

**Мулдашев Э.Р., Нигматуллин Р.Т., Нураева А.Б., Щербаков Д.А.,
Янборисов Т.М., Гизатуллина Э.Р.**

ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: alloplant@bashnet.ru

ПЕРСПЕКТИВЫ РЕАЛИЗАЦИИ КОНЦЕПЦИИ P4 В КРАНИОФАЦИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

В статье анализируются возможности реализации основных положений доктрины «Медицина P4» в восстановительной хирургии костного скелета и мягкого остова лица.

На примере технологий регенеративной хирургии Аллоплант рассматриваются возможности персонализации и предсказательности лечения, профилактики рецидивов и ответственности пациента.

Показано, что трансплантационные методы лечения в краниофациальной хирургии органично вписываются в базовые принципы медицины P4 и могут рассматриваться как ее составная часть. В формате новой парадигмы клинической медицины трансплантология может эффективно использовать достижения системной и эволюционной биологии, геномики, информационных и нанотехнологий.

Ключевые слова: Краниофациальная хирургия, трансплантация биоматериалов, регенеративная хирургия, медицина P4.

Актуальность

Один из основоположников концепции медицина P4 Leroy Hood выступая на Втором международном конгрессе «ЕвразияБио-2010» выделил ее базовые принципы:

- внедрение инженерии в биологию;
- реализацию проекта «Геном человека»;
- развитие междисциплинарной биологии;
- формирование системной биологии.

При этом автор постулирует, что биология в ее многоотраслевом, интегративном развитии будет доминирующей наукой XXI века. По его мнению, через системную биологию представляется возможным решить многие проблемы современной клинической медицины. Прежде всего, это касается болезней связанных с нарушениями обмена веществ, инфекционной патологии, аутоиммунных заболеваний. Сам термин «Медицина P4» своим происхождением обязан четырем основным механизмам ее реализации:

Predictive – «Предсказательная»;

Personalized – «Персонализированная»;

Preventive – «Профилактическая»;

Participatory (PatientResponsibility) – «Совместная с участием пациента, предполагающая его ответственность» [3].

Излагаемая парадигма современной медицины существенно дополнена в выступлениях В.А. Черешнева (2012г.), который указывает на общий вектор развития медицины P4 и регенеративной медицины. Подобный взгляд

разделяется и авторами настоящей статьи. Так, коллектив Всероссийского центра глазной и пластической хирургии (г.Уфа) уже более трех десятилетий разрабатывает технологии трансплантации биоматериалов Аллоплант на основе концептуальных подходов системной биологии и регенеративной медицины. По нашему мнению, теоретические обобщения в сфере современной трансплантологии вполне могут быть экстраполированы на сформулированную концепцию «Медицина P4».

В данной публикации авторы предприняли попытку проанализировать клинический и экспериментальный опыт восстановительной хирургии структур костного скелета лица и его мягкого остова с использованием методов ауто- и аллопластики через призму медицины P4.

В качестве первичного материала использованы результаты экспериментальной и клинической трансплантации различных биоматериалов при замещении дефектов костных стенок глазницы, придаточных пазух носа, а также коррекции дефектов мягкого остова лица при пороках развития и приобретенных заболеваниях.

Методика создания указанных экспериментальных моделей, используемые при этом аллотрансплантаты и технологии их клинического применения в восстановительной хирургии челюстно-лицевой области описаны в серии наших публикаций [1,4].

Цель

Оценить перспективы развития трансплантационной пластической хирургии костного и мягкого остова лица с учетом достижений медицины P4.

Материал и методы

Современная система биологии оперирует понятием биологические сети, к которым принято относить – белковые сети, генетические регуляторные сети, микроРНК сети.

Используемые для трансплантации биоматериалы Аллоплант очевидно могут рассматриваться как своеобразная информационная сеть, реализуемая как минимум на трех уровнях:

- белковом (через биохимические компоненты аморфного и волокнистого матрикса соединительнотканного трансплантата);
- ультраструктурном уровне (через надмолекулярную организацию коллагена и эластина);
- тканевом уровне (через фиброархитектонику трансплантата).

Как известно, фундаментальная основа системной биологии включают в себя следующие элементы:

- разработка гипотезы и имитационное (экспериментальное) моделирование;
- сбор и обработка данных (системный анализ, корреляционный анализ мультипараметрических типов данных);
- создание прогнозируемых и действующих моделей: описательных, графических, математических, опытных образцов и т. д. [2].

Теория и практика современной трансплантологии, включая технологии регенеративной медицины Аллоплант, успешно реализуется на всех трех уровнях. На первом уровне проводится экспериментальное моделирование, которое позволяет изучить динамику заместительной регенерации при трансплантации биоматериалов и характер формирующегося регенерата. Полученные данные обрабатываются с привлечением современного математического аппарата.

Анализ полученных результатов позволяет разрабатывать прогнозируемые и действующие модели. Применительно к медико-биологическим исследованиям данный этап становится возможным при клинической реализации инновационной технологии. Фактически широ-

кое клиническое внедрение биоматериалов и методов их трансплантации и является собой действующую модель в общей структуре системной биологии.

Излагаемые концептуальные подходы позволили разработать ряд биоматериалов для регенеративной краниофациальной хирургии. Так, для восполнения дефектов лицевого черепа разработаны костные и хрящевые виды биоматериалов Аллоплант. При поражениях мягкого остова лица используются диспергированные (инъекционные) и структурированные формы биоматериалов на основе внеклеточного матрикса различных видов волокнистой соединительной ткани. В их числе биоматериал для кожной аугментации, стимулятор регенерации, биоматериал для лечения язв и ожогов, стимулятор фагоцитоза, аллосухожильные нити и другие. Указанные биоматериалы готовятся на базе многопрофильного тканевого банка Всероссийского центра глазной и пластической хирургии (руководитель д.б.н. Шагина О.Р.).

Одним из методов системной биологии являются новые технологии секвенирования генома, анализ отдельных клеток и т. д. В свою очередь секвенирование полного генома семьи открывает возможности ранней диагностики краниофациальных пороков развития, а соответственно и выбора тактики лечения, своевременной и адекватной коррекции аномалий эмбриогенеза области головы и шеи.

Активно развиваемые в настоящее время методы идентификации органоспецифических белков плазмы позволяет прогнозировать клинические проявления различных форм соединительнотканых дисплазий. И здесь уместно говорить об интеграции методических подходов геномики, протеомики как составляющих медицины P4 с технологиями регенеративной хирургии на основе трансплантации биоматериалов.

На прилагаемой схеме представлены возможные взаимодействия основных сфер реализации медицины P4 с технологиями регенеративной медицины (рис. 1).

Результаты

И в заключение проанализируем основные постулаты медицины P4 через призму регенеративной хирургии Аллоплант.

1. Предсказательная медицина ориентирована на создание и возможность вероятного прогноза здоровья, а соответственно и возможной патологии на основе динамического мониторингования белков крови. С точки зрения трансплантологии это возможность раннего выявления различных видов врожденной патологии, не имеющей видимых проявлений, и разработки правильной тактики лечения. Здесь, несомненно, открываются новые перспективы адекватной коррекции патологии челюстно-лицевой области на фоне соединительнотканых дисплазий. Есть еще один довод в пользу

мультипараметрических исследований белков крови по ДНК-последовательности при проведении реконструктивных операций с использованием биоматериалов. Подобные исследования позволят прогнозировать репаративный потенциал различных тканей у конкретного пациента, определять выбор необходимых биоматериалов, в конечном счете, индивидуализировать как технику операции, так и послеоперационное ведение больных.

2. Следующий принцип медицины P4 представляется как персонализированная медицина, тесно связанная с предсказательностью всего лечебного комплекса. В ее основе массовое внедрение индивидуального генетического паспорта. Нет сомнения, для большинства сфер клинической медицины подобный проект станет революционным. На сегодня даже сложно определить возможные границы и масштабы ее реализации. Но применительно к трансплантации биоматериалов Аллоплант проблема персонализации решается уже на этапе подготовки, консервации и стерилизации донорского материала. Дело в том, что наша технология предполагает мембранолиз и элиминацию наиболее иммуногенных структур из заготавливаемых тканей [1]. Подобный «деиндивидуализированный» биоматериал не требует ни практикуемых исследований на антигены гистосовме-



Рисунок 1. Интеграция технологий в трансплантологии

стимости, ни планируемого внедрения генетического паспорта реципиента. Другими словами, многоплановая задача персонализации трансплантационной технологии может решаться не путем анализа гигабайтов информации о реципиенте, а целенаправленной обработкой донорских тканей. Многолетний положительный клинический опыт трансплантации биоматериалов Аллоплант в краниофациальной хирургии полностью подтверждает данный вывод [1]. Более того, разрабатываемая во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии технология регенеративной медицины на основе биоматериалов Аллоплант в настоящей позиции представляется не только эффективной, но и доступной.

3. Следующий постулат в медицине P4 формулируется как профилактическая медицина. Основная сфера ее применения – вакцинация, профилактика инфекционной патологии. Для нас очевидно, что в этом формате можно рассматривать и профилактику возможных осложнений при внедрении различных методов лечения и в том числе с использованием аллогенных трансплантатов. Располагая результатами экспериментальных и клинических наблюдений, представляется возможным анализировать разнообразные механизмы взаимодействия в системе «трансплантат-реципи-

ент» и тем самым сводить до минимума риски проводимого хирургического вмешательства. Так, многолетний опыт клинических наблюдений больных, оперированных по поводу новообразований краниофациальной области (опухоли орбиты, верхней и нижней челюсти, слюнных желез и т. д.) с использованием биоматериалов Аллоплант, показал достоверное снижение числа рецидивов и послеоперационных осложнений [1].

4. Участие пациента в реализации всего лечебно-реабилитационного курса – так определяется еще один догмат медицины Р4. И в этой позиции технологии трансплантации тканей не являются исключением. Именно с пониманием важности участия пациента во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии создан специализированный отдел нейро-физиологической и психологической реабилитации (руководитель – к.б.н. Шарипов А.Р.). С одной стороны здесь ведется подготови-

тельная работа с пациентом в предоперационный период и, что особенно важно, больной включается в послеоперационный курс реабилитации. Это неотъемлемая составная часть любой трансплантационной операции с использованием биоматериалов Аллоплант, в том числе при вмешательствах в краниофациальной области. Специалисты отдела психо-физиологической реабилитации совместно с лечащим врачом истинно делают пациента соучастником всего процесса от диагностики до максимально возможного анатомического и функционального восстановления.

Заключение

Представленные доводы позволяют говорить о том, что технологии регенеративной медицины на основе биоматериалов Аллоплант в краниофациальной хирургии органично сочетаются с базовыми принципами медицины Р4, существенно дополняя их новыми возможностями.
2.10.2012

Список литературы:

1. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии «Аллоплант» для пластической хирургии лица: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Санкт-Петербург, 1994. – 40с.
2. От системной биологии к медицине Р4 (predictive, personalized, preventive, participatory) / Л. Худ // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова, Т. 6, №2, 2010, С. 58-62.
3. Мировая биотехнология: улучшение качества жизни, социальной среды и национальных экономик / С. Беррилл // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова, Т. 6, №2, 2010, С. 63-68.
4. Basic research conducted on alloplant biomaterials / E.R. Muldashev, S.A. Muslimov, R.T. Nigmatullin [et al] // Eur. J. Ophthalmol. – 1999. – №1. – P.8-13.

Сведения об авторах:

Мулдашев Эрнст Рифгатович, генеральный директор ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, доктор медицинских наук, e-mail: alloplant@bashnet.ru

Нигматуллин Рафик Талгатович, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, доктор медицинских наук, e-mail: nigmatullin@mail.ru

Гизатулина Эльвира Рафиковна, врач-пародонтолог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, e-mail: ElviraGizatullina@yandex.ru

Щербаков Дмитрий Александрович, врач-оториноларинголог ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, кандидат медицинских наук, e-mail: dmst@bk.ru

Нураева Айгуль Булатовна, зав. отделением офтальмохирургии №1 ФГБУ «Всероссийский центр глазной и пластической хирургии» Минздрава России, кандидат медицинских наук
450075, г. Уфа, Р.Зорге 67/1

Янборисов Тимур Марсович, доцент кафедры оториноларингологии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»
450000, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3