

## Лекция

### **Gamalant™ - уникальная линейка инновационных остеопластических материалов производства Медгамал – Филиала ФГБУ «НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи»**

План лекции:

1. Потребность и области применения остеопластических материалов.
2. Виды материалов, представленных на рынке.
3. Остеоиндукционные материалы на базе рекомбинантных белков
4. Биологические свойства белков, механизм действия при локальном применении, требования к носителям, побочные эффекты
5. Линейка остеопластических материалов Гамалант – описание. Область применения и технология применения.

#### **Статистика:**

- ежегодно в России регистрируется 20 млн. различных травм, 10% из них требуют реконструктивных операций с использованием костной пластики;

В имплантационной стоматологии, ортопедии, травматологии часто имеют место дефекты костной ткани, которые вследствие обширности повреждения, возрастной утраты или ряда патологических состояний не могут быть устранены путем физиологической регенерации костной ткани или благодаря простому хирургическому вмешательству. В таких случаях для восстановления ткани, как правило, применяются биоматериалы или их синтетические аналоги, способные либо механически выполнять функции кости, либо оказывать индуцирующее влияние на процессы регенерации.

Необходимость активного воздействия на процессы остеогенеза обычно возникает при врожденных и посттравматических ложных суставах, замедленной консолидации переломов, незрелости дистракционных регенератов и т.п. Костнопластические материалы с остеоиндуктивными свойствами целесообразно использовать при несращении костных фрагментов, формировании ложных суставов, особенно при лечении открытых, осложненных и множественных переломов конечностей.

В настоящее время за рубежом существует большое количество разнообразных биопластических материалов, которые обладают остеокондуктивными и/или остеоиндуктивными свойствами. Первые, как правило, имеют прочную структуру, повторяющую форму утраченной кости и при имплантации выполняют формообразующую и опорную функции. Вторые всегда представлены в виде композиции, в которой присутствуют компоненты, способные индуцировать остеогенез, т.е. формирование новой кости из клеток-предшественников в зоне имплантации.

Эта вторая группа материалов представляет из себя полностью или частично деминерализованную костную ткань, либо некоторые компоненты данной ткани, а также их сочетания с факторами роста и/или биологически активными субстанциями, обладающими способностью индуцировать остеогенез или направленно влиять на обменные процессы в формирующейся де ново кости.

Наиболее перспективным направлением повышения остеоиндуктивности костных имплантатов и усиления регенерации соединительной ткани является создание биокомпозитных материалов, содержащих основные компоненты ткани и активные белковые субстанции — факторы роста.

В 1965 г. Urist сделал основополагающее открытие, доказав, что деминерализованный костный матрикс способен вызывать образование новой кости вследствие биохимической активизации костных белков. Описанные Urist как «особые остеоиндуктивные белки», позже определенные как «костные морфогенетические белки (КМБ)», или «bone morphogenetic protein» (ВМР), в течение 40 лет были предметом активного изучения фундаментальной науки, экспериментов на животных и клинических апробаций.

Согласно результатам современных исследований костные морфогенетические белки являются самыми важными факторами регенерации кости и хряща. Опыты на животных и широкое клиническое применение продемонстрировали эффективность ВМР в качестве активного стимулятора остеогенеза, по своему регенераторному потенциалу равного или превосходящего аутологичный костный материал. Современные биомедицинские технологии предусматривают использование данных остеоиндукторов в виде рекомбинантных белков (rhВМР), фиксированных на носителях, которыми могут быть синтетические, биологические, минеральные или биокompозитные полимеры.

Медицинским сообществом отмечается значительное преимущество имплантируемых композитных материалов, содержащих рекомбинантные белковые факторы ВМР-2 и ВМР-7 (bone morphogenetic proteins, костные морфогенетические белки 2 и 7), перед другими видами костных трансплантатов. По своему регенеративному потенциалу композиционные материалы на основе факторов ВМР сравнимы с «золотым стандартом» трансплантологии – ауто трансплантатами, то есть, костным материалом, полученным от пациента и ему же имплантированным, и существенно превосходят все остальные виды костно-пластических материалов. При этом они лишены недостатков аутоимплантатов, связанных с серьезным травмированием пациента при заборе аутокости и невозможностью забора большого количества материала.

Основные функции ВМРs:

- Стимулирование образования костной ткани;
- Привлечение мезенхимальных стволовых клеток к местам повреждения (хемотаксис);
- Стимулирование синтеза коллагена, усиление индукции щелочной фосфатазы, синтез остеокальцина, остеопонтинина, остеоонектина и др;
- Образование комплексов с внеклеточными матричными белками, с последующей фиксацией ВМР во внеклеточном матриксе.

Клиническое применение ВМР требует создания носителя, который не только будет безопасным, но также будет способствовать проявлению действия белков.

Основные требования к носителям ВМРs:

- биосовместимость;
- остеокондуктивность;
- биodeградация, совместимая по времени с индукцией ВМРs новой кости;
- возможность фиксации ВМРs на структурах носителя без снижения остеоиндуктивности.

Производство факторов роста широко представлено в США. Там белки получают по технологии, основанной на использовании линий животных. Это очень дорогостоящая технология. Получаемые по этой технологии ВМР-2 и ВМР-7 хорошо проявили себя в клинических исследованиях для лечения разных видов костных

патологий, включая медленное срастание и несрастание, были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США и допущены для клинического применения при лечении людей.

Несмотря на значительное разнообразие остеогенных композитных материалов, представленных на мировом рынке, биомедицинские продукты с применением рекомбинантных морфогенетических белков BMP-2 и BMP-7 производят лишь две зарубежные компании. Коммерческий рекомбинантный человеческий BMP-2 с названием «INFUSE» rhBMP-2/ACS, производимый компанией «Medtronic Biologics» (Мемфис, США), разрешен к применению FDA с 2002 года. Коммерческий рекомбинантный человеческий BMP-7 с названием «OSSIGRAFT» rhBMP-7 (OP-1), выпускаемый компанией «Stryker Biotech» (Hopkinton, Massachusetts, USA), одобрен FDA для клинического применения в 2001 году. На российском рынке препараты, содержащие рекомбинантные белковые факторы BMP-2 и BMP-7, полностью отсутствуют.

Стандартный курс лечения BMP стоит от \$6000 до \$10,000, что существенно дороже других методов, таких как костная пластика. Так, одна доза препарата OP-1 (Stryker Biotech, США), включающего белок BMP-7, в настоящее время стоит 5000 долларов США. Линейка препаратов Infuse фирмы Medtronic Biologics (США), включающих белок BMP-2, стоит от 3500 до 5000 долларов США).

В связи с отсутствием на российском рынке остеопластических материалов, содержащих факторы роста и чрезвычайной дороговизной зарубежных препаратов, было принято решение о разработке отечественных технологий и создании таких препаратов на базе НИИЭМ им.Н.Ф.Гамалеи.

**В 2011 году учеными НИИЭМ им Н.Ф. Гамалеи была разработана и запатентована технология получения рекомбинантного нативного белка BMP-2 и BMP-7 с использованием бактериального продуцента.**

Данная уникальная технология позволяет получать эти белки в промышленном масштабе, существенно дешевле американской технологии, обеспечивает нужное качество белков и позволяет создавать инновационные остеопластические материалы с остеоиндуктивными свойствами.

#### **Линейка инновационных остеопластических материалов Гамалант.**

Производство препаратов развернуто в филиале «Медгамал» - производственная площадка института Гамалеи, которая с 1930 года выпускает вакцины, иммуно-биологические препараты, диагностические наборы и питательные среды. На базе этого производства был построен новый комплекс для производства медицинских изделий серии Гамалант в соответствии со всеми требованиями GMP.

За основу линейки инновационных препаратов в качестве **носителя** факторов роста была взята костная крошка, из которой сделан препарат Гамалант-крошка.

**Гамалант-крошка** в различных видах исполнения представляет собой высокоочищенную деминерализованную крошку костную кортикальную или губчато-кортикальную, изготовленную из костной ткани ксеногенной природы, фракционированную по размеру частиц: 0,5-1,0 мм или 1,0-2,0 мм.

Гамалант-крошка может выступать в качестве основы для заполнения костных дефектов больших объемов и образования новой васкуляризированной костной ткани. Поскольку, как было показано в ряде работ, костная крошка сама содержит некоторые количества

факторов роста, она может применяться в тех случаях, когда использование факторов роста не показано – например, у детей, или при наличии онконастороженности. Недостаток такого препарата – невозможность померить какое именно количество факторов роста сохранилось после обработки и, следовательно, рассчитать эффективность формирования новой кости.

Другой препарат линейки – **Гамалант-крошка-плюс**. Это крошка костная губчато-кортикальная, изготовленная из костной ткани ксеногенной природы, фракционированная по размеру частиц: 0,5-1,0 мм или 1,0-2,0 мм **с добавлением факторов роста и регенерации костной ткани BMP-2 и BMP-7**. Именно этот материал мы рекомендуем в качестве основного при следующих ситуациях:

восполнения костных дефектов при огнестрельных ранениях,  
воспалительно-деструктивных заболеваниях,  
постоперационных (при удалении новообразований) дефектах и других деструкциях длинных трубчатых костей,

т.к. не всегда костная ткань самостоятельно полностью восстанавливается или же не отмечается оптимальных темпов восстановления кости без вмешательства извне. Сложность данных патологий заключается в полиморфии патологических состояний, приводящих к появлению дефектов длинных трубчатых костей и в ограниченном количестве методов лечения, способных в короткие сроки с достаточным качеством восстановить поврежденную кость.

**Снижение или недостаточность собственных потенций организма к остеогенезу в условиях репаративной регенерации при обширных костных дефектах побуждает искать пути дополнительного пролонгированного стимулирования остеосинтеза во время всего периода репарации. И именно применение материала Гамалант-крошка-плюс позволит решить данную проблему. Присутствие факторов роста костной ткани способствует дозозависимому увеличению площади костного матрикса в зоне эктопического остеогенеза, повышению прочности на разрыв новообразованной кости и стимулирует оссификацию в течение длительного периода.**

Часто в ортопедической практике требуется материал, который помимо структурности и остеиндуктивности должен обладать свойством вязкости или наоборот текучести для заполнения мелких узких костных дефектов или дефектов сложной формы. В качестве таких формообразующих материалов нашими учеными создана технология добавления в основные материалы гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы.

Гиалуроновая кислота (ГК). Этот полимер является важнейшим компонентом межклеточного вещества соединительной ткани и обладает полифункциональными свойствами, сочетая в себе широкий спектр различных биологических эффектов. ГК - это полисахарид, он усиливает регенерацию различных тканей, в том числе, костной ткани, ускоряет рассасывание рубцов, уменьшает проницаемость кровеносных сосудов и других биологических мембран. ГК разрешена к применению в клинической практике.

Карбоксиметилцеллюлоза - клеевой продукт, который предназначен для использования в качестве стабилизационного агента и загустителя. В химической, пищевой и медицинской промышленности наиболее часто используется как натриевая соль – натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-карбоксиметилцеллюлоза), водные растворы которой вязки, обладают псевдопластичностью.

Добавление этих компонентов позволяет расширить область использования линейки препаратов Гамалант для малоинвазивной травматологии и имплантологии. Препаратом, содержащим все три компонента – крошка, факторы роста и формообразующие компоненты (гиалуроновая кислота и карбоксиметилцеллюлоза) является **Гамалант-крошка-плюс-Н**.

## **Побочное действие медицинских изделий серии Гамалант**

В литературе имеется информация о побочных действиях факторов роста ВМР (КМБ – костных морфогенетических белков). Опыт применения этих материалов в клинике в США насчитывает полтора десятка лет. Это не слишком большой период наблюдения, но уже накоплен значительный материал по особенностям его применения.

Основной проблемой, связанной с врачебным назначением рекомбинантных костных морфогенетических белков (факторов роста), является развитие местных осложнений.

Чаще всего описываются такие **местные побочные эффекты, как:**

- **образование гетеротопической кости по ходу хирургического доступа,**
- **преходящий радикулит,**
- **преходящая резорбция кости тела позвонка при подсадке вблизи обнаженной губчатой кости,**
- **скопление стерильной серозной жидкости и/или местный отек.**

Большинство исследователей считает, что **большая часть этих местных побочных эффектов связана с тем, что хирург превышает дозу КМБ за счет более высокой концентрации фактора роста или за счет превышения объема подсадки, что может приводить к увеличению местной концентрации или затеканию КМБ в окружающие ткани.**

Травматологов-ортопедов, оперирующих на позвоночнике, продолжает беспокоить возможность **остеолиза** вследствие остеокластической стимуляции со стороны КМБ, особенно при обширной декортикации замыкательных пластинок позвонков, что обеспечивает прямой доступ к губчатой кости и костному мозгу тела позвонка. Некоторыми авторами описана **преходящая резорбция ткани вокруг имплантата**, обычно спонтанно разрешающаяся спустя 6 мес. и не влияющая на процесс заживления.

В нескольких работах описано развитие **сильного периоперационного отека** в переднешейном отделе позвоночника, **иногда возникающего при превышении дозы ВМР-2 или размещении его вне структурного кейджа/имплантата**. Все эти виды осложнений описаны при использовании факторов роста в хирургическом лечении шейного спондилодеза.

На сегодняшний день не известны какие-либо данные о местных или системных осложнениях, связанных с использованием КМБ во время операции по поводу деформации позвоночника у взрослых, в отличие от их использования при выполнении переднего шейного спондилодеза. Однако отмечается, что самому большому риску осложнений подвержены женщины старше 60 лет с сагиттальным дисбалансом, ожирением, остеопенией и с существенной коррекцией в сагиттальной плоскости.

Выяснилось что возраст, видимо, является основным определяющим фактором частоты развития осложнений после операции по поводу деформации позвоночника.

У пациентов старше 60 лет с большей вероятностью разовьются осложнения, чем в группе пациентов в возрасте от 40 до 60 лет. Тем не менее, данные показывают, что в обеих группах — от 40 до 60 лет и старше 60 — послеоперационное улучшение исхода по

критериям SRS и Oswestry Disability Index было идентичным. Видимо, осложнения снижают вероятность благоприятного исхода операции, но не препятствуют ему до тех пор, пока не являются катастрофическими (обширный паралич, слепота).

**Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что сами по себе факторы роста BMP-2 и BMP-7 не являются источником осложнений. Главное – это правильная тактика хирургов – материал должен быть строго дозированным, нельзя выходить за пределы формируемого участка, чтобы не спровоцировать местную реакцию.**

По поводу применения факторов роста и их влияния на онкологические процессы, конкретных наблюдений не приводится. Вероятно, мал срок использования таких имплантатов для определенных выводов. Однако в литературе есть информация, что BMP-7 не только не провоцирует рост опухолей, но обладает свойством подавлять туморогенность опухолевых стволовых клеток, вызывающих глиобластомы. Нейральные стволовые клетки могут являться как источником опухолей в случае приобретения генетических нарушений, так и осуществлять естественную защиту организма от развития злокачественных новообразований. К сожалению, с возрастом эта защита ослабевает, что, по-видимому, и объясняет предрасположенность к глиобластомам в основном пожилых людей в возрасте 55-65 лет. По всей видимости, в будущем на основе BMP-7 будут разработаны новые лекарственные препараты для терапии пациентов, страдающих неизлечимым на сегодняшний день онкологическим заболеванием.

Инновационные медицинские изделия серии Гамалант прошли клинические испытания во многих российских клиниках:

- ГКБ им С.П. Боткина ДЗ г. Москвы
- ФГУ «Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий»
- ГУЗ Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова
- ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава»
- ФГУЗ «Клинический центр стоматологии ФМБА России»
- ГУЗ Республиканская стоматологическая больница Минздрава Республики Татарстан

**По результатам этих клинических испытаний сделаны следующие выводы:**

1. Разработанные остеопластические материалы ГАМАЛАНТ, проходящие постадийный контроль качества продукции, обладают биосовместимостью, биodeградируемостью, osteoconдуктивностью и соответствуют необходимым требованиям, предъявляемым к ИМН этой группы.
2. Материалы ГАМАЛАНТ обладают osteoиндуктивными свойствами благодаря наличию эндогенных факторов роста и регенерации кости. Osteoиндуктивность материалов обеспечивается путем добавления дополнительных нативных факторов роста кости BMP-2 и BMP-7 (серия ГАМАЛАНТ плюс).
3. Благодаря уникальной отечественной запатентованной методике получения факторов роста BMP-2 и BMP-7 на основе клеточных технологий из бактериальных продуцентов, впервые появилась возможность решения многих ранее неразрешимых задач травматологии, челюстно-лицевой хирургии, в ортопедии и стоматологии, не уступающая зарубежным аналогам, и даже превосходящая их не только по биологическим свойствам, но и в плане доступности для российских пациентов.