

Multifunkcionāli nanoizmēra kalcija fosfātu / hialuronskābes hidrogeli osteoporotisku kaulu lūzumu ārstēšanai

*Maija Dambrova¹, Elīna Makarova², Jānis Kūka²,
Edijs Vāvers¹, Reinis Vilšķersts¹, Marina Sokolova³,
Dagnija Loča³, Jānis Ločs³*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas ķīmijas katedra, Latvija

² Latvijas Organiskās sintēzes institūts

³ Rīgas Tehniskā universitāte, Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu
inovāciju un attīstības centrs, Latvija

Ievads. Balsta un kustību sistēmas traucējumi ir otrs izplatītākais invaliditātes cēlonis globālā līmenī. Vēl joprojām apjomīgu kaulu lūzumu fiksācija un osteoporotisku lūzumu ārstēšana ir būtiski izaicinājumi ortopēdijas jomā, un arvien jauni pētījumi ir vērsti uz inovatīvu sintētisku kaulu implantmateriālu izstrādi. Lai gan kalcija fosfātu (CaP) biomateriālus kaulaudu aizvietošanai un atjaunošanai izmanto jau gandrīz 100 gadus, vēl joprojām zinātniekiem nav izdevies atdarināt kaula unikālo struktūru, sastāvu un īpašības.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Noteikt citotoksicitāti *in vitro* un biosaderību *in vivo* eksperimentālajos modeļos inovatīvam CaP / hialuronskābes (HS) kompozītmateriālam ar hidrogeliem raksturīgu trīsdimensionāli šķērssaistītu struktūru, kura sastāvs, struktūra un īpašības būtu maksimāli pietuvinātas dabīgajam kaulam.

CaP / HS kompozītmateriāli ar masas attiecību 50 / 50 gan hidrogelu, gan liofilizētā formā tika sterilizēti, izmantojot tvaika sterilizāciju 121 °C temperatūrā pie 214 kPa liela spiediena bez sekojošas paraugu žāvēšanas. CaP / HS kompozītmateriāla citotoksicitāti noteica atbilstoši ISO 10993-5:2009 vadlīnijām, izmantojot MTT metodi. Šūnu dzīvotspējas novērtēšanai cilvēka osteoblastu (MG63) šūnas tika inkubētas ar dažādām koncentrācijām CaP / HS ekstrakta DMEM vidē 24 un 72 stundas 37 °C temperatūrā. Lai novērtētu kompozītmateriālu saderību ar audiem un to izmēra izmaiņas, tika veikts piloteksperiments. CaP / HS paraugus 72 stundas inkubēja sterilā fizioloģiskajā šķīdumā un implantus ievietoja pieaugušiem SKH1 līnijas peļu tēviņiem bez apmatojuma zemādā muguras augšējā daļā. Pēc implanta ievietošanas dzīvnieki nedēļu atguvās no operācijas. Rentgena datortomogrāfiju ar 1 % izoflurānu anestezētām pelēm veica reizi nedēļā – četras nedēļas, izmantojot FLECT / CT tomogrāfijas sistēmu, uzņemot 720 projekcijas; vienas projekcijas ilgums bija 250 ms, rentgenstaru lampas jauda – 50 W, strāvas stiprums – 30 keV, spriegums 950 – μA, Ag filtrs. Projekciju rekonstrukciju veica ar *FluoroView* programmnodrošinājumu, rekonstruēto tomogrāfijas attēlu ar 50–75 μm vokseļu izšķirtspēju. Attēlu tālākai apstrādei izmantoja *Vivoquant* programmnodrošinājumu.

Rezultāti. CaP / HS hidrogēlu ekstrakts pēc 24 stundām šūnu dzīvotspēju vidēji samazināja par 20 %, savukārt pēc 72 stundām – par 70–75 % salīdzinājumā ar kontroles rādītājiem. Tika noskaidrots, ka hidrogelu toksicitāti nosaka šķērssaistīšanās reaģenta (1,4-butanediola diglicidila ēteris) neizreaģējušais atlikums jeb hidrolīzes produkts, un kompozītmateriālu citotoksicitāti iespējams samazināt, reekstrahējot paraugus. Implantmateriālu izmērs četru nedēļu laikā būtiski nemainījās, un tiem arī nenovēroja toksiskas vai iekaisumu veicinošas īpašības *in vivo*.

Secinājumi. Pilotpētījums liecina, ka CaP / HS hidrogēls neizraisa sistēmiskus toksiskus un iekaisumu veicinošus efektus *in vivo*, un 3D implantmateriālu vizualizācijas metodika var tikt izmantota CaP / kompozītmateriālu izmēra izmaiņu pētījumiem. Iegūtie rezultāti rāda, ka nepieciešami turpmāki pētījumi optimālā CaP / HS hidrogelu sastāva noskaidrošanai, lai novērstu *in vitro* citotoksiskās īpašības.

RSU / RTU-18 sadarbības projekts “Multifunkcionāli nanoizmēra kalcija fosfātu / hialuronskābes hidrogeli osteoporotisku kaulu lūzumu ārstēšanai”.