплетания лимфатических капилляров и посткапилляров кровеносными капиллярами.

### Выводы

Таким образом, эксперименты с частичным иссечением суставной капсулы коленного сустава у собак при проведении пластики консервированной аллогенной висцеральной плевры позволили установить, что последняя в ранние сроки после операции (до 10 суток) изолирует грануляционную ткань от суставных поверхностей и тем самым предотвра-

щает образование внутрисуставных спаек. Аллотрансплантат полностью рассасывается на 15 сутки и поэтому не препятствует формированию естественных взаимоотношений между компонентами синовиальной среды. Рассасывание висцеральной плевры осуществляется при участии макрофагов. Мобилизация последних в зону новообразования суставной капсулы является благоприятным фактором для регенерации синовиальной мембраны, одна из разновидностей клеток которой (А-синовиоциты) по своему происхождению и функции имеет макрофагальную природу. Восстановление суставной капсулы в условиях аллопластики происходит без натяжения с сохранением первоначальных ее размеров.

**Вагапова В.Ш.** – ORCID ID: 0000-0002-9349-2328  
**Рыбалко Д.Ю.** – ORCID ID: 0000-0002-5033-1305  
**Гумеров А.А.** – ORCID ID: 0000-0001-6183-8286  
**Минигазимов Р.С.** – ORCID ID: 0000-0002-4699-8406  
**Борзилова О.Х.** – ORCID ID: 0000-0002-0566-4098  
**Иманова В.Р.** – ORCID ID: 0000-0001-9173-9094

### ЛИТЕРАТУРА

1. Коршунов В.Ф., Романов С.Ю., Лазарева В.В. Диагностика и лечение теносинновитов кисти и предплечья // Русский медицинский журнал. – 2016. – № 14. – С. 936–939.
2. Роскидайло А.А., Макаров С.А., Амирджанова В.Н. Отдаленные результаты синовэктомии и дебридмента локтевого сустава при ревматоидном артрите // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 16. – С. 65–69.
3. Липина М.М., Макаров М.А., Амирджанова В.Н. и др. Роль артроскопической синовэктомии коленного сустава при лечении больных ревматоидным артритом // Доктор.Ру. – 2012. – № 6 (74). – С. 38–44.
4. Мартынов А.А., Знаменская Л.Ф., Бутарева М.М. и др. Псориаз артрита: особенности клинического течения // Вестник дерматологии и венерологии. – 2011. – № 3. – С. 94–98.
5. Лендина И.Ю., Кириленко С.И., Доманцевич В.А. и др. Эффективность химической синовэктомии у пациентов с гемофилией // Здравоохранение. – 2010. – № 4. – С. 60–64.
6. Кавалерский Г.М., Гаркави А.В., Меньшикова И.В. и др. Артроскопическая синовэктомия при ревматоидном синовите коленного сустава // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 4. – С. 84–89.
7. Ozerdemoglu R.A., Aydinli U., Yorgancigil H. et al. The effects of early synovectomy in acute septic arthritis: an experimental study with staphylococcus aureus in the rabbit knee joint // Journal of Musculoskeletal Research. – 2002. – Vol. 6, № 3–4. – P. 171–180.
8. Барков А.В., Барков А.А. Способ капсулопластики при устранении стойких разгибательных контрактур коленного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 2. – С. 25–27.

УДК 616.66-001.6

**А.А. МАКОВСКИЙ<sup>1,2</sup>, Г.В. ФЕДУРУК<sup>2</sup>, А.П. СТЕПАНЧЕНКО<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова

<sup>2</sup>Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup>Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы

## Особенности мягкотканых повреждений при вывихе плеча у пациентов старшей возрастной группы

### Контактная информация:

**Маковский Алексей Андреевич** – аспирант кафедры общей и специализированной хирургии факультета фундаментальной медицины

**Адрес:** 119991, г. Москва, Ломоносовский пр.–т., д. 27, корп. 1, **тел.:** +7-926-397-94-99, **e-mail:** Makovskiya@yandex.ru

*Цель исследования* – оценка частоты повреждения вращательной манжеты во время вывиха плеча у пациентов разных возрастных групп.

*Материал и методы.* В исследование включены результаты наблюдения 101 пациента после вывиха плеча без признаков повреждения вращательной манжеты плеча до травмы. Все пациенты были разделены на 2 группы: старше и моложе 60 лет; всем больным после травмы выполняли рентгенографию и МРТ. Повреждения плечевого сустава оценивали при помощи МРТ.

*Результаты.* Риск полнослойного разрыва вращательной манжеты плеча у пациентов возрастной группы в 3,789 раза (95% ДИ 1,521–9,443) выше, чем у молодых пациентов, а риск повреждения вращательной манжеты плеча у пациентов возрастной группы в 11,153 раз (95% ДИ 4,047–30,734) выше, чем у молодых пациентов.

*Выводы.* Все пациенты, в особенности старше 60 лет, должны быть обследованы после вывиха при помощи МРТ для точной диагностики мягкотканых повреждений, влияющей на выбор тактики и метода лечения.

*Ключевые слова:* вывих плеча, плечевой сустав, вращательная манжета плеча, акромιο-плечевой индекс, МРТ.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-108-111

(Для цитирования: Маковский А.А., Федорук Г.В., Степанченко А.П. Особенности мягкотканых повреждений при вывихе плеча у пациентов старшей возрастной группы. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 108–111)

**A.A. MAKOVSKY<sup>1,2</sup>, G.V. FEDORUK<sup>2</sup>, A.P. STEPANCHENKO<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Municipal Clinical Hospital named after S.S. Yudin of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russian Federation

## Features of soft tissue injuries in elderly patients with shoulder dislocation

### Contact details:

**Makovsky A.A.** – post-graduate student of the Department of General and Specialized Surgery of the Faculty of Fundamental Medicine

**Address:** 27 Lomonosovskiy prospekt, building 1, Moscow, Russian Federation, 119991, **tel.:** +7-926-397-94-99, **e-mail:** Makovskiya@yandex.ru

*Objective.* To assess the frequency of rotator cuff injuries in patients of different age groups with shoulder dislocation.

*Material and methods.* The study included the results of the observation of 101 patients after shoulder dislocation without signs of damaging the rotator cuff before injury. All patients were divided into 2 groups: older and younger than 60 years; X-ray and MRI were performed to all patients after injury. Shoulder injuries were assessed by MRI.



**Results.** The risk of a full-thickness rupture of the rotator cuff in patients of the 2<sup>nd</sup> group (elderly patients) is 3.789 times (95% CI 1.521-9.443) higher than in younger patients, and the risk of damage to the rotator cuff in patients of the 2<sup>nd</sup> group is 11.153 times (95% CI 4.047-30.734) higher than in younger patients.

**Conclusion.** All patients, especially those over 60, should be examined after shoulder dislocation using MRI for accurate diagnosis of soft tissue lesions in order to choose the correct treatment tactics and method.

**Key words:** shoulder dislocation, shoulder joint, rotator cuff, acromion-shoulder index, MRI.

(For citation: Makovsky A.A., Fedoruk G.V., Stepanchenko A.P. Features of soft tissue injuries in elderly patients with shoulder dislocation. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 108–111)

Повреждение сухожилий вращательной манжеты является наиболее распространенной причиной дисфункции плечевого сустава [1].

На сопутствующие повреждения во время вывиха плеча исследователи уже давно обращают пристальное внимание [2–5]. Для визуализации состояния ротаторной манжеты в мире используется УЗИ, МРТ и МР-артрография [6]. Также состояние вращательной манжеты плеча можно косвенно определить при помощи стандартной рентгенографии [7–9]. К рентгенологическим признакам повреждения вращательной манжеты относятся: миграция головки плечевой кости вверх, V-признак, расстояние между головкой плечевой кости и акромионом (акромиоплечевой интервал), акромиоплечевой индекс [7, 10–12], крючковидный акромион, а так же разнообразные изменения большого бугорка плечевой кости и акромиально-ключичного сустава [11, 13–19].

Давно известно, что миграция головки плечевой кости вверх – это признак далеко зашедших стадий повреждения вращательной манжеты. Сила тракции дельтовидной мышцы, отсутствие сухожилий вращательной манжеты в субакромиальном пространстве – две основные причины появления данного феномена.

Повреждение вращательной манжеты плеча во время вывиха плеча встречается в промежутке от 35 до 86% случаев по данным различных исследований [20–22]. Такой разброс частоты повреждения вращательной манжеты связывают с тем, что дегенеративные изменения в сухожилиях вращательной манжеты плеча четко коррелируют с увеличением возраста пациентов [23–26]. Для данного повреждения важна именно ранняя диагностика, так как при стандартном протоколе лечения вывиха плеча проводится иммобилизация конечности до 4–6 недель, а этого срока вполне достаточно для формирования ретракции сухожилий и развития жировой дистрофии мышц вращательной манжеты, которые значительно ухудшают результаты лечения повреждения вращательной манжеты плеча. Залогом формирования грамотной тактики лечения и своевременного применения всех возможных методов лечения в полном объеме является ранняя диагностика данного повреждения.

**Целью** нашего исследования является оценка частоты повреждения вращательной манжеты во время вывиха плеча у пациентов разных возрастных групп.

### Материалы и методы

Для достижения цели в настоящем исследовании использованы данные клинического и инструментального исследования 101 (в возрасте от 18 до 89 лет, средний возраст 47,6 лет) пациента после первого эпизода переднего вывиха плеча (табл. 1).

После вправления плеча выполняли иммобилизацию плечевого сустава косыночной повязкой, бинтовой повязкой и гипсовой повязкой по типу Дезо, в зависимости от клинической ситуации, наличия переломов большого бугорка плечевой кости, возраста и коморбидности пациента. Всем пострадавшим выполняли контрольную рентгенографию плечевого сустава (две проекции: прямая и прямая с наружной ротацией плеча) и рекомендовали выполнить МРТ (сила магнитного поля не менее 1,5 Т) поврежденного плечевого сустава в течении первых 7 дней после вправления плеча.

При МРТ исследованиях оценивали положение головки относительно суставной впадины лопатки (то есть центрацию головки плечевой кости), состояние капсулы и суставной «губы», наличие сопутствующих переломов, состояние вращательной манжеты плеча. Также производили сопоставление результатов методов лучевой диагностики и клинического обследования.

В исследование не включали тех пациентов, у которых уже при сборе анамнеза были подозрения на повреждение вращательной манжеты плеча, и/или у которых на этапе рентгенологического обследования обнаруживали косвенные признаки повреждения вращательной манжеты плеча до травмы. К этим признакам относили наличие склероза медиальной части акромиального отростка лопатки, остеофитов и субхондральных кист акромиального отростка лопатки, зон остеолита в акромиальном отростке лопатки, сужения суставной щели акромиально-ключичного сочленения, дегенеративно-дистрофических изменений акромиально-ключичного сочленения, остеофитов и субхондральных кист в акромиальном конце ключицы, зон остеолита акромиального конца ключицы, склероза и субхондральных кист большого бугорка плечевой кости, зон остеолита большого бугорка плечевой кости, наличие признаков кальцификации в сухожилиях вращательной манжеты плеча, жирового перерождения вращательной манжеты плеча [11].

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы с использованием градации возрастов ВОЗ [27]; субъекты в возрасте до 60 лет были отнесены в группу молодых, в

**Таблица 1**  
**Демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах**  
**Table 1**  
**Demographic characteristic of patients in the studied groups**

	Количество наблюдений	Средний возраст (год)	Женщины	Мужчины
Группа пациентов моложе 60 лет	73	37,6±8,1	26 (35,6%)	47 (64,4%)
Группа пациентов старше 60 лет	28	73,6 ±6,2	12 (42,8%)	16 (57,2%)

возрасте 60 лет и старше – в группу возрастных пациентов. После сбора данных проводили статистическое сравнение этих групп по нескольким признакам: наличие перелома суставной впадины лопатки, перелома головки плечевой кости, перелома большого бугорка, наличие повреждения и разрыва вращательной манжеты плеча.

Статистическую обработку непараметрических значений проводили при помощи точного двустороннего критерия Фишера в программе «IBM SPSS Statistics v.23».

### Результаты

В группе молодых пациентов (73 человека), возраст которых варьировал от 18 лет до 59 лет (средний возраст 37,6±8,1 лет), соотношение мужчин и женщин составило 64,4 и 35,6% соответственно. В группе возрастных пациентов (28 человек), возраст которых варьировал от 60 лет до 89 лет (средний возраст 73,6±6,2 года), соотношение мужчин и женщин составило 57,2 и 42,8% соответственно.

В группе молодых пациентов полноточный разрыв вращательной манжеты плеча при помощи МРТ был обнаружен у 19 пациентов (26,0%), а в группе пациентов старше 60 лет – у 16 пострадавших (57,1%) (разница статистически значима,  $F=0,0049$ ,  $p<0,05$ ). Таким образом, риск полноточного разрыва вращательной манжеты плеча у пациентов возрастной группы в 3,789 раза (95% ДИ 1,521–9,443) выше, чем у молодых пациентов.

В группе молодых пациентов при МРТ исследовании признаки повреждения вращательной манжеты плеча были обнаружены в 24 наблюдениях (32,9%), а при исследовании в группе возрастных пациентов – у 22 субъектов (78,6%) (разница статистически значима  $F=0,004$ ,  $p<0,05$ ). Таким образом, риск повреждения вращательной манжеты плеча у пациентов возрастной группы в 11,153 раз (95% ДИ 4,047–30,734) выше, чем у молодых пациентов.

### Выводы

По результатам настоящего исследования установлено, что повреждение вращательной манжеты плеча встречается в 11,153 раз чаще (95% ДИ 4,047–30,734) у возрастных пациентов, чем у молодых (полученные результаты совпадают с данными мировой литературы, посвященной изучению этой проблемы [5, 22]). Такое увеличение частоты повреждения вращательной манжеты плеча, скорее всего, связано с протекающими дегенеративно-дистрофическими процессами в сухожилиях вращательной манжеты плеча. Эти результаты можно объяснить различным характером и механизмом

травмы. Травма у молодых пациентов возникает вследствие приложения более высокой энергии, чем у пожилых, а «молодые» мягкие ткани более упругие, прочные и достаточно стабильно удерживают головку плечевой кости относительно суставной впадины лопатки, что, в свою очередь, приводит к перелому передне-нижнего суставного края лопатки, который, возвышаясь относительно центра суставной впадины, образует барьер и является одним из основных пассивных стабилизаторов плечевого сустава. При анализе особенностей биомеханики представляется важным учитывать и то, что у молодых пациентов вывих происходит преимущественно при прямом механизме травмы, что объясняет большую частоту перелома края суставной впадины лопатки, как результат высокоэнергетического воздействия. У пациентов же старшей возрастной группы вывих плеча происходит преимущественно за счет непрямого механизма травмы, возникающего во время «рычагового» воздействия плечевой кости относительно суставной впадины лопатки. Сухожилия вращательной манжеты плеча представителей старшей возрастной группы, за счет происходящих дегенеративно-дистрофических процессов, не обладают достаточной упругостью, эластичностью и прочностью, что и приводит к их повреждению и разрыву в первую очередь, до возникновения костной травмы.

Так, М.М. Gomberawalla с коллегами [28] пришли к выводу, что при наличии постоянной боли через 2–3 недели после вывиха плеча следует обследовать пациента для выявления повреждения ВМП [28], причем, по мнению некоторых исследователей [3, 5], это обследование должно включать в себя МРТ плечевого сустава для оценки состояния вращательной манжеты плеча. Около 20% всех вывихов плеча встречаются у пациентов старше 60 лет [5], а повреждение вращательной манжеты плеча, по данным различных исследований, во время вывиха плеча у пациентов старше 40 лет встречается в 35–86% наблюдений [20], и такой разброс частоты повреждений вращательной манжеты плеча связывают с дегенеративно-дистрофическими изменениями в сухожилиях вращательной манжеты плеча, которые четко коррелируют с увеличением возраста пациентов [25].

Таким образом, если исходить из концепции возможности проведения активного хирургического лечения после вывиха плеча у пациентов старшей возрастной группы, направленного, в первую очередь, на восстановление полноценной анатомии и всех поврежденных структур плечевого сустава во время вывиха, то все пациенты, в особенности старше 60 лет, должны быть обследованы после



вывиха при помощи МРТ для точной диагностики мягкотканых повреждений, влияющих на выбор тактики и метода лечения.

**Маковский А.А.** – ORCID ID: 0000-0002-0794-2485  
**Федорук Г.В.** – ORCID ID: 0000-0002-2180-9218  
**Степанченко А.П.** – ORCID ID: 0000-0001-5655-2929

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Tashjian R.Z. Epidemiology, Natural History, and Indication for Treatment of Rotator Cuff Tears Rotator cuff Natural history Tendon healing Indications // *Clin. Sports Med.* – 2012. – Vol. 31, № 4. – P. 589–604.
2. Rowe C.R. Prognosis in dislocations of the shoulder // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1956. – Vol. 38-A, № 5. – P. 957–977.
3. Hovelius L., Eriksson K., Fredin H., Hagberg G., Hussenius A., Lind B., Thorling J., Weckstrom J. Recurrences after initial dislocation of the shoulder. Results of a prospective study of treatment // *J. Bone Jt. Surg Am.* – 1983. – Vol. 65, № 3. – P. 343–349.
4. Neviasser R.J., Neviasser T.J., Neviasser J.S. Concurrent rupture of the rotator cuff and anterior dislocation of the shoulder in the older patient // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 1988, Oct. – Vol. 70, № 9. – P. 1308–1311.
5. Gumina S., Postacchini F. Anterior dislocation of the shoulder in elderly patients // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1997. – Vol. 79, № 4. – P. 540–543.
6. Blanchard T.K., Bearcroft P.W., Constant C.R., Griffin D.R., Dixon A.K. Diagnostic and therapeutic impact of MRI and arthrography in the investigation of full-thickness rotator cuff tears // *Eur. Radiol.* – 1999. – Vol. 9, № 4. – P. 638–642.
7. Van de Sande M.A.J., Stoel B.C., Rozing P.M. Subacromial Space Measurement // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2006. – Vol. 451. – P. 73–79.
8. Keener J.D., Wei A.S., Kim H.M., Steger-May K., Yamaguchi K. Proximal humeral migration in shoulders with symptomatic and asymptomatic rotator cuff tears // *J. Bone Jt. Surg.* – 2009.
9. Lapner P.C., Su Y., Simon D., El-Fatori S., Lopez-Vidriero E. Does the upward migration index predict function and quality of life in arthroscopic rotator cuff repair? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2010.
10. Weiner D.S., Macnab I. Superior migration of the humeral head. A radiological aid in the diagnosis of tears of the rotator cuff // *J. Bone Joint Surg. Br.* – 1970. – Vol. 52, № 3. – P. 524–527.
11. Pearsall A.W., Bonsell S., Heitman R.J., Helms C.A., Osbahr D., Speer K.P. Radiographic findings associated with symptomatic rotator cuff tears // *J. Shoulder Elbow Surg.* – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 122–127.
12. Bernhardt G.A., Glehr M., Zacherl M., Wurnig C., Gruber G. Observer variability in the assessment of the acromiohumeral interval using anteroposterior shoulder radiographs // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* – 2013. – Vol. 23, № 2. – P. 185–190.
13. N. CS. Impingement lesions // *Clin Orthop.* – 1983. – Vol. 173. – P. 70–77.
14. Norwood L.A., Barrack R., Jacobson K.E. Clinical presentation of complete tears of the rotator cuff // *J. Bone Jt. Surg Am.* – 1989. – Vol. 71, № 4. – P. 499–505.
15. Ogat S., Uththoff H.K. Acromial Enthesopathy and Rotator Cuff Tear: A Radiologic and Histologic Postmortem Investigation of the Coracoacromial Arch. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1990. – Vol. 254. – P. 39–48.
16. Ozaki J., Fujimoto S., Nakagawa Y., Masuhara K., Tamai S. Tears of the rotator cuff of the shoulder associated with pathological changes in the acromion. A study in cadavera // *J. Bone Jt. Surg Am.* – 1988. – Vol. 70, № 8. – P. 1224–1230.
17. Petersson C.J., Gentz C.F. Ruptures of the Supraspinatus Tendon The Significance of Distally Pointing Acromioclavicular Osteophytes // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1983. – Vol. 174. – P. 143–148.
18. Tuite M.J., Toivonen D.A., Orwin J.F., Wright D.H. Acromial angle on radiographs of the shoulder: correlation with the impingement syndrome and rotator cuff tears // *AJR. Am. J. Roentgenol.* – 1995. – Vol. 165, № 3. – P. 609–613.
19. Hamada K., Fukuda H., Mikasa M., Kobayashi Y. Roentgenographic Findings in Massive Rotator Cuff Tears A Long-Term Observation // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 1990. – Vol. 254. – P. 92–96.
20. Pevny T., Hunter R.E., Freeman J.R. Primary traumatic anterior shoulder dislocation in patients 40 years of age and older // *Arthroscopy.* – 1998. – Vol. 14, № 3. – P. 289–94.
21. Stayner L.R., Cummings J., Andersen J. Shoulder dislocations in patients older than 40 years of age // *Orthopedic Clinics of North America.* – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 231–239.
22. Porcellini G., Paladini P., Campi F., Paganelli M. Shoulder instability and related rotator cuff tears: arthroscopic findings and treatment in patients aged 40 to 60 years // *Arthroscopy.* – 2006. – Vol. 22, № 3. – P. 270–276.
23. Toolanen G., Hildingsson C., Hedlund T., Knibestol M., Oberg L. Early complications after anterior dislocation of the shoulder in patients over 40 years. An ultrasonographic and electromyographic study // *Acta Orthop.Scand.* – 1993. – Vol. 64, № 5. – P. 549–552.
24. Yamamoto A., Takagishi K., Osawa T., Yanagawa T., Nakajima D., Shitara H., Kobayashi T. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population // *J. Shoulder Elb. Surg.* – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 116–120.
25. Yang G., Rothrauff B.B., Tuan R. S. Tendon and ligament regeneration and repair: Clinical relevance and developmental paradigm // *Birth Defects Res. Part C – Embryo Today Rev.* – 2013. – Vol. 99, № 3. – P. 203–222.
26. Sher J.S., Uribe J.W., Posada A., Murphy B.J., Zlatkin M.B. Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders // *J Bone Jt. Surg Am.* – 1995. – Vol. 77, № 1. – P. 10–15.
27. World Health Organization (WHO). – 2016. – [Online]. Available: [www.who.int](http://www.who.int)
28. Gomberawalla M.M., Sekiya J.K. Rotator cuff tear and glenohumeral instability: A systematic review in Clinical Orthopaedics and Related Research. – 2014. – Vol. 472, № 8. – P. 2448–2456.



## Эпителиально-соединительнотканые взаимоотношения в условиях репаративной регенерации

УДК 617.713

Л.А. МУСИНА, Р.Ф. ШАКИРОВ, В.У. ГАЛИМОВА, О.Р. ШАНГИНА, А.И. ЛЕБЕДЕВА, Р.З. КАДЫРОВ  
Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа

### Биоматериал «Аллоплант» как ингибитор рубцевания поврежденной роговицы (иммуногистохимическое исследование)

**Контактная информация:**

**Мусина Ляля Ахияровна** – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела морфологии

**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, тел.: +7 (347) 293–42–35, e-mail: morphoplant@mail.ru

*Гистологическими, иммуногистохимическими, морфометрическими и статистическими методами были исследованы энуклеированные глазные яблоки экспериментальных кроликов после химического ожога щелочью (2,5% р-р гидроксида натрия) и перилимбального введения биоматериала «Аллоплант» (диспергированная форма аллогенного биоматериала «Стимулятор регенерации»).*

**Цель исследования** – определение цитокинового профиля в процессе регенерации поврежденной роговицы после перилимбального введения аллогенного биоматериала. Исследования роговицы и лимбальной зоны глаза экспериментальных животных проводили на 7, 14, 30, 90 и 180 сутки после операции.

**Результаты.** Установлено, что после перилимбального введения биоматериала «Аллоплант» в поврежденной роговице экспериментальных кроликов в сравнении с контрольной группой (без лечения) отмечается усиление пролиферативной активности эпителиальных клеток роговицы, привлечение большого количества фагоцитарных макрофагов (CD68+ клетки) и низкий уровень экспрессии цитокина трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1 (фактор фиброза). Совокупность указанных факторов приводит к быстрой эпителизации, ускоренной утилизации клеточного и тканевого детрита и ингибированию процесса грубого рубцевания восстанавливаемых тканей роговицы глаза.

**Ключевые слова:** биоматериал «Аллоплант», перилимбальное введение, регенерация роговицы, трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1, ингибитор рубца.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-112-116

(Для цитирования: Мусина Л.А., Шакиров Р.Ф., Галимова В.У., Шангина О.Р., Лебедева А.И., Кадыров Р.З. Биоматериал «Аллоплант» как ингибитор рубцевания поврежденной роговицы (иммуногистохимическое исследование). Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 112–116)

**L.A. MUSINA, R.F. SHAKIROV, V.U. GALIMOVA, O.R. SHANGINA, A.I. LEBEDEVA, R.Z. KADIROV**

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

### «Alloplant» biomaterial as the inhibitor of scarring the damaged cornea (immunohistochemical study)

**Contact details:**

**Musina L.A.** – D.Sc. (biology), Leading Researcher at the Morphology Department

**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, tel.: +7 (347) 293–42–35, e-mail: morphoplant@mail.ru

*The relevance of the research is stipulated by the dominant role of cytokines in the regulation of tissue regeneration processes in damages. Cytokines trigger the processes of tissue epithelization and granulation having a significant impact on scar formation.*



**Purpose.** To determine the cytokine profile during the regeneration process in the damaged cornea after circumlimbal insertion of the allogenic biomaterial.

**Material and methods.** Histological, immunohistochemical, morphometric and statistic methods were used to study the enucleated eyeballs of experimental rabbits after chemical burn by alkali (2.5% solution of sodium hydroxide) followed by a circumlimbal insertion of «Alloplant» biomaterial (dispersed form of allogenic biomaterial «Stimulator of regeneration»). The studies of the cornea and the eye limbal zone of the experimental animals were carried out on the 7th, 14th, 30th, 90th and 180th days after the operation.

**Results.** It was established that after the perilimbal insertion of the Alloplant biomaterial into the damaged cornea of the experimental rabbits compared with the control group (with no treatment) the proliferative activity of the corneal epithelial cells increased, large amounts of phagocytic macrophages (CD68+cells) were involved, and the low level of cytokine expression was detected that transforms the growth factor TGF- $\beta$ 1 (fibrosis factor). These factors leads to the fast epithelization, accelerated utilization of the cell and tissue detritus, and inhibition of the gross scarring process of the restoring corneal tissues.

**Conclusion.** Circumlimbal insertion of «Alloplant» biomaterial into the damaged cornea serves as a regeneration stimulator and an inhibitor of tissue scarring.

**Key words:** «Alloplant» biomaterial, circumlimbal insertion, corneal regeneration, TGF- $\beta$ 1 transforming growth factor, scarring inhibitor.

(For citation: Musina L.A., Shakirov R.F., Galimova V.U., Shangina O.R., Lebedeva A.I., Kadirov R.Z. «Alloplant» biomaterial as the inhibitor of scarring the damaged cornea (immunohistochemical study). Practicalmedicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 112–116)

В практике ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России» довольно широко применяется трансплантационная технология в виде перилимбального введения диспергированного аллогенного биоматериала «Стимулятор регенерации» (производится в ФГБУ ВЦГПХ МЗ России под маркой «Аллоплант»). Предложенный безопасный малоинвазивный метод лечения при различных стадиях кератоконуса, ожогах и дистрофических заболеваниях роговицы благотворно влияет на процесс регенерации роговицы, предотвращая ее грубое рубцевание [1, 2, 3]. В многочисленных исследованиях установлено, что в процессах регенерации поврежденных тканей основную роль играют цитокины. Они выделяются клетками и являются гормоноподобными белками и пептидами. Цитокины запускают процессы эпителизации и грануляции тканей, оказывая большое влияние на формирование рубца [4].

**Цель исследования** – определение цитокинового профиля в процессе регенерации поврежденной роговицы после перилимбального введения аллогенного биоматериала.

#### Материал и методы

В качестве одного из вариантов поражения роговицы применяли экспериментальную модель щелочного ожога роговицы у кроликов – метод [Obenberger]. [5]. На роговицу животных накладывали диск фильтровальной бумаги, смоченной 2,5% раствором гидроксида натрия (экспозиция 5 с) под местной анестезией (0,4% инокаином). В опытной группе животных (15 кроликов) через 24 ч после ожога делали перилимбальное обкалывание мелко диспергированным биоматериалом «Аллоплант» «Стимулятор регенерации» (в разведении 50 мг биоматериала на 5 мл физиологического р-ра). Контрольную группу составили 6 кроликов с ожогами роговицы, но без введения аллогенного биоматериала. Глазные яблоки кроликов энуклеировали на 4, 7, 14, 30, 90 и 180 сутки

после проведенной операции и фиксировали в 10% забуференном формалине по Лилли. Вырезали роговицу вместе с прилежащей склерой, заливали в парафин. Эксперименты проводили в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к Приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г., приказ Минвуза от 13.11.1984 г. № 724), «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18.03.1986 г. и Федерального закона РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 1.01.1997 г. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином по методам Ван-Гизона и Маллори. Иммуногистохимические исследования проводили с помощью иммуногистостейнера Leica Microsystems Bond™ (Германия) с использованием поликлональных антител к TGF- $\beta$ 1 – трансформирующему фактору роста (фактор фиброза), к PCNA – ядерному белку пролиферирующих клеток, к CD68 (маркер фагоцитарных макрофагов), к Thy-1 – маркеру стволовых мезенхимальных клеток костномозгового происхождения (Santa Cruz Biotechnology, США). Для демаскировки использовали непрямую стрептавидин-биотиновую систему детекции Leica BOND (Novocastra™, Германия). Оценку специфичности реакции проводили при окрашивании срезов без первичных антител. Для подсчета меченых клеток и фотографирования использовали микроскоп Leica 108MD со встроенной камерой (Leica, Германия). Клетки, экспрессирующие TGF- $\beta$ 1, считали в поле зрения микроскопа ( $n=20$  на каждый срок) при увеличении X400. Оценку достоверности и характера их изменений проводили методами непараметрической статистики. Общую оценку динамики изменения количества клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$ 1, осуществляли методом рангового дисперсионного анализа по Краскелу-Уоллесу, а внутри- и межгрупповые сравнения по срокам наблюдений ранговым критерием Манна-Уитни [6, 7].

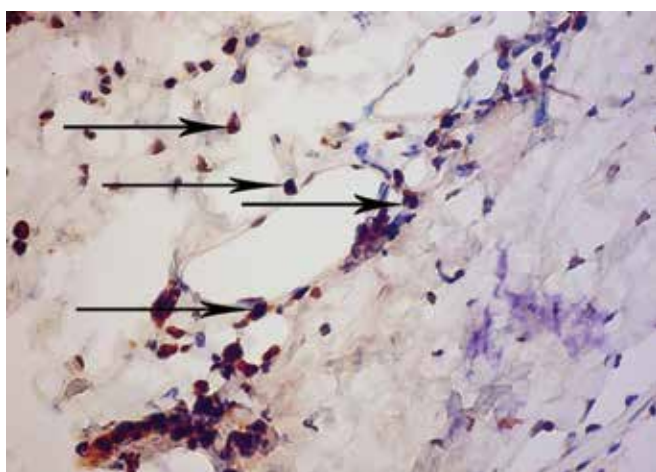
### Результаты

В опытной группе экспериментальных животных перилимбальное введение диспергированного аллогенного биоматериала уже на 4 сутки вызывало приток к частицам биоматериала и в ткани из лимбальных сосудов большого количества крупных макрофагов, которые иммуногистохимически метились как фагоцитарные CD68+ клетки (окрашивание цитоплазмы в желто-коричневый цвет) (рис. 1). Интенсивность проявления воспалительных процессов в зоне ожога у кроликов опытной группы была гораздо слабее, чем в контрольной группе. Соответственно темпы эпителизации раны и восстановления стромальной пластинки роговицы под эпителием в сравнении с контрольной группой ускорялись. Исследования показали, что на 4-7 сутки эксперимента ядерный белок пролиферирующих клеток PCNA в виде интенсивного коричневого окрашивания ядер определяется в базальных клетках эпителия, покрывающего область лимба, а также в клетках растущего на рану эпителиального слоя (рис. 2). При одновременном использовании поликлональных антител на выявление в клетках белка Thy-1 (маркера стволовых мезенхимальных клеток костномозгового происхождения, являющихся предшественниками фибробластов) белок экспрессировался в виде розового окрашивания в цитоплазме и клеточной мембране крупных фибробластоподобных клеток, которые в умеренном количестве выявлялись вокруг лимбальных сосудов.

Через 7 суток по периферии поврежденной зоны роговицы определялся наплывающий на рану однорядный или двурядный уплощенный эпителий,

**Рисунок 1**  
Выход CD68+ фагоцитарных макрофагов (↑) из сосудов лимба (СЛ) на 7 сутки после перилимбального введения биоматериала «Аллоплант» у кролика опытной группы со щелочным ожогом роговицы. Иммуногистохимическая реакция. Докраска гематоксилином. Увел. 400

**Fig. 1**  
Coming of CD68+ phagocytal macrophages (↑) out of the limbic vessels (LV) on the 7th day after circumlimbal injection of the Alloplant biomaterial in a rabbit of experimental group with alkaline burn of cornea. immunohistochemical reaction. Counterstaining with hematoxylin. Magnified 400.

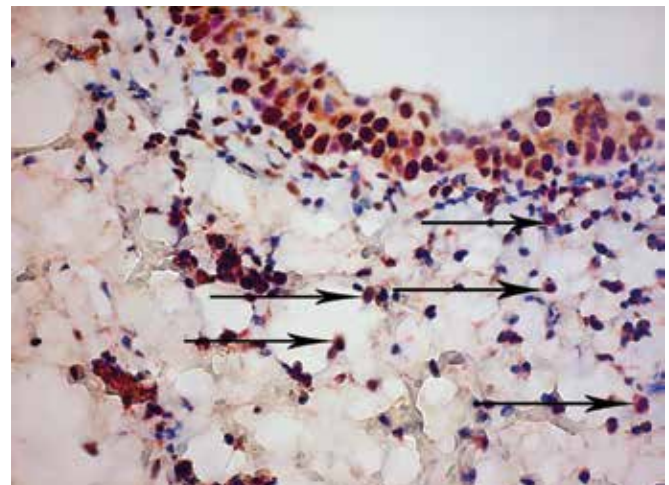


PCNA+ клетки которого активно пролиферировали со стороны лимба. В поверхностных слоях стромы роговицы под регенерирующим эпителиальным слоем в центр раневой зоны мигрировали крупные макрофаги, крупные юные и более мелкие зрелые фибробластические клетки с округлыми ядрами и светлой цитоплазмой веретеновидной формы. Описанные процессы к 30 суткам эксперимента приводили почти к полному восстановлению роговицы в пораженной зоне. Через 3 месяца определялся ровный по толщине многослойный неороговевающий эпителий, состоящий из 5-6 слоев клеток. Многочисленные пучки коллагеновых волокон, образующих роговичные пластины, составляли строму роговицы. На 180 сутки роговица глаза опытных кроликов имела нормальную структуру.

У кроликов контрольной группы вследствие ослабления пролиферативной активности эпителиальных клеток со стороны уцелевших тканей (белок PCNA экспрессировали единичные клетки) процесс эпителизации роговицы по срокам затягивался. Сохраняющаяся в зоне лимба выраженная воспалительная реакция в виде обширных периваскулярных клеточных инфильтратов и низкая пролиферативная активность эпителиальных клеток роговицы со стороны здоровых тканей к 90 суткам приводила к формированию неравномерного слоя переднего эпителия и к грубому руб-

**Рисунок 2**  
Пролиферирующие клетки эпителия с коричневыми ядрами, экспрессирующими белок PCNA, и стволовые мезенхимальные клетки, экспрессирующие белок Thy-1(↑), в зоне лимба на 7 сутки после перилимбального введения биоматериала «Аллоплант» у кролика опытной группы со щелочным ожогом роговицы. Двойная иммуногистохимическая реакция. Докраска гематоксилином. Увел. 400

**Fig. 2**  
Proliferating epithelium cells with brown nuclei expressing protein PCNA and stem mesenchymal cells expressing protein Thy-1(↑), in the limbic zone on the 7th day after circumlimbal injection of the Alloplant biomaterial in a rabbit of experimental group with alkaline burn of cornea. Double immunohistochemical reaction. Counterstaining with hematoxylin. Magnified 400



цеванию стромы роговицы в пораженном очаге. Известно, что бурная воспалительная реакция при тяжелых повреждениях роговицы приводит к миграции в эту зону многочисленных «зрелых» соединительнотканых клеток из склеры, эписклеры, других источников и к формированию плотного, грубого рубца [8]. Причем фибропластическая трансформация в строме роговицы не может достигнуть максимума до тех пор, пока эпителий не покрывает рану [9].

Иммуногистохимические исследования по выявлению в тканях трансформирующего фактора роста TGF-b1 выявили, что интенсивная экспрессия цитокина клетками почти во все сроки эксперимента определяется в контрольной группе. После перилимбального введения биоматериала у кроликов опытной группы TGF-b1 экспрессировался значительно меньшим количеством клеток. Так как цитокин TGF-b1 считается основным фактором фиброза, при регенерации тканей мы провели подробный дисперсионный анализ количественных показателей экспрессии данного белка. Анализ показал, что последовательные изменения количества клеток, экспрессирующих TGF-b1, статистически значимо зависели от времени, прошедшего после ожога роговицы ( $\chi^2=114$ ,  $p<<0,0001$  и  $\chi^2=100$ ,  $p<<0,0001$  в контрольной и экспериментальной группе соответственно). Интенсивность этих изменений в обеих группах существенно различается лишь в течение первого месяца после осуществления ожога (рис. 3). Как хорошо видно на диаграмме, на четвертый день после ожога ро-

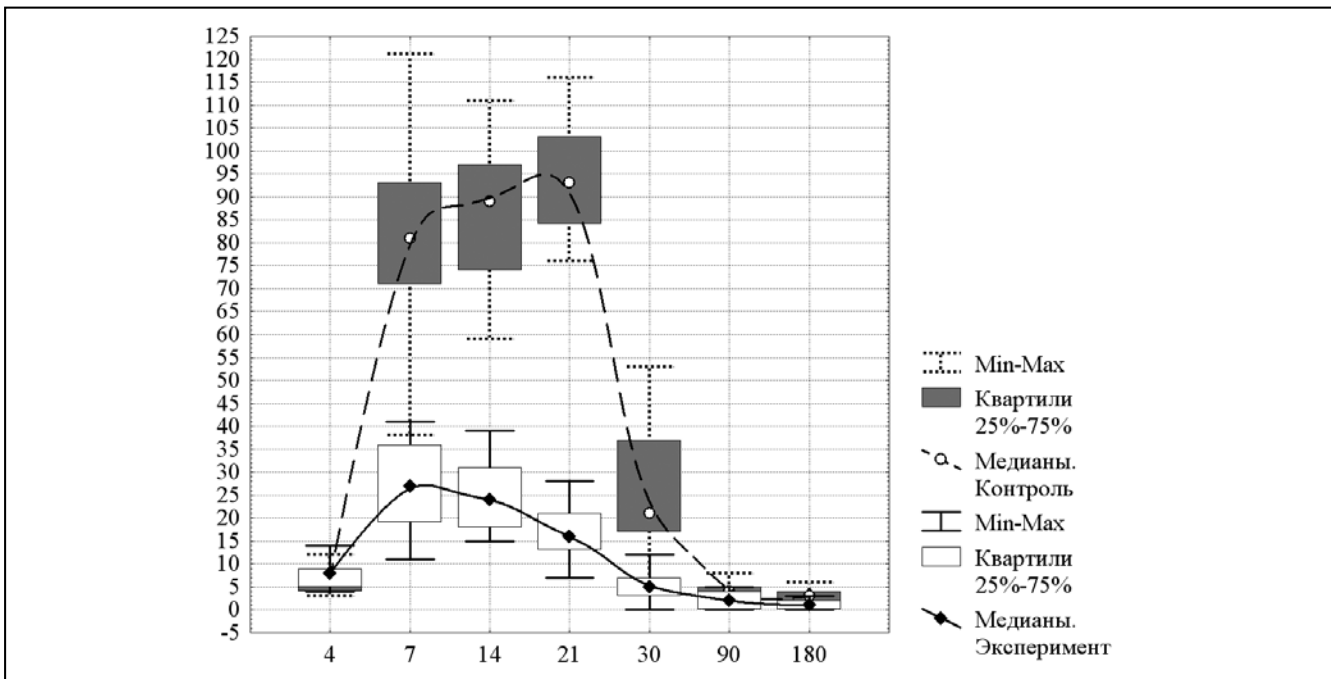
говицы количество клеток, экспрессирующих TGF-b1, в контрольной и экспериментальной группе варьирует в пределах от 3 до 12 (медиана 7) и от 4 до 14 (медиана 8) соответственно и значимо не различается ( $p>0,31$ ). На 7 день количество таких клеток в обеих группах значимо возрастает, но в контрольной группе этот рост многократно интенсивнее. В контрольной группе к этому сроку медиана распределения числа клеток, экспрессирующих TGF-b1, возрастает почти на порядок (с 7 до 81), а границы их вариации составляют уже от 38 до 111. В опытной группе медиана распределения таких клеток лишь примерно утраивается (с 8 до 27), причем максимальное их число не превышает 41. В последующие сроки в контрольной группе число клеток, экспрессирующих TGF-b1, медленно, но последовательно возрастает, и к 21 дню медиана распределения достигает 93 при размахе вариации от 76 до 116, что значимо ( $p<0,0003$ ) выше, чем на 7 день. В опытной группе в те же сроки численность клеток, экспрессирующих TGF-b1, напротив, последовательно снижается, и к 21 дню медиана их распределения составляет 16 при размахе вариации от 7 до 27, что значимо ( $p<0,02$ ) меньше, чем на 7 день. К месяцу после осуществления ожога численность таких клеток в обеих группах опять значимо ( $p<0,0001$ ) снижается, но в контрольной группе это снижение многократно больше (медиана 21 при размахе вариации от 6 до 53), что значительно и значимо ( $p<0,0001$ ) больше, чем к тому же сроку в экспериментальной группе (медиана 5 при размахе вариации от 0 до 12).

**Рисунок 3**

**Диаграмма, демонстрирующая динамику количества клеток, экспрессирующих TGF-b1, в роговице кроликов после ожога гидроксидом натрия и перилимбального введения аллогенного биоматериала в контрольной и экспериментальной группе. По оси абсцисс – сроки наблюдения (дни после ожога). По оси ординат – количество клеток, экспрессирующих TGF-b1**

**Fig. 3**

**Diagram showing the dynamics of the number of cells expressing TGF-b1 in the cornea of rabbits after burn with sodium hydroxide and circumlimbal injection of the Alloplant biomaterial in the control and experimental groups. X-axis- days of observation (after bur). Y-axis - number of cells expressing TGF-b1**



На 90 и 180 сутки после ожога численность клеток, экспрессирующих TGF- $\beta$ 1, в обеих группах незначительно, но на 90 день еще статистически значимо ( $p < 0,006$ ) снижается до уровня, который значимо ( $p < 0,002$  и  $p < 0,0001$  в контрольной и экспериментальной группе соответственно) ниже, чем даже в самом начале наблюдений (на 4 день): медиана 4 при размахе вариации от 0 до 8 клеток в контрольной группе и медиана 2 при размахе вариации от 0 до 5 в опытной группе. К 180 суткам после ожога численность таких клеток в обеих группах сохраняется практически на том же уровне: медиана 3 при размахе вариации от 0 до 7 клеток в контрольной группе и медиана 1 при размахе вариации от 0 до 3 в опытной группе. Это некоторое повторное снижение оказалось статистически незначимым ( $p > 0,05$ ). При этом в опытной группе и на 90, и на 180 дни этот минимальный уровень остается значимо ( $p < 0,04$  и  $p < 0,02$  соответственно) столь же минимального уровня в контрольной группе.

Как известно, трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1 – один из основных противовоспалительных цитокинов, стимулирующий пролиферацию фибробластических клеток и синтез ими коллагена [4]. Обычно избыток TGF- $\beta$ 1 в очаге воспаления приводит восстановительные процессы к рубцеванию сформировавшегося регенерата [10, 11]. При продолжительном пребывании в воспалительном очаге цитокин, являясь промотором фиброгенеза, также содействует иммунодепрессии макрофагов путем дезактивации их фагоцитарной функции, что тормозит в свою очередь утилизацию клеточного и тканевого воспалительного детрита [12]. Использование аллогенного биоматериала позволяет привлечь в пораженный участок роговицы макрофагальные клетки, очищающие рану. Макрофаги, являясь основными «дирижерами» в клеточных взаимодействиях при воспалении и регенерации, позволяют снизить уровень экспрессии клетками TGF- $\beta$ 1, что, в свою очередь, способствует эффективному предупреждению рубцово-фиброзных изменений тканей в зоне репарации роговицы [10, 13].

Таким образом, перилимбально введенный аллогенный биоматериал при патологии роговицы вызывает усиление пролиферативной активности эпителиальных клеток роговицы, привлечение фагоцитарных макрофагов (CD68+ клетки) и низкий уровень экспрессии цитокина трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$ 1 (фактор фиброза). Совокупность указанных факторов приводит к быстрой

эпителизации, ускоренной утилизации клеточного и тканевого детрита и ингибированию процесса грубого рубцевания при восстановлении тканей роговицы глаза, поэтому биоматериал «Аллоплант» можно рассматривать как ингибитор рубцевания поврежденной роговицы.

**Мусина Л.А.** – ORCID ID: 0000-0003-1237-9284  
**Шакиров Р.Ф.** – ORCID ID: 0000-0002-6751-7800  
**Галимова В.У.** – ORCID ID: 0000-0002-1610-108X  
**Шангина О.Р.** – ORCID ID: 0000 0002 0343 1792  
**Лебедева А.И.** – ORCID ID: 0000 0002 9170 2600  
**Кадыров Р.З.** – ORCID ID: 0000-0002-6353-9084

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Галимова В.У., Шакиров Р.Ф. Опыт лечения кератоконуса с использованием трансплантационной технологии «Аллоплант» // Катарактальная и рефракционная хирургия: научно-практический журнал. – 2012. – Т. 12, № 1. – С. 27–30.
2. Галимова В.У., Шакиров Р.Ф., Гареев Е.М. Результаты лечения больных кератоконусом диспергированным в различной степени биоматериалом «Аллоплант» // Офтальмологические ведомости. – 2013. – Т. 7, № 1. – С. 26–28.
3. Мусина Л.А., Шакиров Р.Ф., Кадыров Р.З., Шангина О.Р. Экспериментально-морфологическое исследование влияния диспергированного аллогенного биоматериала на регенерацию роговицы // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16, № 4. – С. 133–139.
4. Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза // Биомедицина. – 2013. – № 4. – С. 114–123.
5. Oberberger J. Paper strips and rings as simple tools for standartization of experimental eye injuries // Ophthalmol. Res. – 1975. – Vol. 7. – P. 363–366.
6. Холлендер М., Вульф Д. Непараметрические методы статистики. – М.: Финансы и статистика, 1983. – 518 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
8. Багров С.Н. Источники регенерации роговой оболочки глаза // Офтальмол. журн. – 1980. – № 1. – С. 231–233.
9. Гундорова Р.А., Хорошилова-Маслова И.П., Ченцова Е.В., Илатовская Л.В., Ямскова В.П., Романова И.Ю. Применение адгелона в лечении проникающих ранений роговицы в эксперименте // Вест. офтальмол. – 1997. – Т. 113, № 2. – С. 12–16.
10. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. – Уфа.: Башкортостан, 2000. – 168 с.
11. Rodemann H.P., Binder A., Burger A., Guven N., Loffler H., Bamberg M. The underlying cellular mechanism of fibrosis // Kidney Int Suppl. – 1996. – Vol. 54. – P. 32–36.
12. Зубова С.Г., Данилов А.О., Окулов В.Б. с соавт. Синтез и экспрессия трансформирующего фактора роста-бета активированными макрофагами // Вопросы онкологии. – 1996. – Т. 42, № 5. – С. 80–85.
13. Muldashev E.R., Muslimov S.A., Musina L.A., Nigmatullin R.T., Lebedeva A.I., Shangina O.R., Khasanov R.A. The role of macrophages in the tissues regeneration stimulated by the biomaterials // Cell Tissue Bank. – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 99–107.



УДК 616.53-002.33

**И.З. ГАТИАТУЛЛИН, Н.Н. ШЕВЛЮК, А.А. ТРЕТЬЯКОВ, С.Б. ФАДЕЕВ**  
Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ

## Морфофункциональная характеристика репаративного гистогенеза при лечении гнойных ран кожи

### Контактная информация:

Гатиатуллин Ильдар Зуфарович — аспирант кафедры хирургии

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6, тел.: +7-912-345-34-45, e-mail: big-giz@yandex.ru

*В работе показаны результаты применения композитного материала «ЛитАр» (на основе гидроксиапатитколлагенового комплекса) для лечения обширных гнойных ран мягких тканей. При гистологическом исследовании выявлено, что с использованием композита для пластики кожного дефекта обширной гнойной раны активировалась пролиферация и цитодифференцировка клеточных элементов соединительной ткани, эпителия и ангиогенез, что обеспечивало оптимальное заживление раны.*

**Ключевые слова:** гнойная рана, регенерация, соединительная ткань, композит.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-117-119

(Для цитирования: Гатиатуллин И.З., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б. Морфофункциональная характеристика репаративного гистогенеза при лечении гнойных ран кожи. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 117–119)

**I.Z. GATIATULLIN, N.N. SHEVLYUK, A.A. TRETYAKOV, S.B. FADEEV**  
Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Morphofunctional characteristics of reparative histogenesis in the treatment of purulent skin wounds

### Contact details:

Gatiatullin I.Z. — postgraduate student of the Department of Surgery

Address: 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000., tel.: +7-912-345-34-45, e-mail: big-giz@yandex.ru

*The work presents the results obtained using the composite material «LitAr» (based on the hydroxapatite-collagen complex) for the treatment of extensive purulent wounds of soft tissues. Histological examination revealed that when using the composite for plastics of the skin defect of an extensive purulent wound, proliferation and cytodifferentiation of cellular elements of the connective tissue, epithelium and angiogenesis were activated, which ensured optimal wound healing.*

**Key words:** purulent wound, regeneration, connective tissue, composite.

(For citation: Gatiatullin I.Z., Shevlyuk N.N., Tretyakov A.A., Fadeev S.B. Morphofunctional characteristics of reparative histogenesis in the treatment of purulent skin wounds. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 117–119)

Используемые методы и средства в лечении обширных гнойных ран не всегда обеспечивают желаемый результат [1]. В связи с этим важен поиск новых способов и средств местного лечения, обеспечивающих антимикробный, противовоспалительный и репаративный эффект [2, 3]. Одним

из путей решения этой проблемы является использование для местного лечения инфицированных ран гидроксиапатитколлагенового композита «ЛитАр» [1]. «ЛитАр» является биodeградируемым материалом, характеризуется пористой структурой, что обеспечивает миграцию в композит клеточных

элементов соединительной ткани и эпителия и способствует интенсивному васкулогенезу.

**Цель** исследования – изучить особенности гистогенеза кожи и соединительной ткани в условиях местного применения композитного материала «ЛитАр» в лечении обширных гнойных раневых дефектов кожи и особенности гистогенеза кожи и соединительной ткани.

#### Материал и методы

На 75 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г создавали модель кожно-мышечной гнойной раны [4] в межлопаточной области с размерами сторон 20x20 мм, рана инфицировалась микробной взвесью *Staphylococcus aureus* в концентрации  $10^7$  КОЕ, края раны фиксировались на дюралюминиевой рамке. Сверху рамки рана герметично закрывалась целлофановой пленкой и скотчем, для создания парникового эффекта по методу М.П. Толстых [4].

Экспериментальные животные были разделены на 3 группы (по 25 животных в каждой). Местное лечение гнойных ран животных 2 и 3 групп начинали на 3 сутки от момента нанесения раны и развития гнойного процесса.

Животные первой группы служили контролем, медикаментозного лечения не получали.

При лечении животных 2 группы использовались только мазевые повязки («Офломелид» содержание в 1 г мази: офлоксацин – 10 мг (0,01%), метилурацил – 40 мг (0,04%), лидокаина гидрохлорид – 30 мг (0,03%)), рекомендованная для I фазы раневого процесса, выбор которой зависел от вида флоры и ее чувствительности к антибиотикам вплоть до полного заживления раневого дефекта.

У животных 3 группы, после произведенной хирургической обработки раны с 3 по 10 сутки, использовались марлевые повязки с водорастворимой мазью «Офломелид». После элиминации инфекции с раневой поверхности и очищения раны от некрозов на 10 сутки производилась имплантация в раневую дефект биоразлагаемого гидроксиапатит-коллагенового композита «ЛитАр» (производство «СердоЛит», Россия). Перед имплантацией композит фрагментировали на мелкие кусочки размером не более 5x5 мм, после помещали в стерильную чашку Петри, насыщали композит стерильным физиологическим раствором. Рана закрывалась двойной повязкой на полимерной основе, смена которых производилась раз в 3–5 дней. Посевы для бактериологических исследований осуществляли на 3, 7, 10, 14, 21 и 28 сутки [5].

Для гистологического исследования во время выведения животных из эксперимента иссекался участок раны вместе с окружающими тканями. Содержание и выведение животных из эксперимента соответствовало требованиям, указанным в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденных Приказом МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 г., а также положениям «Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (1986 г.). Проведение исследований разрешено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ОрГМА МЗ России от 1.10.2014 г. Полученный материал подвергался стандартной гистологической обработке, соответствующей «Правилам лабораторной практики в Российской Федерации» (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.).

#### Результаты

Выявлено, что инфицирование микробной взвесью *Staphylococcus aureus* в концентрации  $10^7$  КОЕ/мл вызывает в первые трое суток формирование гнойной раны кожи и прилежащих мышц у всех экспериментальных животных.

Результаты исследования показали, что у контрольных животных на фоне выраженного воспалительного процесса отмечается очаговая эпителизация и формирование рубца на месте раны. Полного заживления раны в наблюдаемые сроки не происходило. При этом отмечена гибель четверти экспериментальных животных.

У животных 2 группы, начиная с 7 суток с момента лечения, снижалась лейкоцитарная инфильтрация, и возрастало количество фибробластов. Их доля на 14 сутки составляла 15,2% от числа всех клеток соединительной ткани. В результате умеренной синтетической активности фибробластов на 21–28 сутки после операции формируется грубая фиброзная ткань на месте раны, отмечается очаговая эпителизация раневой поверхности.

У животных 3 группы, в которой использовали композитный материал «ЛитАр» для закрытия раневого ложа, выявлено, что к концу 4 суток с момента имплантации материала композит заполняет всю раневую поверхность. Среди животных 3 группы не наблюдалось гибели. В первую неделю с момента имплантации композита лейкоцитарная инфильтрация снижается, изменяется и ее качественная характеристика. Во вторую неделю доля нейтрофилов снижается, при этом увеличивается содержание лимфоцитов. Композитный материал заполняет всю раневую поверхность. В результате пролиферации малодифференцированных фибробластов количество клеток фибробластического дифферона на начало второй недели в области раны возрастает и составляет 17,5%. В результате цитодифференцировки и активной синтетической деятельности фибробластов в области раны повышается содержание компонентов межклеточного вещества соединительной ткани (коллагеновых волокон и основного аморфного вещества).

Следует отметить, что наиболее выраженная синтетическая активность фибробластов наблюдается у животных 3 группы, при лечении которых использовали гидроксиапатитколлагеновый композитный материал «ЛитАр».

Анализ препаратов показал, что уже на 4 сутки с момента имплантации материала раньше всего в периферических и далее в центральных участках пространства, заполненного композитным материалом, отмечается активная миграция клеточных элементов крови и соединительной ткани (преимущественно малодифференцированные фибробласты, гранулоциты, лимфоциты).

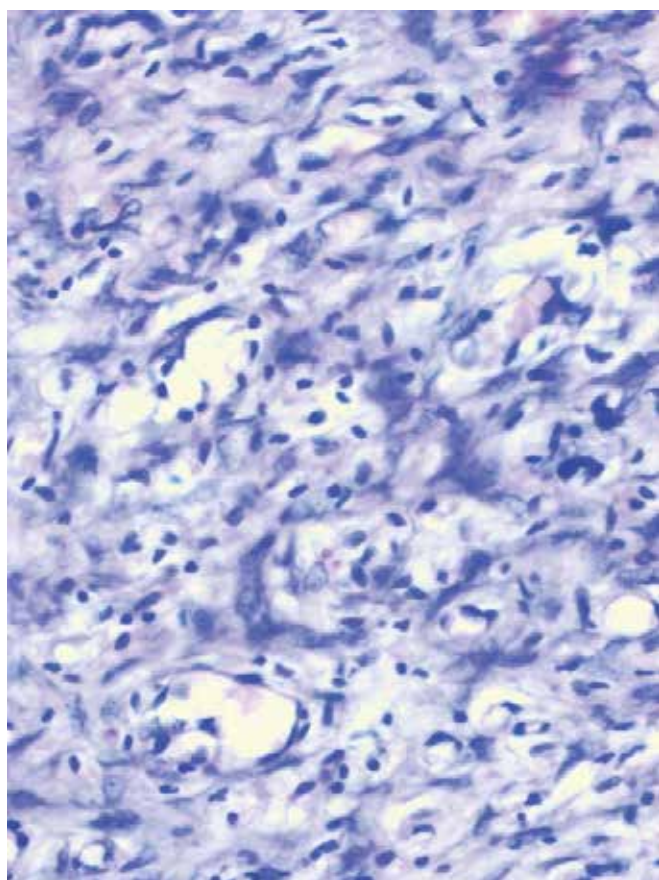
Во вновь образованной соединительной ткани в раневом ложе при применении материала «ЛитАр» наблюдается: активизация пролиферации, цитодифференцировки и синтетической активности фибробластов, а также новообразование сосудов (рис. 1). Это может свидетельствовать о наличии у материала на основе гидроксиапатитколлагенового комплекса свойств индукции ангиогенеза и стимуляции гистиотипической репаративной регенерации. На фоне формирования новой соединительной ткани к концу первой недели после имплантации композита отмечается биодеградация композитного материала «ЛитАр», и к концу второй недели наблюдается полное закрытие раневого дефекта (рис. 2).

**Рисунок 1**

**Фрагмент дермы кожи крысы (11 сутки после имплантации композита). Окраска: гематоксилин Майера и эозин; увеличение окуляра ×10, объектив ×40**

**Fig. 1**

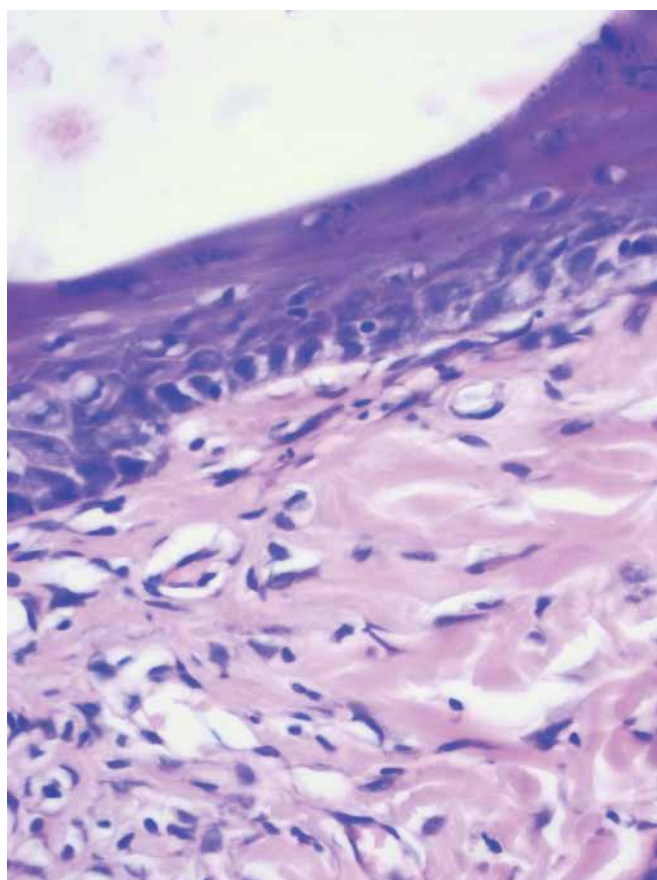
**Fragment of the dermis of the rat skin (the 11th day after implantation of the composite). Coloring: Mayer's hematoxylin and eosin; magnification of an ocular ×10, lens ×40**

**Рисунок 2**

**Фрагмент кожного покрова (18 сутки после имплантации композита). Окраска: гематоксилин Майера и эозин; увеличение окуляра ×10, объектив ×40**

**Fig. 2**

**Fragment of the skin covering (the 18th day after implantation of the composite). Coloring: Mayer's hematoxylin and eosin; magnification of an ocular ×10, lens ×40**



Подсчет лейкоцитов в формирующейся соединительной ткани показал, что при использовании биокомпозита «ЛитАр» содержание лейкоцитов существенно снижено, в сравнении с экспериментом по лечению только мазями на водорастворимой основе.

При бактериологическом исследовании раневого отделяемого у экспериментальных животных 3 группы было установлено, что с 3 по 14 сутки эксперимента уровень бактериальной обсемененности *S. aureus* постепенно снижался от  $10^6$  до  $10^2$  КОЕ/мл. При этом уровень бактериальной обсемененности во 2 группе животных снизился с  $10^6$  до  $10^2$  КОЕ/мл только к 21 суткам эксперимента.

**Выводы**

Использование композитного биодegradуемого материала «ЛитАр» для пластики кожного дефекта обширной гнойной раны стимулировало пролиферацию клеток эпителия и соединительной ткани, ангиогенез, что приводило к более ранней ликвидации раневого ложа и формированию гистиотипического эпителио-соединительнотканного регенерата.

**Гатиатуллин И.З.** – ORCID ID: 0000-0003-1504-6426

**Шевлюк Н.Н.** – ORCID ID: 0000-0001-9299-0571

**Третьяков А.А.** – ORCID ID: 0000-0003-3615-8777

**Фадеев С.Б.** – ORCID ID: 0000-0002-2645-5797

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов Н.А., Баранов В. Е. Раны и раневая инфекция / под ред. Савельев В.С., Кириенко А.И. Клиническая хирургия // Национальное руководство. – 2008. – Т. 1. – С. 536–562.
2. Мухаммедов Х.Б., Шевлюк Н.Н., Третьяков А.А., Фадеев С.Б. Анализ особенностей гистогенеза соединительной ткани в условиях влияния окситоцина (экспериментально-гистологическое исследование) // Морфология. – 2017. – Т. 152, № 5. – С. 88–91.
3. Третьяков А.А., Хижняк И.И., Стадников А.А., Неверов А.Н. Ликвидация остаточных полостей в печени при помощи наноразмерного биокомпозита «ЛитАр» // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 72–76.
4. Толстых М.П., Раджабов А.А., Дербенев В.А., Ширинский В.Г., Азимшоев А.М., Исмаилов Г.И., Осокин В.В., Соловьев В.Н. Экспериментальное обоснование применения микроволокнистых переплеточных материалов для лечения гнойных ран // Московский хирургический журнал. – 2013. – Т. 33, № 5. – С. 49–55.
5. Тарасенко В.С., Фадеев С.Б., Бухарин О.В. Хирургическая инфекция мягких тканей (микробиологический аспект). – Екатеринбург, 2015. – С. 174.



УДК 617.713

**Н.Н. ШЕВЛЮК, А.А. СТАДНИКОВ, А.В. РАДЧЕНКО**

Оренбургский государственный медицинский университет МЗ РФ

## Источники репаративного гистогенеза переднего эпителия роговицы

**Контактная информация:****Шевлюк Николай Николаевич** — доктор биологических наук, профессор кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии**Адрес:** 460000, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6, **e-mail:** k\_histology@orgma.ru

*В статье на основе анализа экспериментального материала (90 кроликов) представлены результаты исследования репаративных возможностей эпителия роговицы кролика после ожоговой травмы лимба роговицы. Установлено, что митотическая активность эпителия выявляется в области лимба роговицы. В остальных участках роговицы, как в центре, так и на периферии митозы единичны. Экспрессия маркера пролиферации белка ki 67 обнаружена преимущественно в области лимба. Проллиферативная активность эпителия обеспечивает гистотипическое восстановление переднего эпителия роговицы в случаях повреждения четверти и половины площади лимба. При повреждении более половины площади лимба поврежденная поверхность роговицы только частично эпителизируется за счет пролиферации клеток роговицы, остальная поверхность роговицы покрывается либо эпителием конъюнктивы, либо на месте повреждения формируется соединительнотканый рубец. При тотальном ожоговом повреждении лимбы заживление раневой поверхности роговицы происходит как за счет нарастания эпителия конъюнктивы, так и за счет образования рубца. Экспрессия проапоптотического белка P 53 в эпителии роговицы интактных кроликов невысокая, она возрастает при ожоговой травме роговицы.*

**Ключевые слова:** роговица, эпителий, повреждение лимба роговицы, репаративная регенерация.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-120-122

**Для цитирования:** Шевлюк Н.Н., Стадников А.А., Радченко А.В. Источники репаративного гистогенеза переднего эпителия роговицы. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 120–122)

**N.N. SHEVLYUK, A.A. STADNIKOV, A.V. RADCHENKO**

Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

## Sources of reparative histogenesis of the anterior corneal epithelium

**Contact details:****Shevlyuk N.N.** — D.Sc. (medicine), Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology**Address:** 6 Sovetskaya St., Orenburg, Russian Federation, 460000, **e-mail:** k\_histology@orgma.ru

*The article based on the analysis of experimental material (90 rabbits) presents the results of the study of the reparative capabilities of the epithelium of the rabbit cornea after the burn injury of the cornea limbus. It is found that the mitotic activity of the epithelium is detected in the area of the corneal limbus. In the rest of the cornea, both in the center and on the periphery, mitosis is rare. The expression of the proliferation marker ki 67 protein is found predominantly in the limbus region. Proliferative activity of the epithelium provides histotypic restoration of the anterior corneal epithelium in cases of damage to a quarter and a half of the limbus area. When more than half of the limb area is damaged, the damaged surface of the cornea is only partially epithelized by the proliferation of corneal cells, the remaining surface of the cornea is covered either by the conjunctiva epithelium, or a connective tissue scar is formed at the injury site. With total burn damage to the limbs, the healing of the wound*



surface of the cornea occurs both due to the growth of the epithelium of the conjunctiva, and due to the formation of a scar. The expression of the proapoptotic protein P 53 in the corneal epithelium of intact rabbits is low, it increases with corneal burn injury.

**Key words:** cornea, epithelium, corneal limb damage, reparative regeneration.

(For citation: Shevlyuk N.N., Stadnikov A.A., Radchenko A.V. Sources of reparative histogenesis of the anterior epithelium of the cornea. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 120–122)

Особенностью процессов репаративной регенерации переднего эпителия роговицы является то, что стволовые клетки переднего (многослойного) эпителия роговицы располагаются не на всем его протяжении, а находятся только в области лимба роговицы [1-5]. Однако и до последнего времени в ряде учебников по гистологии продолжают писать о том, что источником регенерации переднего эпителия роговицы являются все клетки его базального слоя. Следует также отметить, что локализация стволовых клеток вне покровного эпителия органов не является каким-то редким явлением. Например, стволовые клетки в желудке расположены в области шейки желез желудка, в кишечнике – в области крипт.

#### Материал и методы

Объект исследования – 90 кроликов породы «Шиншилла». На 72 кроликах с использованием глазного диатермокоагулятора ДК-3-1 моделировали ожоговое повреждение лимба роговицы. 20 кроликов служили контролем. В зависимости от площади повреждения лимбальной области животные были разделены на 4 группы (по 18 животных в каждой группе). Животным первой группы повреждали четвертую часть лимба, во второй группе – половину лимба, в третьей – две трети, а в четвертой группе животным проводили тотальное повреждение лимбальной области. 18 животных служили контролем. Экспериментальные животные выводились из эксперимента через 3, 7, 15, 30, 60 и 90 суток после нанесения ожога лимба роговицы (по 3 животных из каждой группы на каждую стадию эксперимента). При проведении эксперимента, содержании животных и выведении их из эксперимента, соблюдались все требования, содержащиеся в Европейской конвенции по защите позвоночных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986).

Материал для исследования (роговицы экспериментальных и контрольных животных) фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и заключали в парафин, либо целлоидин-парафин. Гистологические срезы толщиной 5-7 микрометров окрашивали с использованием обзорных гистологических (гематоксилин Майера и эозин), гистохимических (перйодат-Шифф реакция по Мак-Манусу с контролем амилазой) и иммуноцитохимических методов (выявление экспрессии белков ki 67 (маркер пролиферативной активности) и P 53 (проапоптотический белок).

На гистологических срезах определяли толщину переднего эпителия роговицы, количество митозов в эпителиальном пласте. О выраженности экспрессии, ki 67 и P53 делали заключение на основе подсчета окрашенных клеток. Полученные цифровые показатели обрабатывали на компьютере с использованием программы Statistica 10.0, с учетом вариабельности измеряемых объектов и индивидуальной изменчивости.

#### Результаты исследований и их обсуждение

Анализ гистологических препаратов показал, что уже к третьим суткам в роговице животных, у которых повреждено не более половины площади лимба, отмечается возрастание пролиферативной активности эпителия в области сохранной части лимба и наблюдается рост эпителиального пласта в направлении поврежденной поверхности роговицы, приводящий к полному закрытию дефекта в эпителии (при повреждении четверти лимба – к концу первой недели, а при повреждении половины площади лимба – с конца 2-й недели до конца первого месяца. При этом у животных с повреждением четверти лимба доля митозов у разных животных этой группы увеличивалась на 17 – 32%. Высокая митотическая активность эпителия, наблюдаемая в течение первого месяца после повреждения, в течение второго месяца приближается к таковой у интактных животных. Следует подчеркнуть, что митозы в популяции эпителиоцитов отмечались преимущественно в лимбальной области. В эпителии периферических и центральных участков роговицы регистрировались единичные митозы. Доля митозов вне лимба и перилимбальной зоны не превышала 1% у всех наблюдаемых животных. Сходную динамику показало и иммуноцитохимическое исследование экспрессии белка ki 67 в многослойном эпителии роговицы. Наибольшее число клеток, демонстрирующих экспрессию данного белка было отмечено в лимбальной области роговицы, при этом доля клеток, демонстрирующих экспрессию белка ki 67 была повышена по сравнению с интактными животными у разных животных этой группы на 15 – 25%.

Иммуноцитохимическое выявление проапоптотического белка P 53 в эпителии роговицы показало невысокую выраженность экспрессии этого белка в переднем эпителии роговицы у интактных животных и возрастание на 10 – 18% экспрессии этого белка при термическом повреждении лимбальной области.

При повреждении более половины площади лимба деструктивные процессы в эпителии не компенсируются полностью за счет пролиферации клеток оставшейся части лимба, с первых дней эксперимента в роговице сохраняется и увеличивается площадь участков с полной десквамацией эпителия. Поврежденная поверхность роговицы только частично эпителизируется за счет пролиферации клеток роговицы. Остальная поверхность роговицы покрывается либо эпителием конъюнктивы, либо на месте повреждения формируется соединительнотканый рубец. При тотальном ожоговом повреждении лимба заживление раневой поверхности роговицы происходит как за счет нарастания эпителия конъюнктивы, так и за счет образования рубца.

Полученные результаты подтверждают сложившиеся к настоящему времени представления о ведущей роли лимбальных стволовых клеток в восстановлении целостности повреждений переднего эпителия роговицы.

### Заключение

При повреждении лимбальной области происходит активизация пролиферативной активности эпителия в сохранной части лимба, при этом разрушение не более половины площади лимба, репаративные потенции сохранившегося эпителия обеспечивают полную эпителизацию поврежденной ожоговой травмой поверхности роговицы. Повреждение более половины лимбальной области вызывает нарушение гистиотипической регенерации эпителия роговицы и приводит к нарастанию эпителия конъюнктивы на место повреждения эпителия роговицы. Степень нарастания эпителия конъюнктивы на место, ранее занимаемое эпителием роговицы, зависит от объема повреждений лимбальной области и возрастает с увеличением объема повреждения лимба.

**Шевлюк Н.Н.** — ORCID ID: 0000-0001-9299-0571

**Стадников А.А.** — ORCID ID: 0000-0001-6786-5074

**Радченко А.В.** — ORCID ID: 0000-0001-6769-3209

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гололобов В.Г., Гайворонский И.В., Деев Р.В., Рудько А.С., Эллинди В.Н., Анисеева Н.В., Сухинин М.В. Репаративная регенерация многослойного эпителия роговицы: биотехнологический потенциал // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 55 – 59.
2. Смирский В.Н. Регенерация и фиброз роговицы // Онтогенез. – 2010. – Т. 45, № 5. – С. 314 – 325.  
Шевлюк Н.Н., Радченко А.В. Морфофункциональные преобразования в роговице кролика при ожоговом повреждении лимба // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 82 – 86.
3. Cho B.J., Djalilian A.R., Holland E. J. Tandem scanning confocal microscopic analysis of differences between epithelial healing in limbal stem cell deficiency and normal corneal reepithelialization in rabbits // Cornea. – 1998. – Vol. 17, № 1. – P. 68 – 73.
4. Daniels J.T., Dart J.K., Tuft S.J., Khaw R.T. Corneal stem cells in review // Wound Rep. Regen. – 2001. – Vol. 9, № 6. – P. 483 – 494.



УДК 616.34-002.44

**Ю.Ю. ЛЕВИЧЕВА<sup>1</sup>, Е.И. ШАЦ<sup>1</sup>, Н.М. ГАБИТОВА<sup>1</sup>, Е.П. СОЛОВЬЕВА<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт по изучению лепры МЗ РФ, г. Астрахань

<sup>2</sup>Всероссийский центр глазной и пластической хирургии МЗ РФ, г. Уфа

## Технология «Аллоплант» в комплексной терапии нейротрофических язв у больных лепрой

### Контактная информация:

Левичева Юлия Юрьевна – заведующая клиническим отделением

Адрес: 414057, г. Астрахань, пр. Н. Островского, д. 3, тел. (8512) 33-39-33, e-mail: levicheva@700200.ru

**Цель исследования** – совершенствование способов реабилитационных мероприятий при лепре, ускорение сроков заживления нейротрофических язв.

**Материал и методы:** отечественная технология «Аллоплант», биоматериал получаемый из аллогенных тканей, содержащий весь спектр тканевых компонентов, участвующих в построении и регулировке процессов роста и дифференцировки клеток. Использовался для местного лечения нейротрофических язв на примере 10 больных лепрой. Лечение проводилось под клинико-лабораторным контролем, включая клинический, микробиологический и гистологический метод исследования.

**Результаты:** показано улучшение процессов репарации и микроциркуляции, сокращение сроков заживления без образования грубых келлоидных рубцов.

**Выводы:** применение технологии «Аллоплант» у больных лепрой ускоряет регенеративную активность тканей, позволяет добиться заживления нейротрофических язв в более короткие сроки, повышает эффективность медицинской реабилитации больных лепрой.

**Ключевые слова:** лепра, осложнения, трофические язвы, технология «Аллоплант».

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-123-126

(Для цитирования: Левичева Ю.Ю., Шац Е.И., Габитова Н.М., Соловьева Е.П. Технология «Аллоплант» в комплексной терапии нейротрофических язв у больных лепрой. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 123-126)

**Ju.Yu. LEVICHEVA<sup>1</sup>, E.I. SHATS<sup>1</sup>, N.M. GABITOVA<sup>1</sup>, E.P. SOLOVIEVA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Scientific and Research Institute for the Study of Leprosy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup>Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

## «Alloplant» technology in complex therapy of neurotrophic ulcers in patients with leprosy

### Contact details:

Levicheva Ju.Yu. – Head of the Clinical Department

Address: 3 N.Ostrovskogo driveway, Astrakhan, Russian Federation, 414057, tel. (8512) 33-39-33, e-mail: levicheva@700200.ru

**The purpose of the study** is to improve the methods of rehabilitation measures for leprosy, accelerating the healing of neurotrophic ulcers.

**Material and methods:** Alloplant domestic technology, biomaterial derived from allogeneic tissues and containing the entire spectrum of tissue components involved in the construction and regulation of cell growth and differentiation processes. This biomaterial was for the local treatment of neurotrophic ulcers on the example of 10 patients with leprosy. Treatment was carried out under clinical and laboratory control, including clinical, microbiological and histological methods of research.

**Results:** improvement of the processes of reparation and microcirculation, and reduction of the healing time, without the formation of coarse keloid scars, are demonstrated.

**Conclusions:** application of Alloplant technology in patients with leprosy accelerates the regenerative activity of tissues, allows for the healing of neurotrophic ulcers in a shorter time, increases the efficiency of medical rehabilitation of patients with leprosy.

**Key words:** leprosy, complications, trophic ulcers, Alloplant technology.

**(For citation:** Levicheva Ju.Yu., Shats E.I., Gabitova N.M., Solovieva E.P. «Alloplant» technology in complex therapy of neurotrophic ulcers in patients with leprosy. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 123–126)

Лепра — хроническое инфекционное заболевание, вызываемое патогенной для человека *Mycobacterium leprae*, с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек и периферической нервной системы. Несмотря на то, что в последние годы достигнуты значительные успехи в химиотерапии лепры, лечение инвалидизирующих последствий лепрозного процесса, а именно, трофических язв стоп остается сложной задачей для исследователей и клиницистов.

В ряде случаев у больных лепрой прогрессирование нейротрофических осложнений продолжается и после окончания стандартной антибактериальной терапии, что приводит к необратимой тяжелой инвалидности с потерей трудоспособности и социальной активности личности. К таким нейротрофическим осложнениям относятся лепрозные нейропатии и трофические язвы. По литературным данным и по расчетам экспертов ВОЗ, частота трофических язв у больных лепрой в различных регионах мира достигает 10-50% [1, 2, 14].

Нейротрофические язвы у больных лепрой появляются обычно на фоне длительного течения основного заболевания, отличаются упорным течением, нередко сочетаются с остеомиелитом костей стоп [8]. Присоединяющиеся сосудистые изменения приводят к нарушению трофики тканей, в том числе и самих периферических нервов. Характерным признаком поражения сосудистого аппарата у больных лепрой, страдающих нейротрофическими язвами, является спастико-атоническое состояние периферических сосудов, особенно артериол. Вместе с тем в сосудистой системе происходят компенсаторные изменения, направленные на улучшение обменных процессов на периферии, что проявляется увеличением кровенаполнения пораженного сегмента конечностей и развитием коллатерального кровообращения [12, 13]. Специфическое поражение периферических нервов ведет к развитию анестезии кожи, нарушению ее трофики. Кожа становится менее эластичной, упругой. Нарушается динамика акта ходьбы, пропорциональность распределения подошвенного давления в точках опоры, что приводит к образованию локусов избыточного давления в проекции которых и развиваются в последствии травматические дефекты. Наиболее часто нейротрофические язвы локализуются в проекции костных выступов стопы; проксимальной фаланги большого пальца, головок плюсневых костей, пяточного бугорка, бугорка основания пятой плюсневой кости, подушечек пальцев стоп. Нейротрофические язвы стоп в зависимости от временного фактора подразделяются на первичные и рецидивирующие, в зависимости от глубины поражения —

на поверхностные и глубокие (прободные), в зависимости от инфицирования — на неосложненные и осложненные вторичной инфекцией. Первичная язва в своем развитии претерпевает ряд стадий: «предъязвенного состояния», «асептического пузыря», «септического пузыря», и, наконец, «первичной язвы». Остеомиелит костей стоп является одной из основных причин хронизации язвенного процесса [5, 7, 12].

Важную роль в патогенезе нейротрофических язв играет вторичное инфицирование. Бактериологическое исследование отделяемого язв выявляет широкий спектр патогенных микроорганизмов как аэробного, так и анаэробного характера, причем в большинстве случаев превалирует сочетанная микрофлора [3].

Необходимо учитывать, что развитие язв стоп у больных лепрой приводит к утяжелению инвалидизации, затруднению ходьбы, а наличие длительно существующего и рецидивирующего очага биодеструкции затрудняет лечение основного заболевания, порою приводит к развитию амилоидоза почек. Кроме того, периодически появляются сообщения о злокачественном перерождении нейротрофических язв стоп у больных лепрой [10, 11, 14].

В истории лепрологии использовались различные методы лечения таких язв с разной степенью эффективности [2, 10, 11]. Описанное большое количество средств и способов лечения нейротрофических язв у больных лепрой само по себе свидетельствует о нерешенности проблемы.

**Целью** данного исследования являлось ускорение сроков заживления трофических язв и изучение особенностей регенеративных процессов у больных лепрой при использовании аллогенного биоматериала.

#### **Материал и методы**

В ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России в последнее время в комплексной терапии нейротрофических язв у больных лепрой используется отечественная технология для местного лечения — «Аллоплант».

«Аллоплант» (регистрационное удостоверение ФС01033583/3159-06 от 15.05.2011) представляет собой биоматериал, получаемый из аллогенных тканей. Донорский материал подвергается многоступенчатой физико-химической обработке, которая позволяет достигнуть мембранолиза и способствует экстракции наиболее иммуногенных компонентов тканей с сохранением коллагенового и эластинного каркаса и биологически активных компонентов аморфного матрикса. Материал содержит весь спектр тканевых компонентов, участвующих в по-



строении основного вещества соединительной и эпителиальной тканей, регулировке процессов роста и дифференцировки клеток. Для «Аллопланта» характерна низкая антигенность и способность активировать регенеративные процессы в тканях, способствуя их селективному росту [4,6,9].

Технология применения «Аллопланта» заключалась в ведении в дно и края язвенного дефекта 1-3 мл разведенного порошкообразного диспергированного аллотрансплантата, с последующим местным использованием аппликаций биоматериала в виде присыпки до полной регенерации тканей в области дефекта. Кратность использования составляла 1-3 раза с интервалом 14 дней.

В исследование были включены пациенты, находящиеся на стационарном лечении: 10 больных лепрой (2 мужчин и 8 женщин). Возраст больных варьировал от 63 до 82 лет. Давность существования НТЯ: до 1 года – у 6 пациентов, до 5 лет – у 2 пациентов, свыше 5 лет – у 2 пациентов. Основной диагноз: Лепра, лепроматозный тип в стадии регресса. Осложнения: хроническая специфическая полинейропатия, нейротрофические язвы нижних конечностей.

Нейротрофические язвы располагались на подошвенной поверхности стопы в точках опоры, наиболее часто в проекции головок плюсневых костей. Язвы имели хронически рецидивирующий характер, ранее данные пациенты лечились по поводу нейротрофических язв, отличались торпидностью к проводимому лечению.

В ходе исследования был проведен сравнительный анализ эффективности применяемой технологии с использованием местных аппликаций 2% крема Сульфатазол серебра, входящего в стандарт лечения лепры.

### Результаты и обсуждение

В настоящем сообщении представлены результаты лечения нейротрофических язв у 10 больных лепрой. Со всеми пациентами группы было заключено согласие на добровольное участие в исследовании и лечении с применением биоматериала.

Пациенты в ходе исследования отметили хорошую эффективность и переносимость используемого биоматериала. Побочных и отрицательных явлений на фоне проводимой терапии у больных не наблюдалось. Лечение проводилось под клинико-лабораторным контролем до начала лечения, во время, по окончании курса и через месяц после лечения. В ходе исследования больные получали комплексную терапию, включавшую противолепрозные средства, нейро- и ангиопротекторы, витамины.

Для оценки процессов, происходящих в тканях под воздействием стимулятора регенерации «Аллоплант» производился контроль состояния капиллярного русла и микроциркуляции нижних конечностей, определялся микробиологический пейзаж язв, просматривалась гистологическая картина биопсийного материала трофической язвы.

Исследование состояния капиллярного русла и процессов микроциркуляции проводилось с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК – 01. Нами регистрировались и подвергались статистической обработке лазерные доплеровские флоуограммы (ЛДФ) нижних конечностей до, на фоне и после применения технологии. Проведенные исследования достоверно показали, что на фоне применения технологии «Аллоплант»

происходит улучшение микроциркуляторных процессов в тканях за счет возрастания расчетных индексов активного механизма регуляции кровотока (Аmax CFI/ Аmax LF) с 0,27 до 0,33; пассивного механизма регуляции кровотока (Аmax HFI/Аmax LF) с 0,51 до 0,62; коэффициента вариации микроциркуляции M (Kv) с 33,64 до 44,71%.

Микробиологический пейзаж отделяемого язв был достаточно многообразным. Выявлялись *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter*, *E. Coli*, *Klebsiella*, *Streptococcus* (без определения вида). Наиболее часто выделялись *St.aureus*, *Ps.aeruginosa* и *Pr. mirabilis*. Нередко микрофлора была сочетанной. *St.aureus* оказался наиболее чувствителен к цефтриаксону, гентамицину, левомицетину. *Ps.aeruginosa* оказалась высокочувствительной к гентамицину, но высокоустойчивой к цефтриаксону. *Pr. mirabilis* оказался высокочувствительным к имепену. Для рода *Streptococcus* выявлена высокая устойчивость к ципрофлоксацину, к эритромицину обнаружены как мало- так и абсолютно устойчивые штаммы. При наличии вторичного инфицирования язв антибактериальная терапия назначалась при необходимости с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Гистологическое исследование биопсийного материала по краям язвенного дефекта до лечения выявляло признаки дезинтеграции эпителия и соединительной ткани (СТ). Подлежащая соединительная ткань была атрофична с явлениями резорбции волокнистого внеклеточного матрикса, редукции микроциркуляторного русла, выпадения фибронектина. На фоне введения «Аллопланта» оптимизировалась пролиферация грануляционной ткани (ГТ) и кератиноцитов, причем процессы пролиферации и формирования эпителиального покрова коррелировали по времени и в пространстве. Так, на 10-12 сутки ГТ содержит богатое капиллярное русло, активно пролиферирующие клетки фибробластического дифферона, начинается синтез коллагеновых фибрилл. Грануляционная ткань в виде сосочков вдаётся в формирующийся эпителиальный покров. В этих зонах происходит пролиферация кератиноцитов базального слоя. Ведущими факторами описываемых морфогенетических процессов являлась мобилизация фибробластических и макрофагальных дифферонов при активном ангиогенезе и последующем восстановлении эпителиально-соединительнотканых взаимоотношений.

Для оценки эффективности лечения учитывалось: время ликвидации боли, отека, гиперемии, очищения раны, появления грануляций, начала эпителизации.

После начала применения технологии «Аллоплант» эффект анальгезии отмечался спустя 1-2 часа, к третьим суткам полностью ликвидировался отек и гиперемия. При рутинных методах лечения стихание боли, отека и гиперемии отмечалось только к 5-10 дню. После 2-3-х кратной смены повязки раны очищались от некротических тканей, что соответствовало примерно 5 суткам от начала применения, после чего начиналась активная эпителизация.

Сроки заживления первичных нейротрофических язв кожи варьировали от 14-35 дней (средние сроки составили 25,1 суток). Длительно существующие, рецидивные нейротрофические язвы заживали в течение 30-60 дней (средние сроки эпителизации составили 46,2 суток). Следует отметить, что

заживление язвенных дефектов происходило без образования грубых келоидных рубцов.

Средние сроки заживления при использовании аппликаций 2% крема Сульфатазол серебра составили: при первичных язвах – 45,6; рецидивных – 72, 6 суток.

Использование «Аллопланта» показало высокую эффективность данной технологии, во всех случаях наблюдалась выраженная стимуляция регенерации, что обеспечило селективный рост тканей, без эффекта отторжения биоматериала тканями организма.

### Выводы

Проведенное клиническое исследование свидетельствует о том, что применение технологии «Аллоплант» у больных лепрой повышает регенераторную активность тканей, улучшает микроциркуляцию. Использование «Аллопланта» позволяет добиться заживления язв, без образования грубых келоидных рубцов, причем в более короткие сроки лечения. Применение этой технологии повышает эффективность медицинской реабилитации и социальной реадaptации больных лепрой с осложнениями лепрозного процесса, улучшает качество их жизни.

**Левичева Ю.Ю.** - ORCID ID: 0000-0002-1962-4193

### ЛИТЕРАТУРА

1. Barreto JG. Clinic-epidemiological evaluation of ulcers in patients with leprosy sequelae and the effect of low level laser therapy on wound healing: a randomized clinical trial // *BMC Infect Dis.* – 2010, № 10. – 237 p.
2. Fritschi EP. In: Surgical reconstruction and rehabilitation in

leprosy. 2nd ed. New Delhi: The Leprosy Mission // *Ulcers of the foot and their sequelae.* – 1984. – P. 182–226.

3. Иртуганова О.А., Калянина О.В., Шац Е.И. Бактериологическое изучение микрофлоры трофических язв у больных лепрой // Областная науч.-прак. конф. сотр. мед. ин-та и врачей Астраханской обл.: Тез. докл. – Астрахань, 1989. – С. 169-170.

4. Кийко Ю.И. Сенильная макулярная дегенерация. Регенеративная хирургия биоматериалами «Аллоплант». – Уфа, 2002. – 152 с.

5. Крутиков М.Г., Бобровников А.Э. Местное лечение ран и ожогов // *Журнал Российские Аптеки* – 2005. – №4. – С. 21-24.

6. Муслимов С.А. Морфологические аспекты регенеративной хирургии. – Уфа, 2000. – 166 с.

7. Современные методы профилактики и лечения нейротрофических язв у больных лепрой: Пособие для врачей / Сост. Е.И. Шац. – Астрахань, 2000. – 26 с.

8. Шац Е.И., Ющенко А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика нейротрофических язв стоп у больных лепрой // *Вестн. дерматологии и венерологии.* –1988. – №12. – С. 37-41.

9. Шац Е.И., Левичева Ю.Ю., Нигматуллин Р.Т. Современные технологии лечения нейротрофических язв и ожогов у больных лепрой // *Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания; тезисы конференции.* – Сочи, 2017. – С. 265-266.

10. Ющенко А.А., Урляпова Н.Г., Савин Л.А., Аюпова А.К. К вопросу о лечении длительно незаживающих нейротрофических язв // *Актуальные вопросы терапии инфекций, передаваемых половым путем и хронических дерматозов: тезисы научных работ.* – Екатеринбург, 2002. – С. 236-236.

11. Ющенко А. А., Шац Е. И., Васильев А. Э. Комплексное лечение и профилактика рецидивов нейротрофических язв стоп у больных лепрой // *Вестн. дерматологии и венерологии.* – 1991. – №2. – С. 57-62.

12. Agrawal B. R., Agrawal R.L. Arteriography in leprosy // *Ind. J. Lepr.* – 1985. – Vol. 57, №1. – P. 138-145.

13. Gigi J Ebenezer, Sheela Daniel, Sujai Suneetha, Esther Reuben, Parthebarajan S, Samuel Solomon. Bacteriological study of pus isolates from neuropathic plantar ulcers associated with acute inflammatory phase // *Int. J. Lepr.* – 2001.– Vol.69. 2 (Suppl.). – P.171-171.

14. E.I.Shats,V.V.Duiko.Actual aspects of rehabilitation of leprosy patients in Russia // 18-th Int. Leprosy Congress: Book of Abstracts. – Brussel, Belgium, 2013.– P. 184-185.



## Технологии мониторинга зрительных функций

УДК 617.75

**Д.И. КОШЕЛЕВ**

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России, г. Уфа

# Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации как средства объективного мониторинга зрительных функций у детей с нарушением центрального зрения

### Контактная информация:

**Кошелев Дмитрий Иванович** — кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией нейрофизиологии зрения

**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1, **тел.:** +7 (347) 293-42-11, **e-mail:** koshelev\_d@mail.ru

*Оценить эффективность совместного анализа зрительных вызванных потенциалов на обращаемый шахматный паттерн и параметров движений глаза во время фиксации у детей с нарушением центрального зрения.*

**Материал и методы.** Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации были зарегистрированы в норме, при амблиопии, нистагме и нарушении функций центральной сетчатки. Регистрация ЗВП осуществлялась бинокулярно и монокулярно с расстояния 1 м. В качестве стимула использовался шахматный паттерн с размером ячеек 240, 96, 48, 24 и 12 угловых минут. Регистрацию движений глаза во время фиксации осуществляли с помощью микропериметра МР-1 с пространственным разрешением 6 угловых минут и временным разрешением 25 Гц.

**Результаты.** Согласованный анализ ЗВП и движений глаза продемонстрировал высокую информативность при патологии центрального зрения у детей. Основными значимыми параметрами при оценке серии ЗВП являлись характер изменения амплитудно-временных параметров комплекса N75-P100 и размер ячеек паттерна, вызывающий ответ максимальной амплитуды. Важнейшими характеристиками движений глаза являлись: положение области фиксации относительно фoveа, амплитуда и ритмичность микродвижений глаза.

**Выводы.** Показано, что совместное использование данных ЗВП и результатов регистрации движений глаза при фиксации позволяет оценить потенциальные возможности и выявить неэффективно функционирующие звенья зрительной системы. На основе этих данных возможно осуществление объективного мониторинга зрительных функций и планирование эффективной программы развития зрения ребенка, включающей оперативное и функциональное лечение.

**Ключевые слова:** зрительные вызванные потенциалы, движения глаз при фиксации, мониторинг зрительных функций.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-127-133

**(Для цитирования:** Кошелев Д.И. Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации как средства объективного мониторинга зрительных функций у детей с нарушением центрального зрения. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 127–133)

**D.I. KOSHELEV**

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

## Visual evoked potentials and fixational eye movements as a method of objective monitoring of visual functions in children with impaired central vision



**Contact details:**

**Koshelev D.I.** — D. Sc. (biology), Associate Professor, Head of the Laboratory of Neurophysiology of Vision

**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** +7 (347) 293–42–11, **e-mail:** koshelev\_d@mail.ru

*To assess the effectiveness of combined analysis of visual evoked potentials (VEP) to the reversal checkboard pattern and parameters of fixational eye movements in children with impaired central vision.*

**Material and methods.** Visual evoked potentials and fixational eye movements were recorded in subjects with normal vision, with amblyopia, nystagmus and dysfunction of the central retina. VEP was registered binocularly and monocularly from the distance of 1 meter. A sequential series of checkboard patterns with a check size of 240, 96, 48, 24 and 12 arcminutes were used as a stimulus. The registration of eye movements during fixation was performed using an MP-1 microperimeter with a spatial resolution of 6 arcminutes and a temporal resolution of 25 Hz.

**Results.** Combined analysis of VEP and eye movements demonstrated highly informative results in the assessment of central vision pathology in children. The main parameters in evaluation of the VEP series were the character of changes in the amplitude-latency parameters of the N75-P100 complex and the size of the pattern checks causing a response of the maximum amplitude. The most important characteristics of eye movements were: position of the fixational area relative to the fovea, amplitude and rhythm of eye movements.

**Conclusion.** It was shown that using the combined data of VEP and the registration of fixational eye movements allows assessing the potential possibilities and identify inefficiently functioning parts of the visual system. Based on these data, it is possible to carry out objective monitoring of visual functions and to plan an effective program for the development of a child's vision, including operational and functional treatment.

**Key words:** visual evoked potentials, fixational eye movements, monitoring of visual functions.

**(For citation:** Koshelev D.I. Visual evoked potentials and fixational eye movements as a method of objective monitoring of visual functions in children with impaired central vision. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 127–133)

Одним из важнейших параметров зрительной системы является острота зрения. Именно этот показатель наиболее тесно связан с понятием качества жизни. Очевидно, что улучшение центрального зрения при его патологии у детей является одной из важнейших задач офтальмологии. Существуют многочисленные причины нарушения центрального зрения у детей. Низкая острота зрения может быть следствием врожденных или приобретенных нарушений различных уровней зрительной системы, генетических аномалий, несовершенств оптической системы глаза или патологии глазодвигательной системы. Несмотря на многообразие причин, лежащих в основе нарушения зрительных функций, одним из важнейших этапов эффективной реабилитационной программы является объективная оценка актуального функционального состояния зрительного анализатора. Качественное измерение остроты зрения дает ценную информацию о реализуемых зрительной системой возможностях, однако механизмы, лежащие в основе этой реализации, остаются неясными. Такую информацию может дать анализ амплитудно-временных параметров зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) и характеристик движений глаза при фиксации (ДГ). Анализ ЗВП позволяет оценить пространственно-частотную настройку зрительной системы и качество функционирования нейронных ансамблей зрительной коры, а характеристики ДГ дают возможность объективно оценить используемый способ квантования непрерывного зрительного потока. Таким образом, согласованный анализ позволяет составить адекватное представление о функциональном состоянии центральных отделов зрительной системы и моторном обеспечении зрительного процесса.

**Цель** исследования – дать характеристику основным вариантам патологии центрального зрения

у детей с точки зрения информации, получаемой с помощью ЗВП при учете качества зрительно-моторной координации.

В каждой группе мы попытались выявить особенности параметров ЗВП или движений глаза, которые можно рассматривать в качестве ключевых средств объективного мониторинга. Такой подход позволяет эффективно оценивать изменения функций зрительной системы в ходе естественного развития ребенка, в результате функциональных тренировок и после оперативных вмешательств.

**Материал и методы**

Регистрация ЗВП осуществлялась при помощи 4-канального электронейромиографа «НейроМВП-4» производства компании «Нейрософт» (г. Иваново, Россия) и соответствующего программного обеспечения. Electroды для записи ЗВП устанавливались по международной системе 10-20 на точки Oz (активный электрод), Cz (референтный) и Frz (заземляющий). Импеданс под электродами не превышал 5 кОм. Регистрация ЗВП осуществлялась при бинокулярной и монокулярной стимуляции. В ходе исследования был применен расширенный диапазон пространственных частот при стимуляции центрального поля зрения. В качестве стимула использовался обрабатываемый шахматный паттерн с размером ячеек 240, 96, 48, 24 и 12 угловых минут. Расширение диапазона в сторону низких пространственных частот было вызвано несколькими причинами, основной из которых является возможность получить устойчивый ответ при низком уровне предметного зрения или нистагме. Зачастую стандартная величина ячеек крупного паттерна, равная 1 угловому градусу [1], не дает возможности зарегистрировать ЗВП, достаточно устойчивый для проведения мониторинга. Еще одна причина применения более широкого частотного диапазона заключается в возможности оценки развития про-

пространственно-частотных механизмов мозга по амплитуде ЗВП на различные размеры ячеек шахматного паттерна, которая в норме увеличивается при уменьшении их размера в исследованном нами диапазоне. Таким образом, мы получаем возможность сопоставлять актуальную остроту зрения и активность зрительной системы при восприятии различных пространственных частот. Совместно с оценкой активности различных пространственно-частотных каналов, регистрация движений глаза позволяет оценить качество работы моторного сопровождения зрительного процесса. Известно, что зрительный процесс неразрывно связан с движениями глаза и невозможен в условиях стабилизации изображения на сетчатке [2, 3]. Комплексная информация дает возможность адекватно оценивать актуальное состояние зрительной системы ребенка и судить о механизмах достижения демонстрируемой остроты зрения, а также более четко оценивать источники потенциальных возможностей зрительной системы и эффективность лечебных мероприятий. Кроме того, в результате более широкого охвата пространственных частот увеличивается вероятность получить устойчивый ЗВП, пригодный для последующего мониторинга зрительных функций. В статье показаны результаты регистрации ЗВП при бинокулярной стимуляции.

Регистрацию ДГ осуществляли с помощью микропериметра MP-1 (Nidek Technologies, Italy) с пространственным разрешением 6 угловых минут и временным разрешением 25 Гц. Запись ДГ производилась во время 30-секундной фиксации неподвижного объекта, что позволяло зарегистрировать 750 положений глаза, которые составляли фиксационное поле. Объектом фиксации служил крест размером от 1 до 4 угловых градусов. Во всех случаях испытуемые хорошо различали объект фиксации. После окончания записи проводилось фотографирование глазного дна с последующим сопоставлением полученного снимка и записи движений глаза при фиксации. Это давало возможность оценить положение фиксационного поля относительно фовеа, точность фиксации и характер смещений глаза в ее процессе.

Для представления результатов регистрации ДГ мы приводим диаграмму разброса положений глаза в течение 30-секундной фиксации. Также на рисунке показан 3-секундный фрагмент записи для демонстрации амплитуды и ритмичности смещений глаза в процессе фиксации. Эти характеристики дают достаточное представление о размере оперативного поля зрения и моторном обеспечении зрительного процесса.

#### Норма

Прежде чем приступить к описанию характерных особенностей ЗВП и ДГ у детей с нарушением зрения, кратко охарактеризуем остроту зрения и вышеуказанные параметры в нормативной выборке. Более подробно характеристики нормативной группы изложены в нашей совместной статье с А.А. Ивлевой. Медианное значение остроты зрения в выборке составляло 1,7 с межквартильным интервалом 1,5–1,8. Факт значительного превышения остроты зрения в норме условной 1,0 неоднократно отмечается ранее в исследованиях на выборках различного возраста [4, 5]. На наш взгляд, это имеет большее значение при оценке состояния и потенциальных возможностей худшего глаза при односторонних нарушениях. В таких случаях острота зрения лучшего глаза часто принимается равной

1,0, без проверки его предельных возможностей, что искусственно снижает уровень различий между глазами.

Изменения амплитудно-временных параметров ЗВП при уменьшении размера ячеек стимулирующего паттерна в группе детей без патологии зрения заключаются в постепенном нарастании амплитуды основного комплекса ЗВП N75-P100 с согласованным увеличением латентности вышеуказанных компонентов.

ДГ у детей без патологии зрения характеризовались высокой стабильностью и наличием ритмических микродвижений с частотой около 8 Гц и амплитудой до 15 угловых минут (рис. 1). Разнообразие ДГ определялось количеством нерегулярных микро-саккад амплитудой до 45 угловых минут, связанных с восстановлением фиксации после моргания или колебанием уровня селективного внимания.

Нормативная группа является хорошим примером того, что высокая острота зрения может достигаться в широком диапазоне активности центральных отделов зрительной системы и моторного сопровождения, которые отражают индивидуальные особенности зрительного процесса. Таким образом, параметры ЗВП и ДГ у детей без нарушения зрения можно использовать в качестве средства наблюдения за развитием зрительных функций и выявления неэффективно функционирующих звеньев зрительной системы.

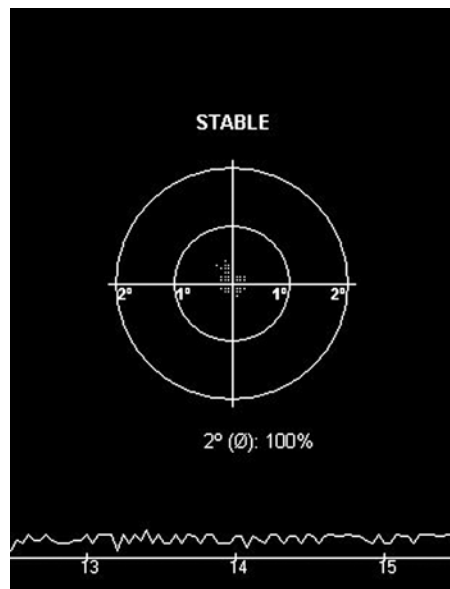
#### Амблиопия

Пациенты с амблиопией демонстрируют широкий диапазон возможных сочетаний параметров ЗВП и ДГ [6]. В зависимости от того, носит амблиопия моно- или билатеральный характер, изменения ЗВП и ДГ имеют различный характер.

При монолатеральной амблиопии ЗВП в условиях

**Рисунок 1**  
**Параметры движений глаза при фиксации в норме. Вверху показан разброс положений глаза при фиксации и масштаб. Внизу 3-секундная часть записи**

**Fig. 1**  
**Parameters of normal eye movements in fixation. Top: interval of fixational eye positions and scale. Below: a 3 second long part of the recording**



бинокулярной стимуляции может не иметь отличий от нормы и демонстрирует ответ максимальной амплитуды при размере ячеек 12 угловых минут (рис. 2). Наряду с этим встречаются пациенты, у которых наблюдается снижение амплитуды ЗВП в области высоких пространственных частот (рис. 3). Это подтверждает мнение о том, что в ряде случаев, даже при высокой остроте зрения лучшего глаза, односторонняя амблиопия может характеризоваться нарушением функций обоих глаз [7]. При двусторонней амблиопии ЗВП максимальной амплитуды регистрируется при стимуляции крупноклеточным паттерном. Дальнейшее уменьшение ячеек паттерна приводит к снижению амплитуды основного комплекса ЗВП и может сопровождаться увеличением латентности комплекса N75-P100 (рис. 4). Как правило, чем больше размер ячеек, при котором наблюдается максимальная амплитуда ЗВП, тем ниже демонстрируемая острота зрения. В результате мы получаем информацию о том, какой размер стимулирующих элементов является оптимальным для зрительной коры, и какие пространственно-частотные каналы наиболее развиты. ЗВП максимальной амплитуды играет важную роль в процессе дальнейшего исследования. Монокулярное тестирование при данном размере ячеек, независимо от вида амблиопии, позволяет оценить характер межочулярной интеграции. Кроме того, в случае двусторонней амблиопии, монокулярное тестирование позволяет выявить доминирующий глаз, а при односторонней амблиопии указывает на глубину нарушения функций худшего глаза. ЗВП максимальной амплитуды, как правило, демонстрирует высокую стабильность воспроизведения и может использоваться в качестве точки отсчета при мониторинге зрительных функций.

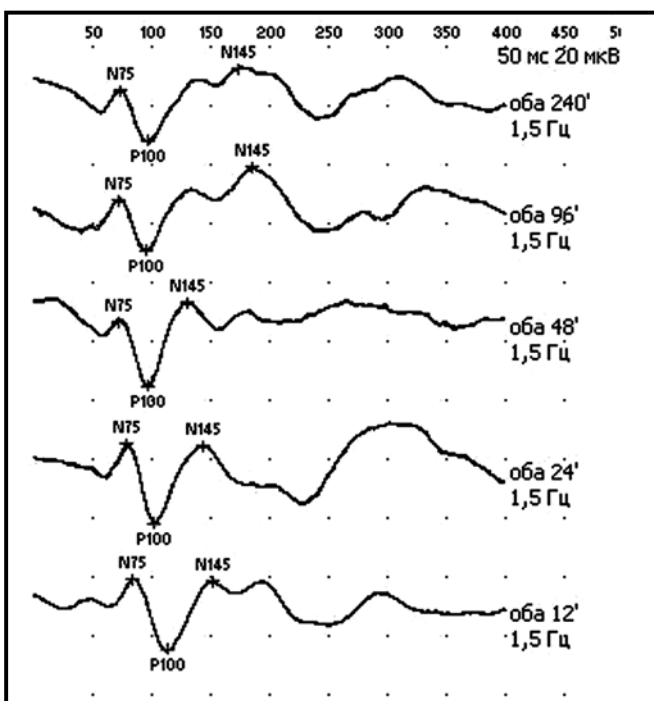
Движения лучшего глаза при односторонней амблиопии, как правило, не имеют различий с наблюдаемыми в норме. Движения глаза с амблиопией изменены и характеризуются меньшей стабильностью, саккадами большей амплитуды и редуцированием ритмического компонента движений (рис. 5). Это согласуется с литературными данными [8]. В целом движения глаза с амблиопией при одностороннем характере нарушения в большей степени отличаются от нормы и более разнообразны, нежели при амблиопии, затрагивающей оба глаза примерно в равной степени. Моторные различия при односторонней амблиопии указывают на степень сенсорного доминирования лучшего глаза в естественной зрительной среде и являются великолепным средством мониторинга развития зрительных функций глаза с амблиопией.

При двусторонней амблиопии ДГ изменены в зависимости от ее степени. Основные изменения, так же как и при односторонней амблиопии, заключаются в снижении стабильности фиксации и редуцировании ритмической составляющей. Выраженность данных изменений связана со степенью снижения зрительных функций и общим развитием внимания. В случае, когда амблиопия затрагивает оба глаза, параметры ДГ при фиксации прекрасно дополняют данные остроты зрения, демонстрируя качество моторного сопровождения зрительного процесса.

Таким образом, при амблиопии параметры ЗВП и ДГ хорошо дополняют друг друга, позволяют объективно оценивать актуальное состояние зрительной системы, способствуя пониманию механизмов реализации демонстрируемой остроты зрения. Полученная информация может быть использована при планировании лечебных мероприятий и быть

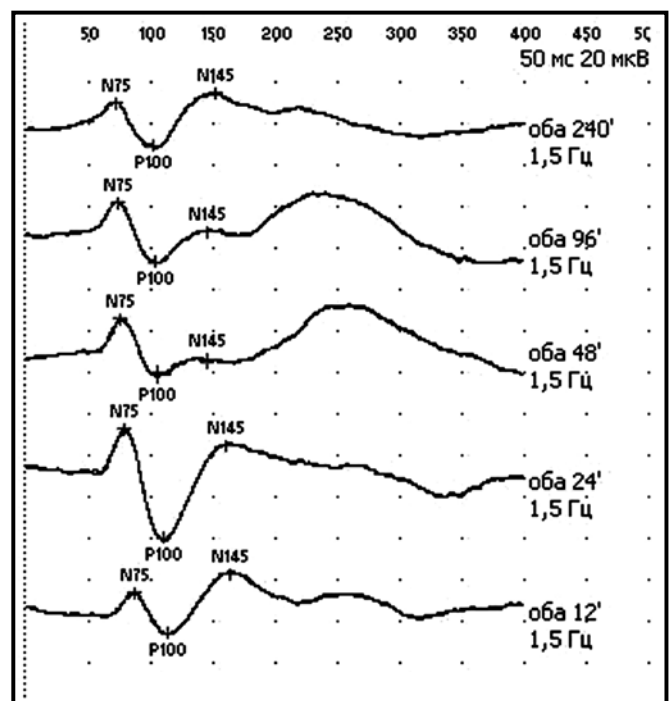
**Рисунок 2**  
ЗВП при односторонней рефракционной амблиопии слабой степени

**Fig. 2**  
VEP in unilateral refractive amblyopia of weak degree

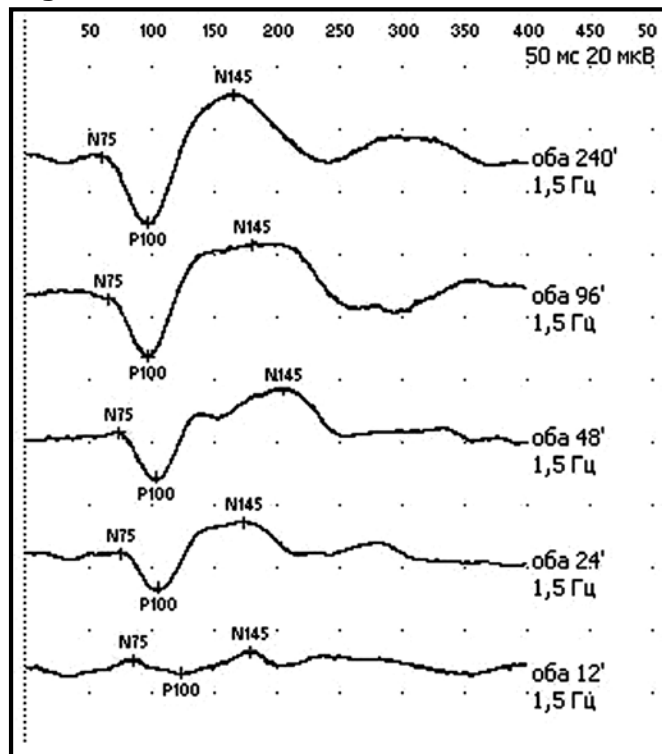


**Рисунок 3**  
ЗВП при односторонней рефракционной амблиопии средней степени

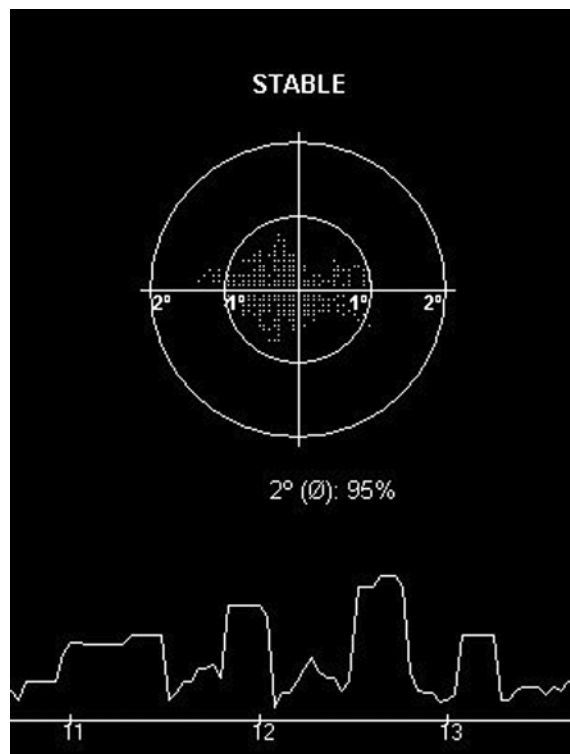
**Fig. 3**  
VEP in unilateral refractive amblyopia of medium degree



**Рисунок 4**  
ЗВП при двусторонней рефракционной амблиопии средней степени  
**Fig. 4**  
VEP in bilateral refractive amblyopia of medium degree



**Рисунок 5**  
Движения глаза при амблиопии. Обозначения как на рисунке 1  
**Fig. 5**  
Eye movements in amblyopia. Legend as in Fig.1



основой для качественного мониторинга зрительных функций.

**Нистагм**

Многочисленной группой пациентов, в которой параметры движений глаза ограничивают возможности пространственного разрешения зрительной системы, являются пациенты с нистагмом. Состав данной группы весьма разнороден по амплитудно-частотным параметрам нистагма и степени нарушения центрального зрения.

При мелкоразмашистом горизонтальном нистагме (рис. 6) в оптимальном частотно-пространственном диапазоне ЗВП не имеет признаков патологических изменений (рис. 7). Как правило, это наблюдается в низкочастотной области тестирования и может являться критерием развития различных пространственно-частотных каналов зрительной системы. С точки зрения зрительно-моторного согласования возможности зрительной системы при таких вариантах нистагма определяются параметрами движений глаза. У таких пациентов качественный мониторинг зрительных функций и оценка потенциальных возможностей могут осуществляться с помощью сопоставления моторных и сенсорных изменений, что позволяет корректировать программу лечебных воздействий.

У пациентов с высокой амплитудой нистагма часто не удается зарегистрировать устойчивый ЗВП на обрабатываемый паттерн, независимо от условий тестирования. При этом ЗВП на вспышку может иметь незначительные изменения или находиться в пределах нормы. В этом случае ключевым параметром, наряду с остротой зрения, позволяющим

осуществлять объективный мониторинг зрительных функций, является запись движений глаза при фиксации (рис. 8). Регистрация ДГ при нистагме имеет ключевое значение, позволяя объективно оценить амплитуду нистагма, его частоту и общую стабильность. Последняя характеристика указывает на потенциальные возможности уменьшения амплитуды нистагма по наличию на записи участков со снижением его амплитуды.

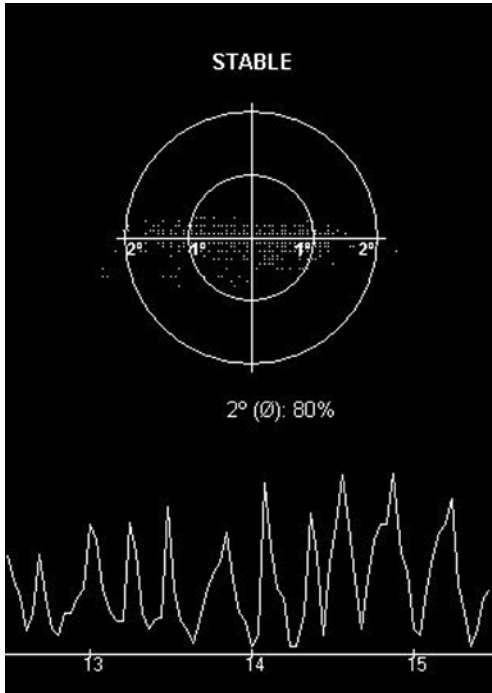
Таким образом, в случае нистагма, независимо от его амплитуды, наиболее важными для объективного мониторинга зрительных функций являются параметры движений глаза при фиксации и реализуемая острота зрения.

**Эксцентричная фиксация**

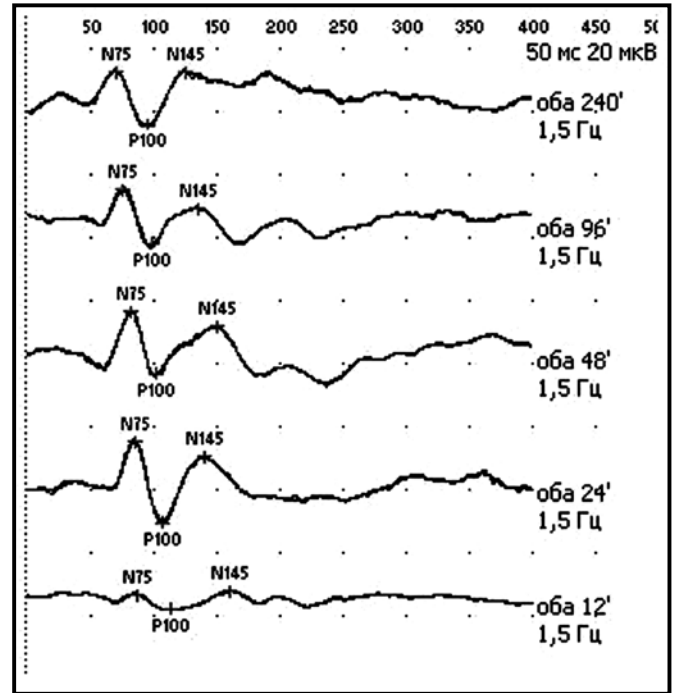
Как правило, при эксцентричной фиксации, независимо от причин нарушения центрального зрения, редко удается получить стабильный ЗВП на обрабатываемый паттерн даже при самом крупном размере ячеек. При этом амплитудно-временные параметры ЗВП на вспышку могут быть слабо изменены и не отражать функциональное состояние центрального зрения [9]. В таких случаях для оценки уровня зрительных функций каждого глаза, наряду с остротой зрения, более информативны параметры движений глаза при фиксации и ее расположение относительно фовеа (рис. 9, 10) [10, 11]. Местоположение области фиксации дает нам возможность прогнозировать предельную остроту зрения [12], а характер движений глаза демонстрирует степень эффективности зрительно-моторной координации.

По характеру движений четко определяется ведущий глаз и степень его доминирования. При

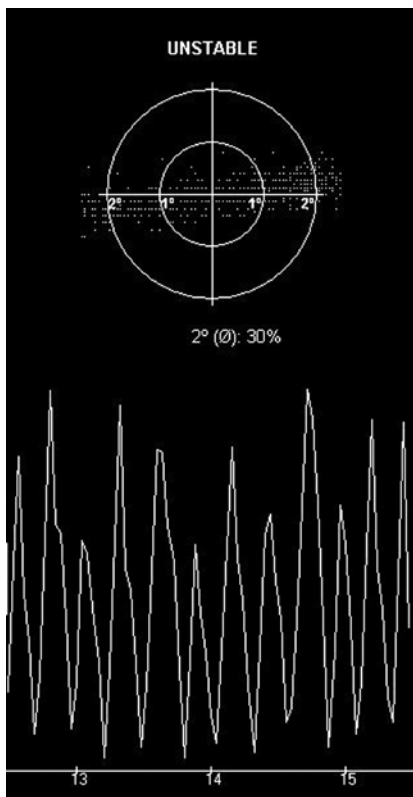
**Рисунок 6**  
 Движения глаза при мелкокоразмашистом горизонтальном нистагме.  
 Обозначения как на рисунке 1  
**Fig. 6**  
 Eye movements in small-swinging horizontal nystagmus. Legend as in Fig.1



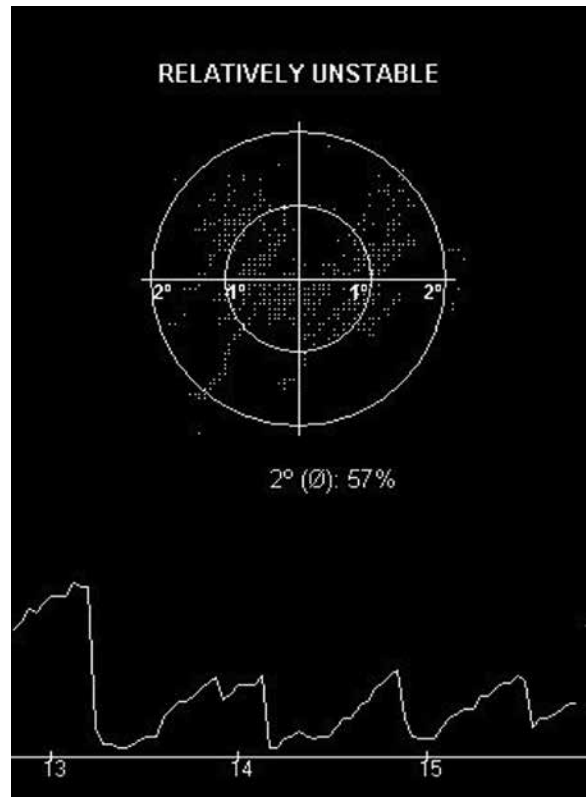
**Рисунок 7**  
 ЗВП на обрацаемый паттерн при мелкокоразмашистом горизонтальном нистагме  
**Fig. 7**  
 VEP to reversed pattern in small-swinging horizontal nystagmus



**Рисунок 8**  
 Движения глаза при среднеразмашистом горизонтальном нистагме. Обозначения как на рисунке 1  
**Fig. 8**  
 Eye movements in middle-swinging horizontal nystagmus. Legend as in Fig.1



**Рисунок 9**  
 Движения глаза при эксцентричной фиксации. Обозначения как на рисунке 1  
**Fig. 9**  
 Eye movements in eccentric fixation. Legend as in Fig.1



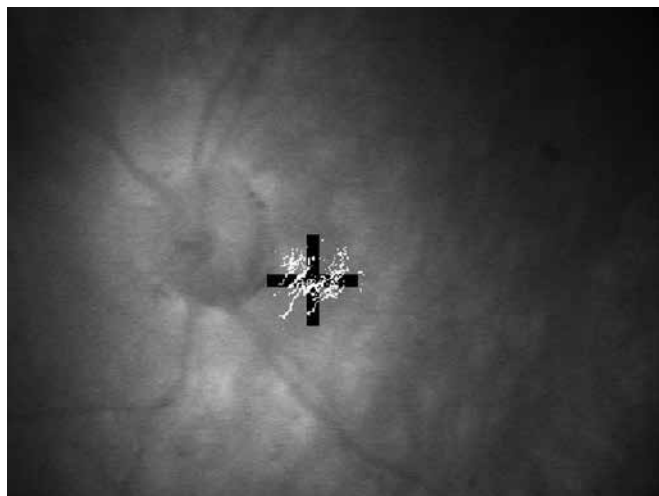


### Рисунок 10

**Эксцентричное положение области фиксации вблизи диска зрительного нерва. Показан объект фиксации и разброс положений глаза при 30-секундной фиксации**

**Fig. 10**

**Eccentric position of fixation area near the visual nerve disc. The object of fixation and the interval of eye positions are shown with 30-second fixation**



равной по абсолютной величине остроте зрения пациенты с более стабильной фиксацией характеризуются меньшей утомляемостью и более эффективной зрительной деятельностью. Таким образом, после достижения предельной или близкой к данной величине остроты зрения на первый план выходит работа над увеличением пластичности и эффективности моторных компонентов зрения. Очевидно, что данная функция улучшается и в процессе естественной адаптации к эксцентричному зрению. Однако целенаправленная работа, построенная на основе результатов регистрации движений глаза при фиксации, в значительной степени облегчает и ускоряет данную адаптацию. Оптимизация зрительно-моторной координации обеспечивает скорейшую социальную адаптацию пациентов и в значительной степени улучшает качество их жизни.

### Выводы

Таким образом, опыт применения регистрации ЗВП расширенного частотного диапазона совместно с информацией о движениях глаза при фиксации

показал высокую информативность данного подхода. В большинстве случаев патологии зрения у детей получаемая информация позволяет адекватно выстраивать программу лечебных мероприятий, обоснованно выбирать тип оперативного вмешательства или направления функциональной реабилитации. Кроме того, в результате комплексного исследования появляется возможность всесторонне оценивать результаты оперативного лечения и функциональных тренировок с точки зрения воздействия на сенсорное и моторное звено зрительного процесса, что дает возможность осуществлять качественный и высокотехнологичный мониторинг функций центрального зрения у детей.

**Кошелев Д.И.** – ORCID ID: 0000-0001-6173-1059

### ЛИТЕРАТУРА

1. Odom J.V., Bach M., Brigell M. et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update) // *Doc. Ophthalmol.* – 2010. – Vol.120, № 1. – P. 111–119.
2. Ярбус А.Л. Роль движений глаза в процессе зрения. – Москва: Наука, 1965. – 166 с.
3. Martinez-Conde S. Fixational eye movements in normal and pathological vision // *Progress in Brain Research.* – 2006. – Vol.154. – P.151–176.
4. Мухамадеев Р.А., Кошелев Д.И., Сироткина И.В. Острота зрения и фиксационные характеристики зрительной системы у школьников младших классов // *Функциональное состояние и здоровье человека: материалы II Всероссийской науч.-практ. конф., г. Ростов-на-Дону.* – 2008. – С.138–140.
5. Гареев Е.М., Мухамадеев Р.А., Кошелев Д.И. Зависимость остроты зрения офтальмологически здоровых людей от толщины макулярной области сетчатки // *Сенсорные системы.* – 2017. – № 4. – С. 306–311.
6. Кошелев Д.И., Резбаева Г.Н., Яруллина Л.З. Зрительные вызванные потенциалы на обрабатываемый паттерн и параметры фиксационных движений глаза при выборе тактики лечения амблиопии // *Точка зрения. Восток-Запад.* – 2017. – № 4. – С. 98–101.
7. Halfeld Furtado de Mendonca R., Abbruzzese S., Bagolini B. et al. Visual evoked potential importance in the complex mechanism of amblyopia // *Int Ophthalmol.* – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 515–519.
8. Subramanian V., Jost R.M., Birch E.E. A Quantitative Study of Fixation Stability in Amblyopia // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1998–2003.
9. Кошелев Д.И., Галаутдинов М.Ф., Вахмянина А.А. Опыт применения зрительных вызванных потенциалов на вспышку в оценке функций зрительной системы // *Вестник ОГУ.* – 2014. – № 12. – С. 181–187.
10. Кошелев Д.И., Сироткина И.В., Лебедев И.В. Положение области фиксации и значимые характеристики движений глаза при нарушении центрального зрения // *Вестник ОГУ.* – 2009. – № 12. – С. 74–77.
11. Сироткина И.В., Фахретдинова Д.А., Кошелев Д.И. Острота зрения и показатели фиксации при нарушении центрального зрения различного генеза // *Вестник ОГУ.* – 2014. – № 12. – С. 271–275.
12. Справочник по инженерной психологии / год ред. Б.Ф. Ломова. – Москва: Машиностроение, 1982. – 368 с.

УДК 617.751

**А. А. ИВЛЕВА, Д.И. КОШЕЛЕВ**

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

## Нормативные значения амплитудно-временных параметров зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на обращаемый шахматный паттерн у детей 7-14 лет без нарушения зрения

### Контактная информация:

**Ивлева Анна Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии зрения

**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Рихарда Зорге, д. 67/1, **тел.** (347) 293-42-11, **e-mail:** annaviv93@gmail.com

**Цель работы.** Исследовать изменения амплитудно-временных параметров зрительных вызванных потенциалов на обращаемый шахматный паттерн в зависимости от размера стимулирующих элементов паттерна у детей без нарушения зрения.

**Материал и методы.** В исследовании приняли участие 50 детей в возрасте 7-14 лет. Регистрация ЗВП осуществлялась бинокулярно с расстояния 1 метр. В качестве стимула использовалась последовательная серия шахматных паттернов с размером ячеек 240, 96, 48, 24 и 12 угл. мин.

**Результаты.** Амплитуда и латентность комплекса ЗВП N75-P100 увеличивалась при уменьшении размера ячеек паттерна. Приведены основные описательные статистики для исследованной выборки.

**Заключение.** Полученные данные могут быть использованы в качестве нормативных при проведении исследования ЗВП на обращаемый шахматный паттерн у детей с нарушением зрения.

**Ключевые слова:** зрительные вызванные потенциалы, нормативные значения.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-134-140

(Для цитирования: Ивлева А.А., Кошелев Д.И. Нормативные значения амплитудно-временных параметров зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на обращаемый шахматный паттерн у детей 7-14 лет без нарушения зрения. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 134-140)

**A. A. IVLEVA, D.I. KOSHELEV**

Federal State Institution Russian Eye and Plastic Surgery Center, Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation

## Normative values of the amplitude-latency parameters of the visual evoked potentials (VEP) on the reversal checkboard pattern in 7-14 y.o. children without visual impairments

### Contact details:

**Ivleva A.A.** – Junior Researcher of the Laboratory of Neurophysiology of Vision

**Address:** 67/1 Zorge St., Ufa, Russian Federation, 450075, Russian Federation, **tel.:** (347) 293-42-11, **e-mail:** annaviv93@gmail.com

**Objective.** To investigate the change in the amplitude-latency parameters of the visual evoked potentials (VEP) on the reversal checkboard pattern depending on the size of the pattern elements in children without visual impairments.



**Material and methods.** The study involved 50 children aged 7-14 years. VEP was registered binocularly from the distance of 1 meter. A sequential series of checkboard patterns with a check size of 240, 96, 48, 24 and 12 arcminutes was used as a stimulus.

**Results.** The amplitude and latency of the N75-P100 VEP complex increased with a decrease in the size of the pattern checks. The main descriptive statistics for the studied group were given.

**Conclusion.** The obtained data can be used as normative values in clinical studies of the VEP on a reversal checkboard pattern in children with visual impairments.

**Key words:** visual evoked potentials, normative values.

**(For citation:** Ivleva A.A., Koshelev D.I. Normative values of the amplitude–latency parameters of the visual evoked potentials (VEP) on the reversal checkboard pattern in 7–14 y.o. children without visual impairments. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 134–140)

Метод зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в настоящее время применяется в клинической практике для объективной оценки функционального состояния зрительного анализатора, уточнения диагноза и мониторинга развития зрительной системы. Наиболее часто используется регистрация ЗВП на вспышку, что обусловлено возможностью проведения исследования, независимо от возраста, качества фиксации и внимания. Однако результаты ЗВП на вспышку преимущественно отражают активность зрительных структур периферии поля зрения [1]. Кроме того, ЗВП на вспышку у взрослых испытуемых демонстрируют значительную вариабельность формы и амплитудно-временных параметров основных компонентов. Преодолеть данные недостатки позволило использование метода регистрации ЗВП на обращаемый шахматный паттерн, позволяющего получать устойчивый по форме и амплитудно-временным параметрам ответ от центрального поля зрения [2].

В международных стандартах по регистрации ЗВП рекомендуется исследование зрительных потенциалов при двух размерах ячеек паттерна – 60 и 15 угловых минут [3]. Ограничиваясь только данными рекомендациями, зачастую не удается зарегистрировать устойчивые ЗВП у пациентов с плохой центральной фиксацией и низкой остротой зрения или удается зарегистрировать ЗВП только на паттерн с крупными ячейками. Наряду с этим, у данных пациентов амплитудно-временные параметры ЗВП на вспышку могут быть незначительно изменены или находиться в пределах нормального диапазона. В совокупности, эти два обстоятельства не позволяют осуществлять полноценный мониторинг состояния зрительных функций, что особенно важно для оценки эффективности оперативных воздействий и функциональных лечебных мероприятий.

Другой актуальной проблемой использования ЗВП в клинической практике является то, что абсолютные значения амплитуды ЗВП обладают достаточно высокой межиндивидуальной вариабельностью, а также изменяются с возрастом. Недостаточность имеющихся нормативных данных приводит к определенной сложности в клинической интерпретации результатов ЗВП.

В целях преодоления данного ограничения, мы провели исследование ЗВП на серии обращаемых паттернов с различным угловым размером элементов – 240, 96, 48, 24 и 12 угл. мин. – у детей 7-14 лет с эмметропией и без нарушения зрительных функций, что позволило получить более полноценное представление о функциональном состоянии коркового отдела зрительного анализатора.

В ходе естественного развития зрительной системы у детей наблюдается ряд морфологических и функциональных преобразований: миелинизация аксонов, рост дендритов и аксонов, дифференцировка различных типов нейронов. Результатом этих изменений является увеличение разрешающей способности зрительной системы. Происходит настройка зрительной системы на восприятие стимулов с различной пространственной частотой, что обеспечивается взаимодополняющей работой двух подсистем зрения. Одна из них (магноцеллюлярная) обеспечивается крупными ганглиозными клетками и имеет низкую разрешающую способность, осуществляя общее грубое восприятие зрительного стимула. Другая система (парвоцеллюлярная), производит его детальный анализ. Парвоцеллюлярная система берет начало в мелких ганглиозных клетках фoveальной части сетчатки, рецептивные поля которых отличаются малыми размерами и чувствительностью к высоким пространственным частотам [4, 5].

Относительно большая зрелость структур магноцеллюлярного зрительного пути на ранних этапах жизни обуславливает успешность анализа изображений, характеризующихся низкой пространственной частотой и определяющих возможность выделения контуров и крупных деталей объекта.

В исследовании A. Farrant и L.Q. Uddin с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии было обнаружено наличие ассиметричного паттерна развития магно- и парвоцеллюлярной систем при сравнении детей в возрасте 7-12 лет и взрослых в возрасте 18-31 года. Дети демонстрировали большую функциональную интеграцию областей мозга, относящихся к магноцеллюлярному зрительному пути, а взрослые – к парвоцеллюлярному [6].

Незрелость анатомических структур определяет и незрелость вызванных потенциалов зрительной коры, изменения которых в процессе индивидуального развития следует учитывать при анализе результатов электрофизиологических исследований [7]. Таким образом, нормативные данные у детей различных возрастных групп необходимы для корректной интерпретации результатов исследований и объективного мониторинга состояния зрительной системы.

#### Материал и методы

Проанализированы данные ЗВП на обращаемый паттерн у 50 офтальмологически здоровых детей в возрасте от 7 до 14 лет, проходивших обследование в лаборатории нейрофизиологии зрения ФГБУ «ВЦГПХ» Минздрава России.



Остроту зрения измеряли бинокулярно и монокулярно по модифицированным таблицам с кольцами Ландольта, позволяющим измерить остроту зрения в диапазоне 0.7-2.0. Клиническую рефракцию определяли на автоматическом рефрактометре HRK-8000A, производства «Huvitz Co., Ltd» (Южная Корея) с точностью до 0.25 дптр. Регистрация ЗВП осуществлялась бинокулярно с расстояния 1 м при помощи 4-канального электронейромиографа «Нейро-МВП-4» производства компании «Нейро-софт» и соответствующего программного обеспечения. Мы использовали бинокулярную стимуляцию, так как именно бинокулярный ответ демонстрирует, каким образом функционируют нейронные структуры зрительной коры в условиях наиболее близких к естественным. Электроды для записи ЗВП устанавливались по международной системе 10-20 на

точки Oz (активный электрод), Cz (референтный) и Frz (заземляющий). Импеданс под электродами не превышал 5 кОм. В качестве стимула использовалась последовательная серия шахматных паттернов с размером ячеек 240, 96, 48, 24 и 12 угл. мин.

### Результаты

Средняя бинокулярная острота зрения в выборке составила  $1,6 \pm 0,25$  (M±Sd), при этом монокулярная острота зрения у всех испытуемых была не ниже 1.0. Значения сферического и цилиндрического компонентов клинической рефракции не выходили за пределы  $\pm 0,75$  дптр.

Одним из важнейших параметров для оценки состояния зрительных проводящих путей является латентность компонента ЗВП N75 (табл. 1). Он является первым достаточно устойчивым компонен-

**Таблица 1**

**Показатели латентности компонента N75 на шахматный паттерн с различным размером ячеек**

**Table 1**

**Indicators of latency of the N75 component to checkboard pattern with various sizes of checks**

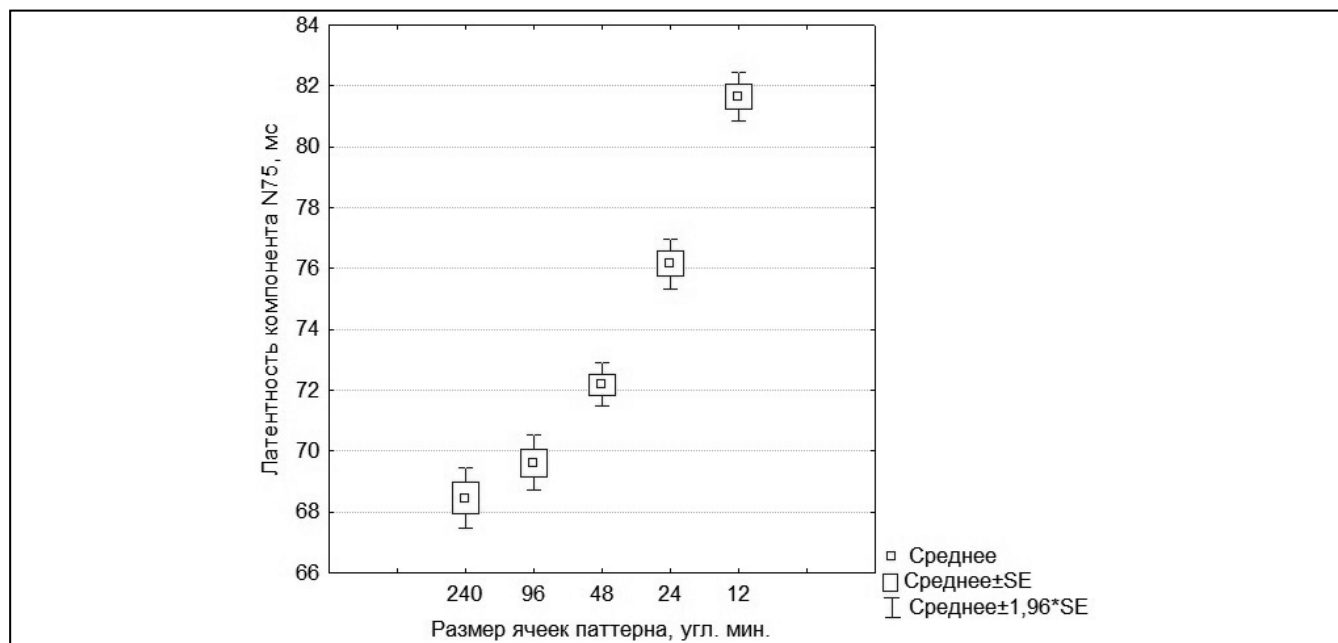
Размер ячеек обрабатываемого паттерна, угл. мин	Латентность, мс (M±Sd)	Медиана, мс	Нижний квартиль, мс	Верхний квартиль, мс	10-й процентиль, мс	90-й процентиль, мс
240	68,7±3,3	68,4	66,6	71,6	65,0	72,5
96	69,6±3,4	70,0	68,4	71,6	65,8	73,4
48	72,3±2,5	71,6	70,0	73,4	70,0	76,6
24	76,1±3,0	76,6	75,0	78,4	71,6	80,0
12	81,6±2,9	81,6	80,0	83,4	78,4	85,0

**Рисунок 1**

**Изменение латентности компонента N75 в зависимости от размера ячеек стимулирующего паттерна**

**Fig. 1**

**Changing the latency of the N75 component depending on the sizes of checks of the stimulating pattern**





том для использования в клинической практике. По его латентности можно косвенно судить о скорости проведения зрительного сигнала от сетчатки до первичной проекционной зрительной коры.

С уменьшением размера ячеек стимулирующего паттерна среднее значение этого показателя в общей выборке растет (рис. 1). Это является адекватной реакцией на изменение углового размера элементов паттерна, так как крупные ганглиозные клетки с аксонами большего диаметра, относящиеся к магноцеллюлярной системе, преимущественно реагируют на стимулы с низкой пространственной частотой и проводят информацию чуть быстрее, тогда как мелкие ганглиозные клетки фовеальной части сетчатки, относящиеся к парвоцеллюлярной системе, активно включаются в передачу информации о стимулах с высокой пространственной частотой и передают информацию чуть медленнее из-за меньшего диаметра аксонов.

Низкий коэффициент вариации при любом размере ячеек паттерна (от 3,5 до 4,8) свидетельствует о высокой устойчивости данного параметра, что делает его наиболее приоритетным для оценки состояния волокон зрительного нерва.

Латентность компонента P100 (табл. 2) характеризует процессы, связанные с первичным анализом характеристик зрительного стимула. Для этого параметра так же характерен достаточно низкий коэффициент вариации (от 3,3 до 5,7), но зависимость латентности от размера ячеек стимулирующего паттерна соблюдается менее строго (рис. 2), что, возможно, отражает процесс взаимодействия нейронов зрительной коры с различным размером рецептивных полей.

**Таблица 2**  
**Показатели латентности компонента P100 на шахматный паттерн с различным размером ячеек**  
**Table 2**  
**Indicators of latency of the P100 component to checkboard pattern with various sizes of checks**

Размер ячеек обрабатываемого паттерна, угл. мин	Латентность, мс (M±Sd)	Медиана, мс	Нижний квартиль, мс	Верхний квартиль, мс	10-й процентиль, мс	90-й процентиль, мс
240	99,8±4,7	100,0	96,6	102,0	93,4	106,0
96	98,7±3,3	98,4	96,6	100,0	95,0	103,0
48	100,0±5,7	100,0	96,6	102,0	95,0	105,5
24	101,9±4,0	102,0	98,4	103,0	97,5	107,5
12	107,0±4,7	107,5	103,0	110,0	100,0	113,0

**Рисунок 2**  
**Изменение латентности компонента P100 в зависимости от размера ячеек стимулирующего паттерна**  
**Fig. 2**  
**Changing the latency of the P100 component depending on the sizes of checks of the stimulating pattern**

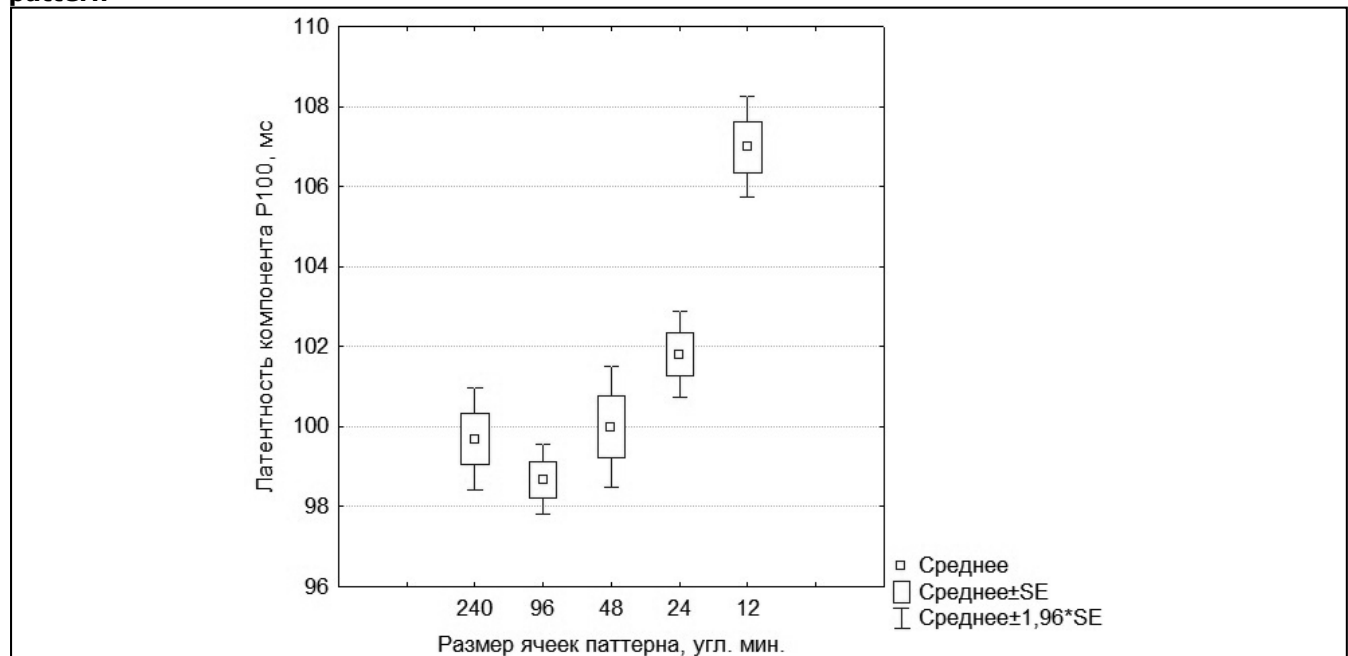


Таблица 3

Показатели амплитуды комплекса N75-P100 на шахматный паттерн с различным размером ячеек

Table 3

Indicators of the amplitude of the N75-P100 complex to checkboard pattern with various sizes of checks

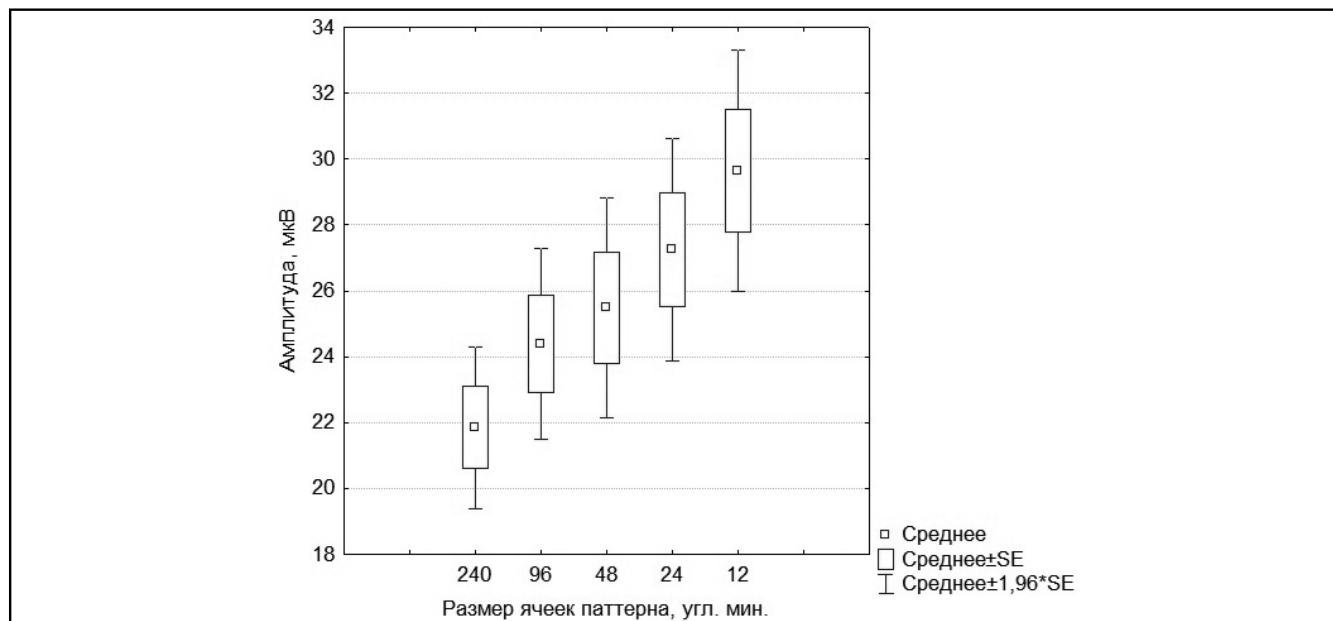
Размер ячеек обрабатываемого паттерна, угл. мин	Амплитуда, мкВ (M±Sd)	Медиана, мкВ	Нижний квартиль, мкВ	Верхний квартиль, мкВ	10-й процентиль, мкВ	90-й процентиль, мкВ
240	21,1±6,9	20,2	16,0	25,1	13,4	32,4
96	23,7±8,4	22,0	16,6	29,7	14,5	33,8
48	24,4±8,6	22,6	17,6	30,0	15,6	35,0
24	26,6±10,3	23,8	19,2	34,2	15,4	40,0
12	28,9±10,5	28,0	18,8	36,7	16,3	43,2

Рисунок 3

Изменение амплитуды комплекса N75-P100 в зависимости от размера ячеек стимулирующего паттерна

Fig. 3

Changing the amplitude of the N75-P100 complex depending on the sizes of checks of the stimulating pattern



Амплитуда комплекса N75-P100 (табл. 3) является отражением суммарной активности нейронов, задействованных на ранних этапах обработки зрительной информации. Высокий коэффициент вариации при любом размере ячеек паттерна (от 32,5 до 38,5) свидетельствует о значительной индивидуальной вариабельности признака, что снижает диагностическую ценность данного показателя по сравнению с латентностью компонентов N75 и P100. Тем не менее, на приведенном графике (рис. 3) четко прослеживается тренд увеличения амплитуды комплекса N75-P100 при уменьшении размера стимулирующих элементов паттерна. Мы считаем, что вне зависимости от абсолютных значений амплитуды эта закономерность также может быть

использована в качестве диагностического инструмента.

Таким образом, большая часть показателей в выборке продемонстрировала четкую динамику изменения амплитудно-временных параметров ЗВП (рис. 1-3). Тем не менее, в ряде случаев, мы наблюдали отклонение от данной закономерности (рис. 4-5).

Примерно для 25% процентов испытуемых (находящихся в нижнем квартиле распределения и обладающих наиболее низкими абсолютными значениями амплитуды комплекса N75-P100), не отмечалось увеличения амплитуды комплекса N75-P100 ЗВП при уменьшении размера стимулирующих элементов паттерна (табл. 3). Учитывая отсутствие статистически значимых различий средних значе-

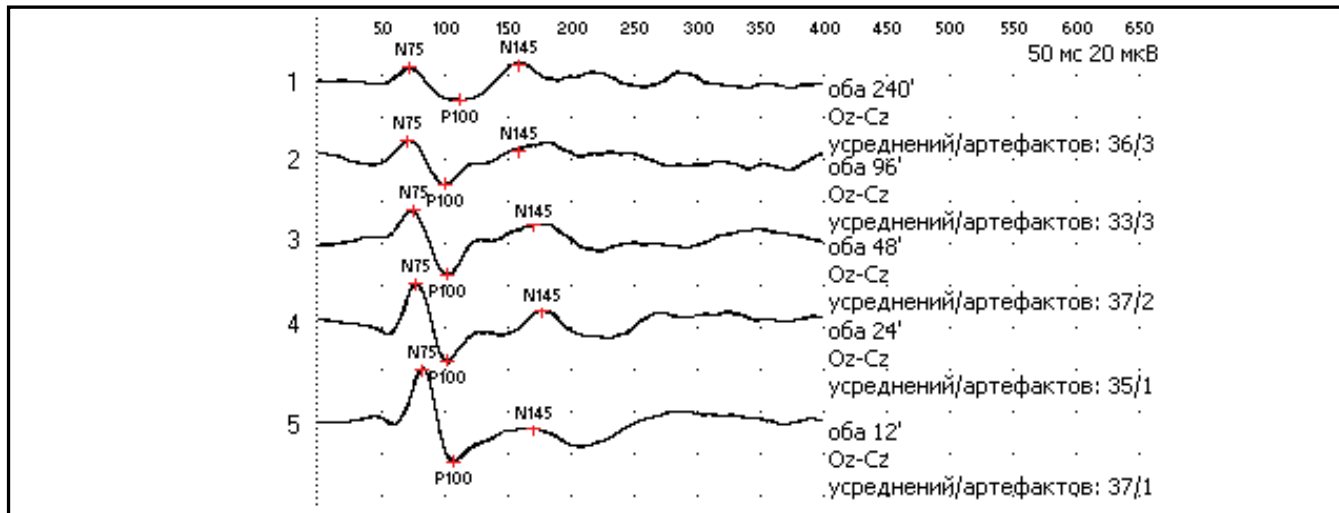


**Рисунок 4**

**Пример увеличения амплитуды комплекса N75-P100 при уменьшении размера ячеек стимулирующего паттерна (от 15 до 43 мкВ)**

**Fig. 4**

**Example of the increase of the amplitude of the N75-P100 complex in case of decreasing sizes of checks of the stimulating pattern (from 15 to 43 micro Volt)**

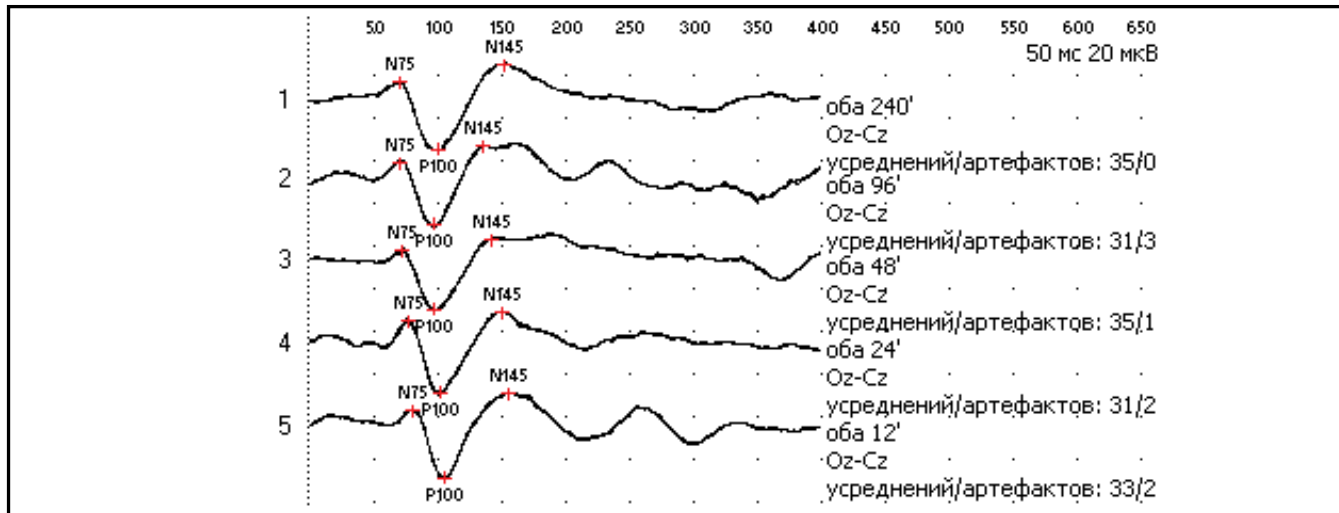


**Рисунок 5**

**Пример сохранения амплитуды комплекса N75-P100 на приблизительно одинаковом уровне независимо от изменения размеров ячеек паттерна (30-32 мкВ)**

**Fig. 5**

**Example of preserving the amplitude of the N75-P100 complex at an approximately the same level independent of the changed sizes of the pattern checks (30-32 micro Volt)**



ний остроты зрения и возраста данной подгруппы от остальной выборки, можно предполагать, что наблюдаемый эффект связан с незаконченным развитием высокочастотных каналов зрительной системы. Также не исключено, что причиной наблюдаемого эффекта является сбой системы фокусировки. Однако это остается лишь предположением, так как все испытуемые не имели жалоб на зрение. Тем не менее, мы считаем, что испытуемые, у которых не наблюдается увеличения амплитуды комплекса N75-P100 ЗВП при уменьшении размера стимулирующих элементов паттерна, требуют более пристального внимания.

Таким образом, мы видим, что высокая острота зрения на уровне коркового отдела зрительного

анализатора может обеспечиваться различными вариантами амплитудно-временных параметров ЗВП, отражающих нейронную активность центральных отделов зрительной системы. Это дает нам представление о некой области «нормальных» значений, которые могут быть использованы при оценке функционального состояния зрительного анализатора пациента и эффективности оперативных вмешательств. Приведенные в работе показатели амплитуды и латентности основных компонентов ЗВП позволяют оценивать клинические результаты с различной степенью строгости (табл. 1-3), что позволяет адекватно определять положение диагностических данных пациента относительно ядра нормативной группы.

**Ивлева А.А.** – ORCID ID: 0000-0002-4027-4749  
**Кошелев Д.И.** – ORCID ID: 0000-0001-6173-1059

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кошелев Д.И., Галаутдинов М.Ф., Вахмянина А.А. Опыт применения зрительных вызванных потенциалов на вспышку в оценке функций зрительной системы // XXV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии микрохирургии глаза»: Вестник ОГУ. – 2014. – №12 (173).

2. Опыт применения вызванных потенциалов в клинической практике / под ред. В.В. Гнездицкого, А.М. Шамшиновой. – Москва: АОЗТ «Антидор», 2001. – 480 с

3. Odom J. V. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update) / Odom J. V., Bach M., Brigell M. et al. // Doc. Ophthalmol. – 2010. – V.120. – №1. – P. 111-119.

4. Муравьева, С.В. Исследование функционального состояния магно- и парво-каналов зрительной системы человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.03.01 / Муравьева Светлана Владимировна; Инст. физиологии им. И.П. Павлова РАН. – Санкт-Петербург, 2013. – 18 с.

5. Kaplan, E. The M, P and K pathways of the Primate Visual System revisited / E. Kaplan // The New Visual Neuroscience: ed. by J.S. Werner, L.M. Chalupa. – Cambridge: MIT Press, 2012. – P. 215-227.

6. Farrant, A. Asymmetric development of dorsal and ventral attention networks in the human brain / A. Farrant, L.Q. Uddin // Dev. Cogn. Neurosci. – 2015. – № 12. – P. 165-174.

7. Шамшинова, А.М. Вызванные потенциалы сетчатки и мозга, особенности их регистрации у детей / А.М. Шамшинова // Зрительные функции и их коррекция у детей: под ред. С.Э. Аветисова, Т.П. Кащенко, А.М. Шамшиновой. – Москва: Медицина, 2005. – С. 427-458.

**КОРОТКИЕ СООБЩЕНИЯ (СЛУЧАИ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ)**

УДК 617.751

**Р.З. КАДЫРОВ, Р.Э. ПРИМОВ, И.Р. КАРАЧУРИНА**

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

**Клинический случай применения биоматериалов «Аллоплант» в хирургическом лечении офтальмологических осложнений у пациента с синдромом Лайелла****Контактная информация:****Кадыров Радик Завилович** – доктор медицинских наук, генеральный директор**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 76/1, **тел.** (347) 224-68-12, **e-mail:** radkad@yandex.ru

*В статье представлен клинический случай лечения больной с офтальмологическими осложнениями синдрома Лайелла. Пациентке с частыми обострениями кератита были проведены реваскуляризирующие операции, перилимбальное пломбирование, блефарорафия аллосухожильными нитями серии «Аллоплант», что позволило полностью купировать воспалительный процесс. При этом значительно повысилась острота зрения (в 10 раз), прошла светобоязнь, и пациентка на сегодняшний день ведет полноценный образ жизни. Если в начале заболевания она была вынуждена проходить лечение каждые два месяца, то после проведения регенеративной хирургии состояние глаз позволяет проводить ей один раз в год перилимбальное пломбирование в качестве поддерживающей терапии. Кроме того, исчезли признаки синдрома «сухого глаза» и отпала необходимость постоянного применения слезозаменителей, что в свою очередь также повысило «качество жизни» нашей пациентки.*

**Ключевые слова:** биоматериал «Аллоплант», синдром Лайелла, кератит, блефарорафия.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-141-144

**(Для цитирования:** Кадыров Р.З., Примов Р.Э., Карачурина И.Р. Клинический случай применения биоматериалов «Аллоплант» в хирургическом лечении офтальмологических осложнений у пациента с синдромом Лайелла. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 141–144)

**R.Z. KADYROV, R.E. PRIMOV, I.R. KARACHURINA**

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

**Clinical case of Alloplant biomaterial use in surgical treatment of ophthalmological complications in patient with Lyell's syndrome****Contact details:****Kadyrov R.Z.** – D.Sc.(medicine), Director General, **tel.:** (347) 224-68-12, **e-mail:** radkad@yandex.ru

*The article presents a clinical case of treating a patient with ophthalmological complications of Lyell's syndrome. The patient with recurrent exacerbations of keratitis was performed revascularization operations, perilimbal filling, and blepharorhaphy with allotendinous Alloplant sutures which fully arrested the inflammatory process. The vision acuity increased 10 times, photophobia seceded and the patient nowadays leads a full life. While at the beginning of the disease, she had to undergo treatment every two months, after the regenerative surgery the eye condition allowed performing the perilimbal filling once a year as supporting*

therapy. Besides, the signs of the "dry eye" syndrome disappeared and there is no need to constantly use tear substitutes, which also increased the patient's life quality.

**Key words:** Alloplant biomaterial, Lyell's syndrome, keratitis, blepharorhaphy.

**(For citation:** Kadyrov R.Z., Primov R.E., Karachurina I.R. Clinical case of Alloplant biomaterial use in surgical treatment of ophthalmological complications in patient with Lyell's syndrome. Practical Medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 141–144)

Синдром Лайелла (син. – Lyell-синдром, буллезная токсидермия, токсический эпидермальный некролиз, L51.2 по МКБ-10) – тяжелая, острая, нередко угрожающая жизни пациента, токсико-аллергическая реакция, характеризующаяся буллезным поражением кожи и слизистых оболочек.

Частота встречаемости токсического эпидермального некролиза составляет 4-6 случаев на 1 млн населения в год [1]. По летальности среди аллергических реакций немедленного типа синдром Лайелла уступает лишь анафилактическому шоку. Показатель смертности от данного заболевания, по данным различных источников, составляет 30-70%. Женщины болеют в 1,5 раза чаще мужчин. Большое значение имеет наследственная предрасположенность к аллергии и аутоиммунным заболеваниям.

В литературе впервые токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) был описан в 1939 году Debre, Lamu, Lomote под названием «пузырчатая токсидермия с пузырьчатым эпидермолизом». В 1956 году синдром повторно описал шотландский дерматолог A. Lyell, именем которого и названа данная патология [2].

На сегодняшний день принято выделять две основные формы заболевания. Первая – синдром Лайелла, индуцированный стафилококками (*Staphylococcus scalded skin syndrome*, SSSS, L00 по МКБ-10), который наблюдается, как правило, у детей младшего возраста и обусловлен экзотоксином золотистого стафилококка.

Вторая форма ТЭН чаще развивается у взрослых как аллергическая реакция, обусловленная приемом лекарственных средств, в первую очередь, сульфаниламидных препаратов, антибиоти-

ков, противосудорожных и противотуберкулезных средств.

Для синдрома Лайелла характерны обширные поражения кожи по типу эрозий и сливающихся булл. Пораженные очаги резко болезненны и кровоточат при малейшем прикосновении (положительный симптом Никольского). В процесс вовлекаются слизистые оболочки различных органов, в первую очередь, эрозивно-язвенные изменения появляются в глазах, органах ЖКТ, мочеполовой системы. К общим симптомам относятся повышение температуры тела до 39-41°C, головная боль, тошнота, спутанность сознания. В последующем состоянии пациента усугубляется развитием полиорганной недостаточности, интоксикации и присоединением инфекционных осложнений. Лечение проводят в условиях интенсивной терапии, которое заключается в поддержании водного, электролитного и белкового баланса, десенсибилизирующей и симптоматической терапии, тщательном уходе за пациентом (профилактика инфекционных осложнений).

Офтальмологические осложнения при синдроме Лайелла развиваются у 80% пациентов и могут прогрессировать годами после разрешения острого процесса [4]. Поражения глаз появляются одновременно с поражением кожи. Пациента беспокоят покраснение обоих глаз, сухость, раздражение, умеренное слизистое отделяемое. Частой жалобой является светобоязнь. При осмотре выявляется гиперемия и хемоз конъюнктивы, конъюнктивальные пленки и отек век. Прогрессирующие дефекты

## Рисунок 2

**Левый глаз той же пациентки (до лечения). Из-за светобоязни и блефароспазма сфотографировать глаз удалось лишь во время операции**

## Fig. 2

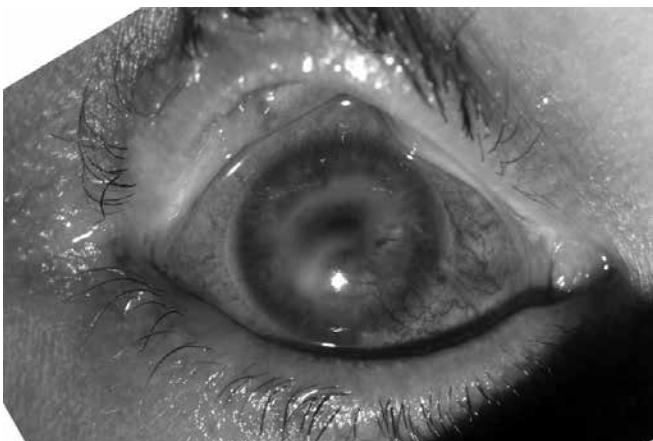
**Left eye of the same patient (before treatment). Because of photophobia and blepharospasm, the eye could be photographed during the operation only**

## Рисунок 1

**Правый глаз пациентки Ш. (до лечения). Выраженная воспалительная реакция, с помутнением роговицы.**

## Fig. 1

**Right eye of patient Sh. (before treatment). Expressed inflammation, aglia.**



роговичного эпителия могут привести к изъязвлениям и перфорации роговицы. Сложность лечения офтальмологических осложнений обусловлена повреждением стволовых клеток лимбального эпителия, неоваскуляризацией и присоединением инфекции.

#### Описание клинического случая

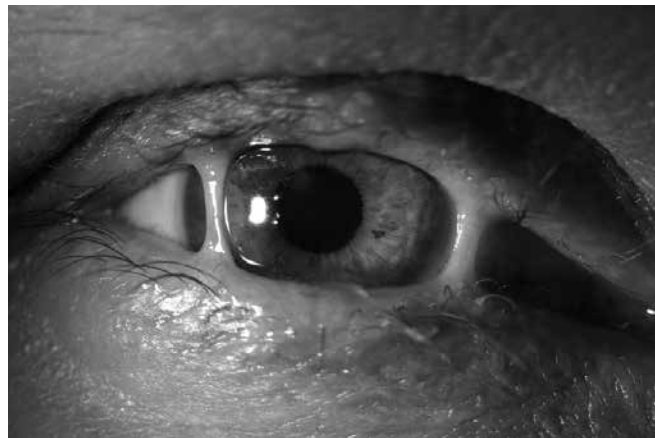
Пациентка Ш., 30 лет, была направлена в ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2012 году с диагнозом: «ОУ Последствия синдрома Лайелла. Язва роговицы. Кератouveит». Пациентка связывает начало заболевания с применением 30% раствора альбуцида. В 2010 году после закапывания данного препарата в глаза у больной развился токсический эпидермальный некролиз и она была доставлена в реанимационное отделение городской клинической больницы. После длительного прохождения курса интенсивной терапии, пациентка заметила постепенное снижение остроты зрения, связанное с последствиями син-

дрома Лайелла, а с апреля 2012 года присоединилась светобоязнь.

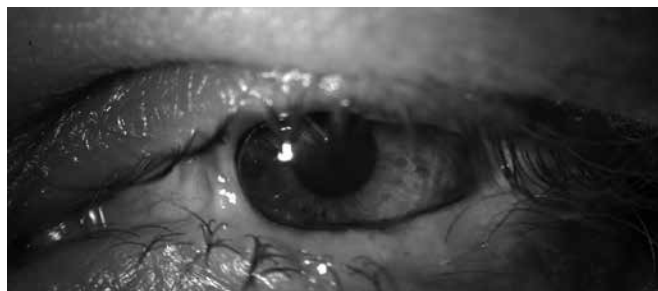
В течение 2012 года пациентка была госпитализирована в наше лечебное учреждение 5 раз, с выраженной воспалительной реакцией (кератитом), с угрозой перфорации роговицы (рис. 1, 2).

За это время ей были проведены следующие операционные вмешательства: на правый глаз – аутопластика роговицы конъюнктивальным лоскутом (пластика по Кунту) с блефаророфией, перилимбальное пломбирование [5], иссечение холязиона и эпиляция ресниц, иссечение рубцов конъюнктивы, абтурация нижних слезных точек. На левый глаз –

**Рисунок 4**  
**Правый глаз пациентки Ш. после блефаророфии аллосухожильными нитями, покрытыми эпителием**  
**Fig. 4**  
**Right eye of patient Sh. after blepharoraphy with allotendinous Allowplant sutures covered with epithelium**



**Рисунок 3**  
**Левый глаз пациентки Ш. после проведенного лечения**  
**Fig. 3**  
**Left eye of patient Sh. (after treatment)**



**Рис. 5**  
**Пациентка Ш. (до лечения). Выраженная светобоязнь и блефароспазм**  
**Fig. 5**  
**Patient Sh. (before treatment). Expressed photophobia and blepharospasm**



**Рис. 6**  
**Та же пациентка после лечения**  
**Fig. 6**  
**The same patient after treatment**







передняя и задняя аутолимфосорбция [6], реваскуляризация хориоидеи, перилимбальное пломбирование, блефарорафия аллосухожильными нитями [Гурьянов А.С.]. В 2013 году на левый глаз: вскрытие гранулемы, иссечение рубцов конъюнктивы верхнего века, блефарорафия аллосухожильными нитями. В дальнейшем ежегодно однократно поддерживающая операция – перилимбальное пломбирование биоматериалом «Аллоплант». После проведенной блефарорафии и реваскуляризирующих операций, воспалительный процесс в обоих глазах купировался, светобоязнь полностью прошла (рис. 3).

Аллосухожильные нити покрылись конъюнктивальным эпителием и не вызывали раздражения глаз (рис. 4).

Кроме того, за счет уменьшения открытой поверхности глазного яблока (блефарорафии) исчезли признаки синдрома «сухого глаза». Больная перестала закапывать слезозаменители. За счет того, что аллосухожильные нити находились вне оптической зоны, они не мешали акту зрения. Острота зрения значительно повысилась. В 2017 году острота зрения составляла на правый глаз – 40% (0,4) с коррекцией очками – 50% (0,5) и на левый глаз – 10% (0,1) с коррекцией – 20% (0,2). У пациентки значительно улучшилось качество жизни.

### Обсуждение

Последствия синдрома Лайелла для органа зрения являются катастрофическими. При тяжелых формах и в поздних стадиях формируется истонченное бельмо роговицы. Часто образуется фистула роговицы, которая тампонируется радужкой, с образованием иридокорнеальных спаек с последующим повышением внутриглазного давления. Все эти процессы приводят к потере зрения и инвалидизации пациента. Кроме того, больному приходится постоянно приобретать и применять дорогостоящие лекарственные препараты – слезозаменители. Вследствие развития рубцовых процессов, происходят изменения в придаточном аппарате глаза, а именно, формируется заворот век с неправильным ростом ресниц (трихиаз), что дополнительно травмирует роговицу. Применение наших технологий позволяет минимизировать тяжелые последствия синдрома Лайелла. С помощью биоматериала «Аллоплант» мы можем купировать воспалительный процесс (передняя и задняя аутолимфосорбция [5], реваскуляризация хориоидеи, ретросклеропломбирование), стимулировать регенеративные процессы

в роговице (перилимбальное пломбирование) [6] и корректировать положение век (аллосухожильные нити) [7]. Использование обычного шовного материала не позволяет достигнуть хороших результатов при длительной блефарорафии, так как швы травмируют эпителиальный покров поверхности глазного яблока с образованием обильного слизистого отделяемого. В свою очередь, аллосухожильные нити покрываются конъюнктивальным эпителием и совершенно не травмируют роговицу (рис. 4). Проведение кровавой блефарорафии не позволяет визуально контролировать оптическую систему глаза и существенно снижает остроту зрения. Использование аллосухожильных нитей позволяет наблюдать за состоянием роговицы и использовать пациенту остаточное зрение за счет формирования узкой глазной щели. Еще одним важным моментом является уменьшение поверхности глазной пленки и снижение последствия синдрома «сухого глаза».

Таким образом, применение биоматериалов, изготовленных по технологии «Аллоплант» позволяет сохранить и даже улучшить остроту зрения у пациентов с тяжелыми последствиями синдрома Лайелла, избежать финансовых потерь на приобретение слезозаменителей и значительно улучшить качество жизни (рис. 5, 6).

**Кадыров Р.З.** — ORCID ID: 0000-0002-6353-9084

**Примов Р.Э.** — ORCID ID: 0000-0002-2503-7307

**Карачурина И.Р.** — ORCID ID: 0000-0003-4986-0063

### ЛИТЕРАТУРА

1. Соколовский Е.В. Клинические рекомендации для дерматологов / Под ред. А.А.Кубановой, М.: Российское общество дерматовенерологов, 2007. – 36 с.
2. Laell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. / Br. J. Dermatol 1956; 68/11J: 355 – 65.
3. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М.Хаитова, Н.И. Ильиной – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 656 с. – (Серия «Национальные руководства»).
4. Крейг С. Хойт, Дэвид Тейлор. Детская офтальмология: в 2 томах: пер. с англ. под общ. ред. Е. И. Сидоренко, научн. ред. Т.П. Кащенко, С.А. Обрубов, А.В.Терещенко – М.: Издательство Панфилова, 2015 т.1. – 672 с.: илл.
5. Галиахметов Р.Ф. Динамика постожоговой регенерации роговицы при локальном и рефлексогенном воздействии аллогенным диспергированным биометериалом: Автореф. дис... канд.мед. наук - Екатеринбург, 2010. – 22 с.
6. Корнилова, Т.С. Хирургическое лечение токсоплазмозных поражений внутренних оболочек глаза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Уфа, 2002. – 22 с.
7. Гурьянов, А.С. Применение аллосухожильного шовного материала при пластических операциях на лице: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – С.-Петербург, 1993. – 24 с.



УДК 612.843

**Р.А. МУХАМАДЕЕВ, Р.Э. ПРИМОВ, Д.И. КОШЕЛЕВ, Р.З. КАДЫРОВ**

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

## Случай двойного макулярного углубления

**Контактная информация:****Мухамадеев Руслан Алевкович** — кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабораторией психофизики органа зрения**Адрес:** 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 67/1, **тел.:** +7 (347) 293-42-10, **e-mail:** mukhamadeev-ru@yandex.ru

*Описание клинического случая. У пациентки С., 11 лет, при выполнении оптической когерентной томографии обнаружили двойное макулярное углубление. Толщина сетчатки в центре истинного макулярного углубления составляла 208 мкм, в центре псевдофовеолярного углубления – 242 мкм. Углубления располагались на одном горизонтальном срезе. Наличие и отсутствие соответствующих слоев сетчатки указывает на действительное удвоение центральной ямки. На глазном дне в центральной части сетчатки наблюдали две четких аваскулярных пигментированных округлых зоны. В псевдофовеа была выявлена высокая амплитуда мультифокальной ЭРГ. Подобная особенность строения центральной зоны сетчатки может быть обусловлена аномалией развития нейроретинии в парафовеолярной области.*

**Ключевые слова:** оптическая когерентная томография, сетчатка, фовеа.

DOI: 10.32000/2072-1757-2019-1-145-148

**(Для цитирования:** Мухамадеев Р.А., Примов Р.Э., Кошелев Д.И., Кадыров Р.З. Случай двойного макулярного углубления. Практическая медицина. 2019. Том 17, № 1, С. 145–148)

**R.A. MUKHAMADIEV, R.E. PRIMOV, D.I. KOSHELEV, R.Z. KADIROV**

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

## Case of double fovea

**Contact details:****Mukhamadeev R.A.** — D. Sc. (biology), Associate Professor, Head of the Laboratory of Psychophysics of the visual organ**Address:** 67/1 R. Sorge St., Ufa, the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, 450075, **tel.:** +7 (347) 293-42-10,**e-mail:** mukhamadeev-ru@yandex.ru

*A clinical case is described. A double macular fovea was found in patient S., 11 y. o., during optical coherence tomography. The thickness of the retina in the center of the true macular fovea was 208  $\mu\text{m}$ , in the center of the pseudomacular fovea – 242  $\mu\text{m}$ . Foveas were located in the same horizontal section. The presence and absence of appropriate retinal layers indicates a real doubling of the fovea. Two distinct avascular pigmented rounded zones were observed on the fundus in the central part of the retina. High amplitude of multifocal ERG was revealed in pseudofovea. This feature of the retinal central zone structure may be due to malformation of the retina in parafoveal region.*

**Key words:** optical coherence tomography, retina, fovea.

**(For citation:** Mukhamadeev R.A., Primov R.E., Koshelev D.I., Kadirov R.Z. Case of double fovea. Practical medicine. 2019. Vol. 17, no. 1, P. 145–148)

Современная офтальмология располагает широким спектром высокотехнологического оборудования. Одним из приборов, без которого в последнее время все реже могут обойтись офтальмологи, является оптический когерентный томограф (ОКТ). ОКТ позволяют получать in vivo томографические срезы

(т.н. Б-сканы) сетчатки в установленных либо в любых заданных участках глазного дна с аксиальным разрешением до 3–5 мкм [1]. Одним из основных объектов исследования с помощью ОКТ является макулярная область сетчатки. Морфологически макулярная область характеризуется фовеоляр-

ным углублением, в пределах которого изменена структура нейроэпителия – присутствуют только пигментный эпителий сетчатки и фоторецепторы, формирующие на сканах ОКТ чередующиеся гипер- и гипорефлективные слоистые структуры [2]. Все остальные слои сетчатки сдвинуты к краям макулярного углубления. Указанные особенности центральной ямки помогают идентифицировать положение центра макулярной области даже в случаях отсутствия, полной сглаженности макулярного

углубления, например при отеках сетчатки различного генеза.

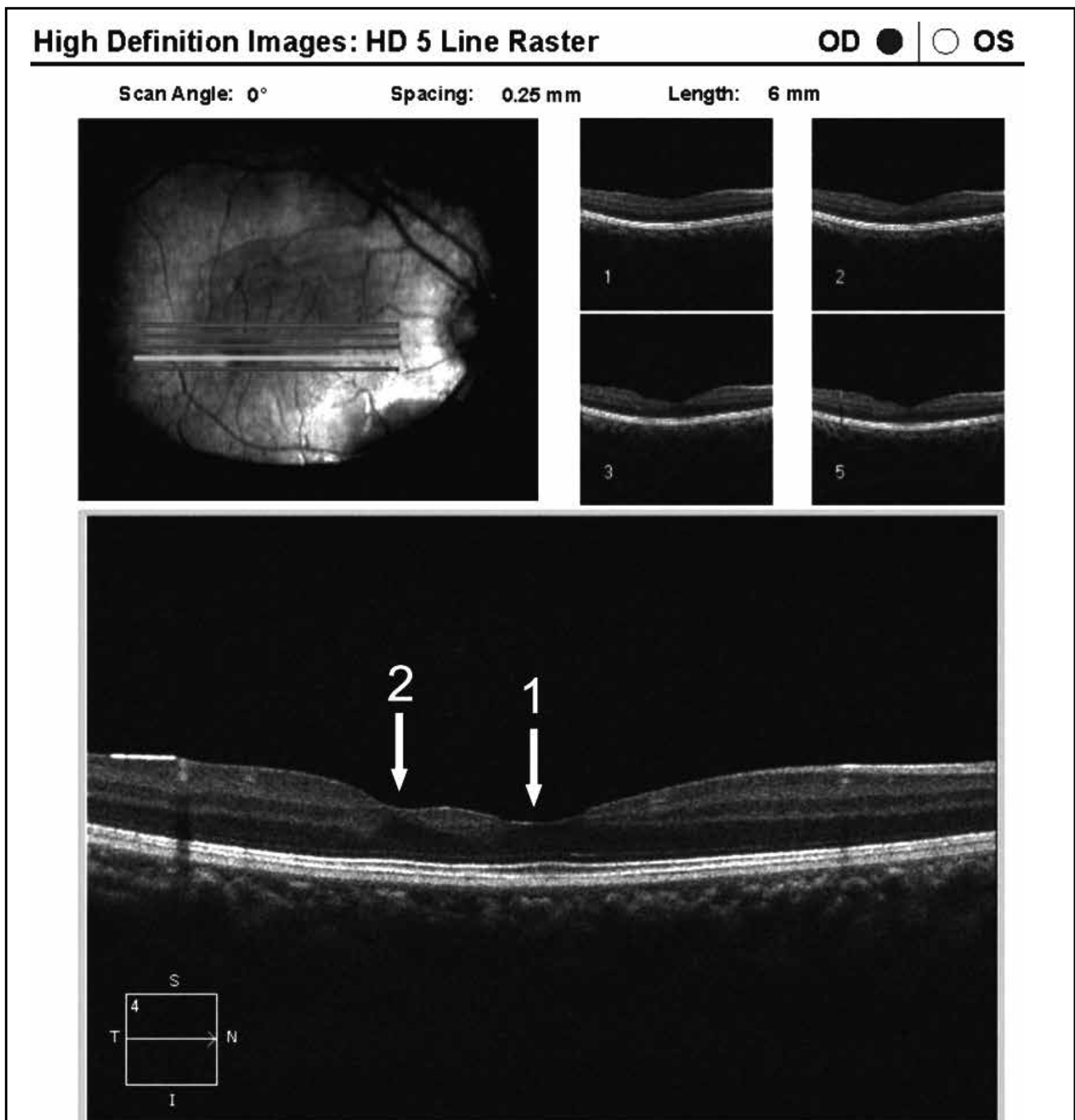
Обнаружение необычных вариантов структуры центральной части сетчатки в виде углублений, деформаций внутренней поверхности в первую очередь обусловлено патологическим процессом, ответственным либо за увеличение толщины нейроэпителия, либо за атрофию слоев в локальных участках сетчатки. Технология ОКТ предполагает выполнение А-сканов в определенных участках

**Рисунок 1**

**Двойное макулярное углубление. Стрелка 1 – истинное фовеолярное углубление, стрелка 2 – псевдофовеолярное углубление**

**Fig. 1**

**Double macular fovea. Arrow 1 – true fovea, arrow 2 – pseudofovea**



сетчатки. Чем больше получается А-сканов на каком-либо срезе сетчатки, тем выше разрешающая способность прибора. Однако при этом увеличивается время сканирования, что приводит к появлению артефактов исследования. Одним из таких артефактов является появление двойного макулярного углубления на скане [3]. При последовательном сканировании по всем линиям в многолинейном скане и при сдвиге фиксации пациента, обусловленном, либо низким уровнем зрительных функций, либо недостаточной подготовленной процедурой исследования, неизбежно появление «двойного» макулярного углубления на конечном изображении. В таком случае «второе» макулярное углубление проявляется ниже истинного углубления.

В нашей клинической практике мы столкнулись с интересным случаем – обнаружили двойное макулярное углубление. Пациентка С., 11 лет. Жалобы на низкое зрение, особенно правого глаза, с раннего детства. Была выявлена гиперметропия высокой степени, амблиопия. Острота зрения OD=0,1/0,3, OS=0,5/0,6 (без коррекции / с коррекцией). Оптическую когерентную томографию выполняли на приборе Cirrus HD-OCT 4000 (Carl Zeiss Meditec Inc., США). При проведении ОКТ макулярной области правого глаза было выявлено удвоение макулярного углубления (рис. 1). Толщина сетчатки в центре одного макулярного углубления составляла 208 мкм, в центре второго – 242 мкм. Каких-либо признаков артефакта исследования выявлено не было. Двойное углубление при повторных сканированиях проявлялось в одном и том же месте. Согласно топографическому расположению и размерам центральной ямки, мы обозначили одно макулярное углубление как истинное, второе как псевдофовеолярное.

На всем протяжении скана шириной 6 мм хорошо дифференцировались гиперрефлективные наружные слои сетчатки: комплекс «пигментный эпителий – мембрана Бруха», зона сочленения (сочленение колбочек с пигментным эпителием), эллипсоидная зона фоторецепторов, наружная пограничная мембрана. В центре истинного фовеолярного углубления с внутренней стороны от вышеуказанных гиперрефлективных слоев был представлен только гипорефлективный наружный ядерный слой увеличенной толщины. В истинной фовеоле его толщина достигала 104 мкм, в перимакулярной области с назальной стороны на расстоянии 2 мм от фовеолы составляла 75 мкм. Такую же структуру имело и второе, псевдофовеолярное углубление: над всеми наружными гиперрефлективными слоями сетчатки располагался увеличенный гипорефлективный наружный ядерный слой. В центре псевдофовеа толщина наружного ядерного слоя достигала 127 мкм, на расстоянии 2 мм от центра псевдофовеа с темпоральной стороны толщина этого слоя составляла 66 мкм. Над наружным ядерным слоем в псевдофовеа был представлен гиперрефлективный слой, в котором не представлялось возможным дифференцировать отдельные внутренние слои сетчатки. Вероятно, этот гиперрефлективный слой включал все внутренние слои сетчатки в сильно редуцированном виде.

Между истинной фовеа и псевдофовеа дифференцировались все соответствующие слои сетчатки: гиперрефлективный наружный плексиформный слой, очень слабо выраженный гипорефлективный внутренний ядерный слой, гиперрефлективный внутренний плексиформный, гипорефлективный

слой ганглиозных клеток, слабо выраженный гиперрефлективный слой нервных волокон сетчатки. Толщина комплекса этих слоев сетчатки между истинной фовеа и псевдофовеа была существенно уменьшена и достигала 91 мкм. Толщина этого же комплекса слоев сетчатки в парамакулярной области составляла 175 мкм на расстоянии 2 мм от центра истинной фовеа с назальной стороны и 148 мкм на расстоянии 2 мм от центра псевдофовеа с темпоральной стороны. Необходимо отметить, что в перимакулярной области каких-либо дефектов слоистой структуры сетчатки выявлено не было. На ОКТ левого глаза не было обнаружено нарушений слоистой структуры сетчатки, за исключением некоторой сглаженности фовеолярного углубления.

При фотосъемке глазного дна на микропериметре MP-1 (Nidek Co., Ltd., Япония) в центральной части сетчатки были выявлены два четких аваскулярных пигментированных участка (рис. 2). При исследовании фиксации на микропериметре наблюдали стабильную центральную фиксацию, область которой совпадала с истинной фовеа. Кроме того, была проведена регистрация мультифокальной ЭРГ на электрофизиологической установке RETI-port/-scan science (ROLAND CONSULT GmbH, Германия), в результате которой была выявлена высокая амплитуда мфЭРГ в области псевдофовеа. Все вышеуказанное свидетельствует в пользу того, что псевдофовеа у данной пациентки имеет комплекс признаков истинной фовеа.

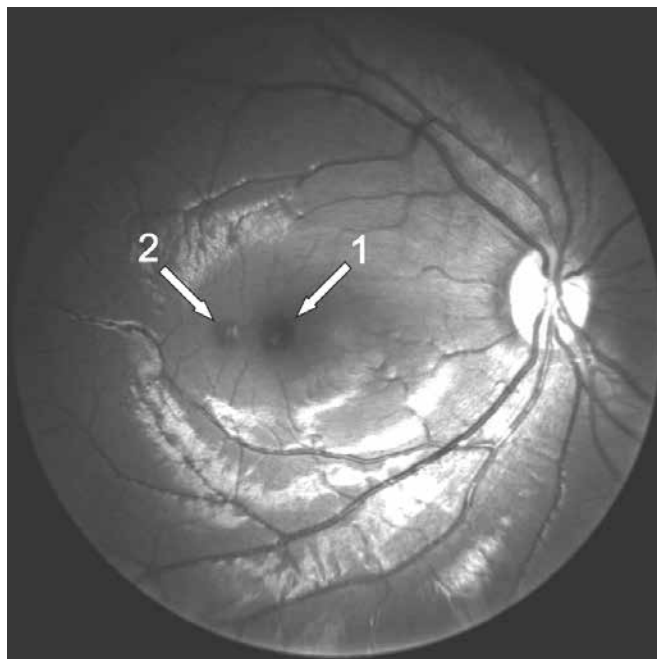
Подтверждением того, что мы столкнулись со случаем действительного удвоения центральной ямки, служит тот факт, что углубления располагались на одном горизонтальном срезе. Артефактные двойные макулярные углубления располагались друг под другом и не повторялись при последователь-

#### Рисунок 2

**Фото правого глаза. Стрелка 1 – истинное фовеолярное углубление, стрелка 2 – псевдофовеолярное углубление**

#### Fig. 2

**Photo of the right eye fundus. Arrow 1 – true fovea, arrow 2 – pseudofovea**





ных исследованиях. Среди литературных источников мы обнаружили лишь одно короткое сообщение о псевдофовеа у 69-летнего пациента с препролиферативной диабетической ретинопатией. Было показано, что в области псевдофовеа, расположенной на одном срезе с темпоральной стороны от действительной центральной ямки, имеется аваскулярная зона [4]. На наш взгляд, наличие псевдофовеа является редчайшим феноменом. Подобная особенность строения центральной зоны сетчатки может быть обусловлена аномалией развития нейроэпителия в парафовеолярной области. При достаточно хорошей реализации зрительных функций за счет работы всего комплекса нейронов зрительной системы, связанных с истинной центральной ямкой, индивид самостоятельно может не замечать наличие парафовеолярной области сетчатки, имеющей морфологические предпосылки для реализации зрения с высоким разрешением.

**Мухамадеев Р.А.** – ORCID ID: 0000-0002-3118-6798

**Примов Р.Э.** – ORCID ID: 0000-0002-2503-7307

**Кошелев Д.И.** – ORCID ID: 0000-0001-6173-1059

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова М.А., Куроедов А.В. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью // РМЖ «Клиническая Офтальмология». – 2015. – № 4. – С. 204–211.
2. Шпак А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии // Офтальмохирургия. – 2015. – № 3. – С. 80–82.
3. Baskin D.E., Gault J.A., Vander J.F., Dugan J.D. Jr. Double fovea artifact // Ophthalmology. – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 429.e1.
4. Sekeroglu M.A., Teke M.Y., Anayol M.A., Yilmazbas P. Pseudofovea on optical coherence tomography: An unusual appearance // Retina. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. e7–e8.



## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015)

- электронная версия на сайте научной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru));
- архивная версия журнала – [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru);
- сайт редакции – [www.mfv.ru](http://www.mfv.ru)

**Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.**

**Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.**

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

### **Объем статей:**

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

**! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕНЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ**

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

**4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:**

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3–5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны. Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5–6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический

словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма–изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании–производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование». В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30–35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

**За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.**

**Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.**

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректура, версткой, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

**Наименование получателя платежа:** ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

**Номер счета получателя платежа:** 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 3010181060000000603

**Наименование платежа:** издательские услуги

**Плательщик:** ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата

После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267–60–96 или по электронной почте [dir@mfv.ru](mailto:dir@mfv.ru) с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



## Пример оформления статьи

**И.И. ИВАНОВА<sup>1</sup>, А.А. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

# Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

**Иванова Ирина Ивановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии, тел. (843) 222-22-22, e-mail: ivanova@yandex.ru, ORCID ID...

**Петров Андрей Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, тел. (831) 333-33-33, e-mail: apetrov@mail.ru, ORCID ID...

### Резюме:

**Цель работы ...**

**Материал и методы...**

**Результаты...**

**Заключение (выводы)...**

**Ключевые слова:** эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

DOI...

Телефон, электронный адрес и ORCID необходимо указать у всех авторов!

**I.I. IVANOVA<sup>1</sup>, A.A. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan, Russian Federation, 420012

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

# Epilepsy in acute and chronic cerebral circulatory disorders

**Ivanova I.I.** — Cand. Sc. (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery, tel. (843) 222-22-22, e-mail: ivanova@yandex.ru, ORCID ID...

**Petrov A.A.** — D. Sc. (medicine), Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, tel. (831) 333-33-33, e-mail: apetrov@mail.ru, ORCID ID...

### Summary:

**The objective ...**

**Materials and methods ...**

**Results: ...**

**Conclusion ...**

**Key words:** epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.

## Основной текст статьи.....

### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // *Epilepsy Res.* — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // *Consilium medicum.* — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // *Acta Neurologica Scandinavica.* — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // *Журнал неврологии и психиатрии.* — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

### REFERENCES

1. Vlasov P.N., Shahabasova Z.S., Filatova N.V. Epilepsy, first emerged in the elderly patient: diagnosis, differential diagnosis, therapy. *Farmateka*, 2010, Vol. 7, pp. 40-47. (in Russ.).
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res*, 2006; Vol. 68, pp. 39-48.
3. Gekt A.B. Modern standards of epilepsy patients and basic principles of treatment. *Consilium medicum*, 2000, vol. 2, no. 2, pp. 2-11. (in Russ.).
4. Karlov V.A. Epilepsiya [Epilepsy]. Moscow, Medicina Publ., 1992. 336 p.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 1995; 162: 17-21.
6. Gekt A.B. Epilepsy in the elderly. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii*, 2005, Vol. 11, pp. 66-67. (in Russ.).

Мы будем рады сотрудничать с Вами!

С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»



# Аллотрансплантаты для хирургии «Аллоплант»®

## 2018/2019

<b>для ОФТАЛЬМОХИРУРГИИ</b>
Аллоплант для окончательной склеропластики при быстро прогрессирующей миопии
Аллоплант для окончательной склеропластики при медленно прогрессирующей миопии
Аллоплант для склеропластики по Пивоварову
Аллоплант для склеропластики по Снайдеру-Томпсону
Склероукрепляющие пломбы
Аллоплант для пластики конъюнктивы (тотальный)
(частичный)
Аллоплант для послойной кератопластики (D от 5,0 до 11,0 / S 100, 150, 200 мк)
Аллоплант для ревазуляризации хориоидеи
Аллоплант для ревазуляризации зрительного нерва
Аллоплант для аутолимфосорбции
Аллоплант для спонч-аутолимфосорбции
Аллоплант для пластики свободного края века
Аллоплант для лечебного ретросклеропломбирования
Аллоплант для лечебного ретросклеропломбирования 1/3
Стимулятор фагоцитоза
Стимулятор васкулогенеза
Аллоплант для спонч-дренирования при глаукоме
Аллоплант для спонч-дренирования при глаукоме (частичный)
Аллоплант для интрасклерального спонч-дренирования при глаукоме
Аллоплант для супрацилиарной канализации
Аллоплант для вдавления хориоидеи
Аллоплант для вдавления склеры комбинированный)
Аллоплант для циркуляжа склеры
Аллоплант для субсклерального шунтирования
Аллоплант для пластики века (тотальный)
(частичный)
Аллоплант для создания опорно-двигательной культи после энуклеации глазного яблока
Аллоплант для создания опорно-двигательной культи после энуклеации глазного яблока (спонч)
Аллоплант для пластики стенок орбиты
Аллоплант для каркасной пластики d 3
d 5
Каркас для расширения хряща века
Аллоплант для каркасной пластики заднего отрезка глазного яблока
Бандаж для опоры склеры
Аллоплант для замещения дефектов склеры при стафиломе
Аллоплант для замещения дефектов склеры при травмах и опухолях
Набор для аутолимфосорбции
- Аллоплант для аутолимфосорбции
- Стимулятор фагоцитоза
Набор для лечения диабетической ретинопатии
- Стимулятор фагоцитоза
- Аллоплант для ревазуляризации хориоидеи
- Аллоплант для аутолимфосорбции
Набор для лечения пигментного ретинита
- Аллоплант для ревазуляризации хориоидеи
- Аллоплант для ретросклеропломбирования
Набор для замещения дефектов склеры
- Аллоплант для замещения дефектов склеры при травмах и опухолях
- Аллоплант для замещения дефектов склеры при стафиломах
- Аллосухожильные нити

Набор для лечения субатрофии
- Аллоплант для реваскуляризации ресничного тела
- Аллоплант для аутолимфосорбции
- Стимулятор фагоцитоза
- Бандаж для опоры склеры
Набор для лечения блефароптоза
- Аллосухожильные нити для фиксации
- Подкладки под П-образные швы для фиксации нитей
Набор для пластики конъюнктивальных сводов при анофтальме
- Каркас для расширения хряща века
- Аллосухожильные нити для поддерживания век
- Подкладки под П-образные швы для фиксации нитей
Набор для восстановления дна конъюнктивальной полости при анофтальме
- Каркас для восстановления дна конъюнктивальной полости
- Аллосухожильные нити для поддерживания век
- Подкладки под П-образные швы для фиксации нитей
Набор для защитно-каркасной пластики при анофтальме
- Аллоплант для каркасной пластики век
- Аллосухожильные нити для закрепления аллопланта
<b>для челюстно-лицевой хирургии</b>
Аллоплант для контурной костной пластики
Фасциальный ограничитель для направленной тканевой регенерации (1,5x2,0 см) (4,0x8,0 см)
Дермальный ограничитель для направленной тканевой регенерации (4.0x6,0 см)
Стимулятор остеогенеза (порошкообразный 1,0 г) (порошкообразный 0,3 г) (пластинчатый)
Стимулятор регенерации слухового нерва
Аллоплант для лечения парадонтоза (от 2,0 – до 4,0 см) (от 4,0 – до 8,0 см)
Аллогенный хрящ (от 2,0 – до 4,0 см) (от 4,0 – до 6,0 см) (от 6,0 – до 8,0 см) (от 8,0 см)
Аллоплант для пластики челюсти
Аллоплант для детализации контуров наружного носа
Аллоплант для пластики передней стенки верхнечелюстной пазухи
<b>для общей и пластической хирургии</b>
Аллоплант для замещения объемных дефектов тканей (тотальный) (частичный)
Аллоплант – спонч для замещения объемных дефектов
Аллоплант для замещения объемных дефектов печени (инъекционная форма)
Аллоплант для тампонады ран печени
Стимулятор регенерации
Стимулятор регенерации 1/3
Подкладки под П-образные швы
Аллоплант для кожной аугментации
Аллосухожильные нити для хирургии № 1 (длина 15,0 см, ширина 0.2 см) № 2 (длина 15,0 см, ширина 0.4 см) № 3 (длина 15,0 см, ширина 0.5 см) супер (длина до 25,0 см, ширина 0.6 см)

Аллоплант для остеопластики (тотальный, от 2,0 – до 4,0 см)	
	(тотальный, от 4,0 – до 6,0 см)
	(тотальный, от 6,0 – до 8,0 см)
	(тотальный, от 8,0 см)
Аллоплант для остеопластики (частичный, от 0,5 – до 2,0 см)	
	(частичный, от 2,0 – до 4,0 см)
	(частичный, от 4,0 – до 6,0 см)
	(частичный, от 6,0 – до 8,0 см)
	(частичный, от 8 см)
Аллоплант для остеопластики деминерализованный (тотальный, от 2,0 – до 4,0)	
	(тотальный, от 4,0 – до 6,0 см)
	(тотальный, от 6,0 – до 8,0 см)
	(тотальный, от 8,0 см)
Аллоплант для остеопластики деминерализованный	(частичный, от 0.5 – до 2,0)
	(частичный, от 2,0 – до 4,0 см)
	(частичный, от 4,0 – до 6,0 см)
	(частичный, от 6,0 – до 8,0 см)
	(частичный, от 8,0 см.)
Аллоплант для остеопластики (губчатый 0,8 -1,0 см <sup>3</sup> x 10 шт)	
	(губчатый от 3,0 - до 5,0 см)
	(губчатый от 5,0 см)
Головка плечевой кости (тотальная)	
	(частичная 1/2)
Аллоплант для пластики трахеи	
Аллоплант для пластики грыж	
Аллоплант для пластики сухожилий и связок (ахиллово сухожилие)	
	(фрагмент ахиллово сухожилия)
	(ахиллово сухожилие с костным фрагментом)
Аллоплант для slingовых операций	
Аллоплант для коррекции немышечных объемных дефектов промежности	
<b>ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ</b>	
Аллоплант для пластики периферических нервов	
Аллоплант для пластики кровеносных сосудов	
Аллоплант для пластики твердой оболочки головного мозга (от 2,0 до 5,0 см)	
	(от 5,0 до 7,0 см)
	(от 7,0 до 14,0 см)
Аллоплант для краниопластики (1/2 свода)	
	(1/4 свода)
	(фрагменты свода черепа)
<b>ДЛЯ АКУПУНКТУРНОГО ВВЕДЕНИЯ</b>	
Аллоплант для акупунктурного введения: интенсивного действия	
Аллоплант для акупунктурного введения: мягкого действия	
Органоспецифический аллоплант	