

Восстановление костной ткани является очень актуальной задачей в современной хирургии. Поиски новых и совершенствование известных костнозамещающих материалов для восстановления костных дефектов продолжаются во многих странах мира.

Многие дефекты костной ткани не могут быть восстановлены с помощью аутогенной кости, так как объем кости, который может быть использован, ограничен, и, кроме того, создается дополнительное место хирургического вмешательства. В связи с этим, все больше внимания стало уделяться биоматериалам и их синтетическим аналогам, выполняющим функции кости.

В данное время перспективным направлением повышения остеогенности костных имплантатов является создание биоконструктивных материалов, покрытых костными морфогенетическими белками (BMP). В 1965 году Urist обнаружил, что деминерализованный костный экстракт способен вызывать образование кости. Он назвал фактор, который вызывает образование кости, «костным морфогенетическим белком» (bone morphogenetic protein – BMP).

Современные исследования показали, что костные морфогенетические белки являются самыми важными факторами регенерации кости и хряща. Опыты на животных продемонстрировали эффективность BMP в качестве активного стимулятора остеогенеза.

С развитием рекомбинантной технологии появилась возможность синтезировать рекомбинантный человеческий белок (rhBMP) и фиксировать его на различных носителях, в качестве которых могут быть использованы синтетические, биологические, минеральные или биоконструктивные материалы. По мнению многих хирургов, рекомбинантные костные морфогенетические белки (rhBMP), фиксированные на биологическом носителе, являются реальной альтернативой аутологичному костному материалу.

Первоначально были открыты семь таких белков. Из них шесть (BMP2-BMP7) относятся к суперсемейству трансформирующего фактора роста бета (TGF-β).

BMP1 — это металлопротеаза. С тех пор открыли еще 13 видов белков BMP. Таким образом, сейчас известно 20 видов BMP.

BMP2 воздействует на образование хряща и кости. Играет ключевую роль в дифференцировке остеобластов. Хромосома: 20; локализация: 20p12.

BMP2 сейчас производят с помощью методов генной инженерии. Операции в ротовой полости и ортопедические операции существенно выиграли от появления на рынке препаратов BMP2.

BMP2 также нашел применение в регенерационной медицине. Поскольку стимуляцию роста с помощью BMP2 необходимо локализовать и поддерживать несколько недель, BMP2 помещают в костный имплантат, откуда он постепенно поступает к месту перелома для улучшения остеогенеза. Управление по контролю за продуктами и

лекарствами США в данный момент BMP2 разрешен к применению в медицинской практике (переломы длинных трубчатых костей, восстановление межпозвоночного диска).

BMP3 воздействует на образование кости. Хромосома: 14; локализация: 14p22.

BMP4 регулируют образование зубов. Также играет роль в заживлении переломов. Хромосома: 14; локализация: 14q22-q23.

BMP5 играет роль в развитии хряща. Хромосома: 6; локализация: 6p12.1.

BMP6 контролирует гомеостаз с помощью регуляции гепсидина. Хромосома: 6; локализация: 6p12.1.

BMP7 играет ключевую роль в дифференцировке остеобластов. Также активирует Smad 1 фактор транскрипции. Хромосома: 20; локализация: 20q13.

Поскольку BMP-2 является основным регулятором роста кости, мы остановимся подробнее на этом белке.

BMP-2 (костный морфогенетический белок) – это белок, стимулирующий стволовые клетки к размножению и дифференциации в зрелые клетки, ткани и органы. Этот белок вырабатывается из стволовых клеток в период эмбриогенеза, послеродовой период роста и взрослой жизни.

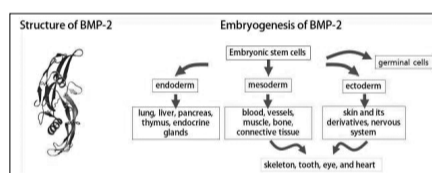


Рис. 1. Механизм воздействия BMP-2 на клетки (6)

BMP-2 присоединяется к рецептору стволовой клетки. BMP-2 и рецептор трансформируются в цитоплазме в кавеосомы и эндосомы, которые индуцируют перестройки клеточной структуры.

Эндосома активирует внутриклеточные фосфорилирующие ферменты, затем индуцирует внутриклеточные сигнальные пути Smad. Smad мигрирует в ядро и активирует наборы VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), BMP-2 и Twist-2 генов. VEGF и BMP-2 синтезируются в клетке и секретируются в соседние стволовые клетки. VEGF стимулирует капиллярный рост.

Кавеосома индуцирует non-Smad путь ERK (внеклеточная регулируемая сигналами киназа), P38 (митоген-активированная протеин

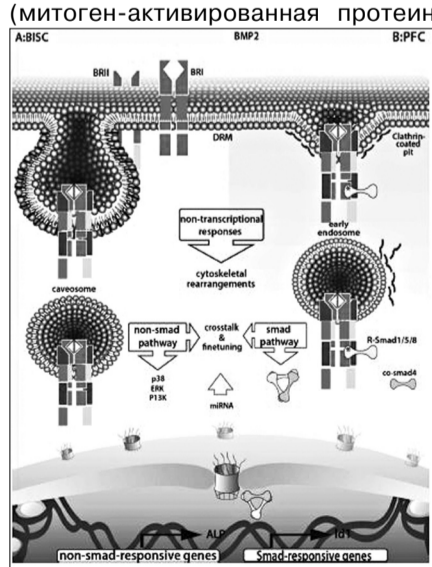


Рис. 2. BMP-2 механизм регенерации костной ткани (6)

киназа) и PI3K (фосфо-инозитид-3 киназа). Все эти белки мигрируют в клеточное ядрышко и активируют ALP гены (алкалин фосфотаза), что приводит к дифференциации клетки в специфичную зрелую клетку, такую как остеоцит или хондроцит.

Молекулы BMP-2 присоединяются к стволовым клеткам в костной ткани. Стволовые клетки растут и дифференцируются в остеобласт, который мигрирует в дефект.

Стволовая клетка вырабатывает VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), который способствует образованию новых кровеносных сосудов для обеспечения питания в ходе регенерации костной ткани, что приводит к небольшому отеку в начальной стадии регенерации.

Регенеративная структура кости с BMP-2 представляет собой остеогенный рост в пространстве между частицами костного трансплантата. Обычные костные трансплантаты имеют остеокондуктивную структуру роста, при которой остеобласты прикрепляются и растут на поверхности частиц трансплантата.

Трансплантируемая кость быстро ремоделируется с образованием наружного кортикального слоя и внутренней губчатой кости и костно мозга под действием BMP-2, что не наблюдается при применении обычного костного трансплантата.

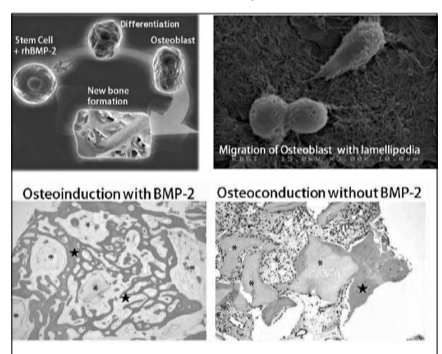


Рис. 3. Костное ремоделирование при синус-лифтинге с BMP-2 трансплантатом (6)

Разработка рекомбинантной технологии сделала возможным синтезирование человеческого протеина BMP-2 (rhBMP2). Таким образом, появилась возможность производства BMP-2 высокой очистки – протеина, который имеет безопасный и эффективный потенциал в формировании костной ткани и является прекрасной альтернативой аутогенным костным трансплантатам.

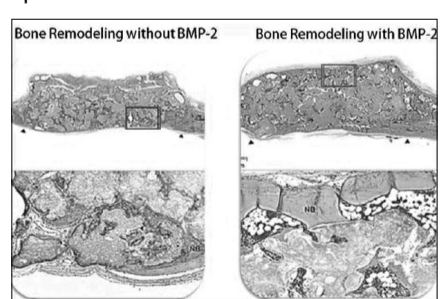


Рис. 4. Костное ремоделирование без и с BMP-2 (2)

Раньше rhBMP-2 производился, в основном, с использованием клеток млекопитающих, например, клеток яичника китайского хомяка (Chinese hamster ovary cells – CHO), но высокая стоимость производства и небольшая продуктивность являются проблемой такого метода производства.

В данный момент найден другой способ производства BMP-2 с использованием E. Coli (кишечная палочка).

Cowellmedi является обладателем многих мировых патентов как в производстве костнозамещающих материалов, покрытых BMP-2, так и единственного в мире патента на покрытие дентальных имплантатов слоем BMP-2.

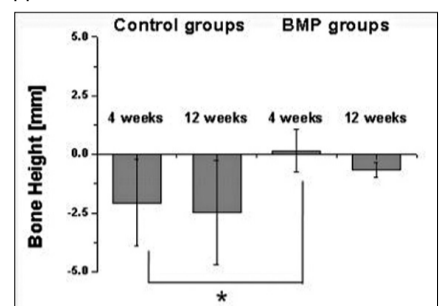


Рис. 6. Разница в высоте альвеолярной кости при удалении зуба без и с применением BMP (3)

Cowellmedi не только решил проблему с производством BMP-2 на основе E. Coli, но самое главное, выработал дозировку rhBMP-2 на основе 10-летних опытов и успешно соединил rhBMP-2 с костнозамещающим носителем, что очень важно для долгосрочного выделения rhBMP-2 в окружающие ткани при остеогенезе и васкуляризации. Трикальцийфосфат (β-TCP) является самым подходящим носителем для rhBMP-2 благодаря его пространственной структуре.

Более того, этот аллопластический материал не только схож с человеческой костью по химическому составу и структуре, но и имеет отличные остеокондуктивные свойства, а также подтвержденную многими опытами, биосовместимость с тканями пациентов.

Многие исследования указывают на превосходство костных материалов, покрытых rhBMP-2 при восстановлении различных костных дефектов, как простых – лунка зуба при удалении зуба, так и тяжелых костных атрофиях и больших челюстных костных дефектах после новообразования. Во многих случаях наблюдается вертикальный рост кости с образованием всех костных структур.

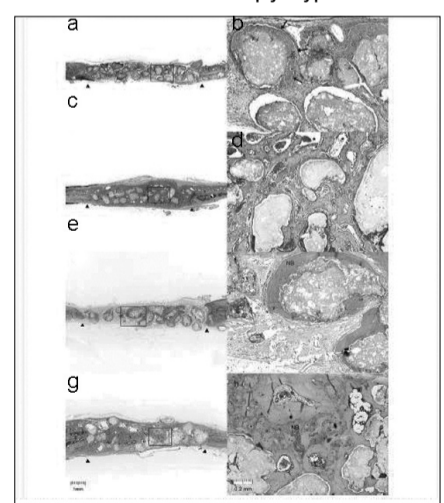


Рис. 5. Заполнение костного дефекта с применением BMP-2 (2)

Как было указано выше, компания Cowellmedi является единственным обладателем патента на дентальный имплантат с покрытием rhBMP-2.

Успех дентальных имплантатов, широко используемых в области стоматологии, и других медицинских протезов, используемых в ортопедии,

дии, зависит от множества факторов, которые обеспечивают функциональность и приживаемость. Поиск оптимального имплантата является одним из основных направлений в научно-исследовательской области в целях достижения быстрой и успешной остеоинтеграции. Было предложено множество дизайнов, и, в первую очередь, внимание уделялось поверхностным модификациям, поскольку поверхность дентального имплантата, как и любого другого имплантата, является первой частью, которая взаимодействует с костными структурами пациента. Поверхностно-топографические или поверхностно-химические изменения были успешными в ускорении процесса остеоинтеграции в начальном периоде, что в дальнейшем может сократить общий период лечения.

Нанесение рекомбинантного морфогенетического протеина (rhBMP-2) на поверхность имплантата является



Рис. 7. Челюсть собаки с использованием экспериментальных имплантатов, покрытых и не покрытых BMP (4)

приоритетным интересом в научной среде из-за его остеокондуктивных свойств. Нанесение фосфата кальция (PSCaP) на дентальные имплантаты плазменным методом и покрытие rhBMP-2 показали, что контакт кость – имплантат (BIC – bone-to-implant

contact) и площадь размещения костных клеток (BAFO – bone area fraction ossurance) существенно превышают уровень тех же показателей при использовании обычных имплантатов в эксперименте и увеличивают остеоинтеграцию дентального имплантата.

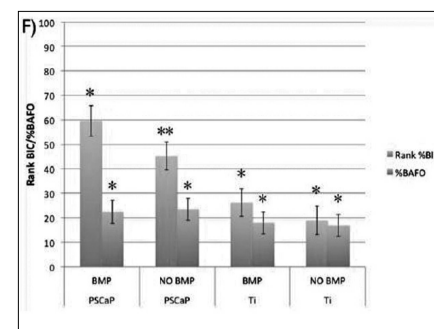


Рис. 8. Количественная разница в образовании кости с имплантатами, покрытыми и не покрытыми BMP (4)

С успешным развитием рекомбинантной технологии появились новые возможности в модификации поверхности имплантатов и получении биоактивной поверхности, что способствует не только быстрой остеоинтеграции, но и образованию других объемов кости качественно и количественно.

Список использованной литературы находится в редакции