

Osteoporotisku apakšžokļa kaulu biomehānisko rādītāju izmaiņas pēc lokālas pastiprināšanas ar bifāziskajiem kalcija fosfātu biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā: eksperimentāls pētījums

Vladislavs Ananjevs¹, Andrejs Skaģers², Ilze Šalma²,
Ģirts Šalms², Jānis Vētra³, Visvaldis Vītiņš⁴, Vita Zālīte⁵,
Līga Stīpniece⁵, Vladimirs Kasjanovs⁶

v.ananjevs@gmail.com

¹ "Liepadent" zobārstniecības klīnika, Latvija

² Rīgas Stradiņa universitāte, Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas katedra, Latvija

³ Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts, Latvija

⁴ Rīgas Tehniskā universitāte, Biomehānikas zinātniskās
pētniecības laboratorija, Latvija

⁵ Rīgas Tehniskā universitāte, Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte,
Vispārīgās ķīmijas tehnoloģijas institūts,

Rūdolfa Cimdiņa Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrs, Latvija

⁶ Rīgas Stradiņa universitāte, Biomehānikas laboratorija, Latvija

Kopsavilkums

Tika pētītas trušu apakšžokļa kaulu biomehāniskās īpašības. Pēc ovariectomijas un tai sekojošām metilprednizolona injekcijām tika izraisīta eksperimentāla osteoporozē. Trušiem tika izveidoti defekti augšstilba *trochanter majus* rajonā un aizpildīti ar hidroksiapatīta un trikalciya fosfāta (HAP/TCP 30/70) granulām vai HAP/TCP 30/70 granulām kopā ar 5% stronciju. Pēc trim mēnešiem dzīvniekiem tika veikta eitanāzija. No apakšžokļa leņķa rajona tika izgriezti taisnstūra formas kaulaudu paraugi un izpētīta to liece. Pētījumā tika konstatēts, ka trušu apakšžokļa leņķa rajona kauls kļūst stingāks pēc defekta aizpildīšanas augšstilba *trochanter majus* rajonā ar HAP/TCP 30/70 vai atbilstīgi svaram ar 5% Sr modificētu HAP/TCP 30/70 keramiku. Pētījuma grupas paraugu graužošā deformācija bija daudz mazāka nekā paraugiem no kontroles grupas. Var secināt, ka lokāla pastiprināšana ar bifāziskajiem kalcija fosfātu biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā uzlabo dzīvnieku apakšžokļa kaulu biomehāniskās īpašības.

Atslēgvārdi: osteoporozē, biokeramika, biomehānika, apakšžoklis, trusis.

Ievads

Jebkurš biomateriāls, kurš tiek implantēts dzīvā organismā, izraisa noteiktu lokālu reakciju. Reakcija ir atkarīga no materiāla fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām [4]. Bifāziska kalcija fosfāta keramika kā kaulaudu aizvietošanas materiāls tiek izmantota, lai uzlabotu osteoporotisku kaulu īpašības

un veicinātu kaulaudu dzišanu [3]. Osteoporozes ārstēšanai plaši tiek izmantoti farmakoloģiskie līdzekļi kā, piemēram, bifosfonāti, stroncija ranelāts, raloksifēns, denosumabs un paratireoīdā hormona peptīdi. Tiek meklētas jaunas metodes osteoporotisko kaulu lūzuma profilaksei [1, 2].

Darba mērķis

Pētījuma mērķis bija noskaidrot, kā lokāla pastiprināšana ar bifāziskajiem kalcija fosfāta biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā ietekmē apakšžokļa kaula biomehāniskās īpašības trušiem ar eksperimentālo osteoporozī.

Materiāls un metodes

Astoņpadsmit sieviešu dzimuma trušiem (vecums – 8 mēneši) pēc ovarektomijas un tai sekojošas metilprednolona injekcijas (1 mg/kg dienā) tika izraisīta eksperimentāla osteoporozē. Terapijas ilgums bija sešas nedēļas. 14 trušiem tika izveidoti defekti augšstilba *trochanter majus* rajonā. Septiņi defekti tika aizpildīti ar bifāzisku keramiku (HAP/TCP 30/70), pārējie septiņi defekti tika aizpildīti ar atbilstīgi svaram 5% Sr modificētu divfāžu keramiku.

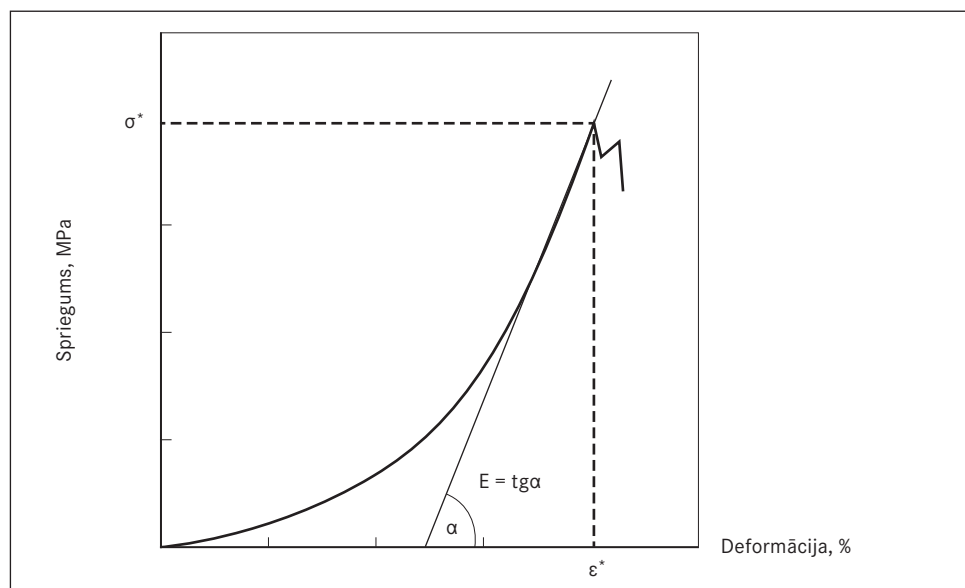
Kontroles grupā bija četri sieviešu dzimuma truši, kuriem tika izveidots identisks kaula defekts, bet netika implantēta biokeramika. Pēc trim mēnešiem dzīvniekiem tika veikta eitanāzija. No apakšžokļa leņķa rajona tika izgriezti un nolīdzināti taisnstūra formas kaulaudu paraugi.

Kaulaudu biomehānisko īpašību izpētei par trīs punktu lieci tika izmantoti taisnstūra formas paraugi, kuri bija ielikti 10 mm attālumā starp atbalstiem. Platums un biezums tika izmērīts ar skaitļu bīdmēru, kura precizitāte – 0,01 mm.

Paraugu lieces izpēte tika veikta standā *Zwick/Roell* (BT1-FR2.5TN.D14, Vācija), kas aprīkots ar $2,50 \pm 0,1$ kN spēka tenzodevēju. Stands tika izmantots kopā ar datorprogrammu *testXpert 2.5* (Vācija), kas paredzēta testēšanas ierīces vadīšanai un datu apstrādei. Paraugi tika deformēti ar ātrumu viens mm/min līdz parauga sabrukšanai. Noslogojuma standā iegūtie dati tika apstrādāti ar *testXpert 2.5* programmu.

1. attēls. Tipiskā sprieguma-deformācijas sakarība un galvenie nosakāmie mehāniskie parametri: σ^* – graužošais spriegums, ϵ^* – graužošā deformācija un E – pieskares lieces elastības modulis (tangensa leņķis α)

Typical stress-strain relationship and key biomechanical parameters: σ^* – ultimate stress, ϵ^* – ultimate strain and tangent α – flexure modulus



Lieces laikā katram paraugam tika noteikts graužošais (maksimālais) spriegums (σ^*) un graužošā (maksimālā) deformācija (ϵ^*). Datorprogramma mērījumu rezultātus atspoguļoja tabulas veidā un grafiski kā sprieguma–deformācijas līkni. Paraugu cietība tika izteikta kā pieskares lieces elastības modulis (E) uz noteikta sprieguma–deformācijas līknes lineārās daļas kā tangensa leņķis (leņķis α), kurš veidojas starp koordinātu asi un pieskares līkni tās lineārajā daļā (sk. 1. att.).

Visi biomehānikas parametri tika atspoguļoti kā mediānas (Md) ar starpkvartiļu diapazonu (IQR). Divu grupu lielumu salīdzināšana tika veikta ar Manna–Vītņija testu. Vērtības, starp kurām ticamības līmenis bija lielāks par 95 % ($p < 0,05$), tika uzskatītas par statistiski ticamām.

Rezultāti un diskusija

Pētījuma rezultāti pierādīja, ka paraugu biezums kontroles grupā bija mazāks nekā divās citās grupās (sk. 2. att.).

Paraugu biezums kontroles grupā bija 0,33 mm (0,39–0,31), kas ir statistiski ticami mazāks ($p = 0,045$) nekā otrajā grupā $Md = 0,5$ mm (0,59–0,35) un trešajā grupā $Md = 0,53$ mm (0,86–0,36), $p = 0,039$. Statistiski ticamas atšķirības paraugu biezumā starp otro un trešo grupu netika atrastas ($p = 0,27$).

Paraugu graužošā sprieguma statistiski ticamas atšķirības netika konstatētas starp kontroles, otro un trešo grupu paraugu lieces laikā (sk. 3. att.).

Kontroles grupas paraugu graužošais spriegums $Md = 129$ MPa (148–95,75) statistiski ticami neatšķīrās no otrās grupas paraugu graužošā sprieguma $Md = 141$ Mpa (175–114), $p = 0,52$, un trešās grupas paraugu graužošā sprieguma $Md = 122$ MPa (131,2–84,25), $p = 0,41$.

Statistiski ticamas atšķirības paraugu graužošajā spriegumā starp otro un trešo grupu arī netika atrastas ($p = 0,22$).

Tika pierādīts, ka paraugu graužošā deformācija kontroles grupai ir būtiski lielāka nekā paraugiem no divām citām grupām (sk. 4. att.).

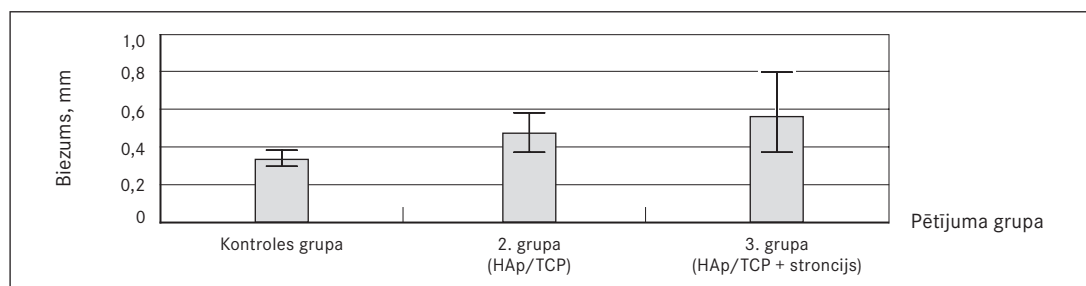
Kontroles grupas paraugu graužošā deformācija bija $Md = 3,68$ % (4,03–3,22), kas ir daudz lielāka nekā otrās grupas paraugiem $Md = 2,2$ % (2,5–1,75), $p = 0,016$ un trešās grupas paraugiem $Md = 1,6$ % (1,95–1,25), $p = 0,015$. Statistiski ticamas atšķirības paraugu graužošajā deformācijā starp otro un trešo grupu netika atrastas ($p = 0,15$).

Lieces elastības modulis raksturo materiāla stingumu: jo lielāks ir elastības modulis, jo materiāls ir stingāks. Pētījuma rezultāti pierādīja, ka kontroles grupas paraugu lieces elastības modulis bija $Md = 5,75$ GPa (6,75–3,43), kas ir statistiski ticami mazāk ($p = 0,031$) nekā otrās grupas elastības modulim $Md = 8,48$ Gpa (10,55–7,05) un trešās grupas elastības modulim ($Md = 6,89$ Gpa (8,68–6,83)), $p = 0,04$ (sk. 5. att.).

Statistiski ticamas atšķirības paraugu lieces elastības modulī starp otro un trešo grupu netika atrastas ($p = 0,41$).

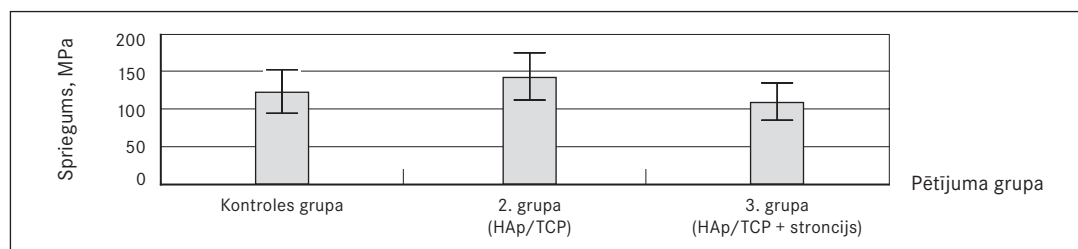
2. attēls. Apakšzokļa leņķa rajona paraugu biezums dažādām grupām

Cross-sectional thickness of the samples



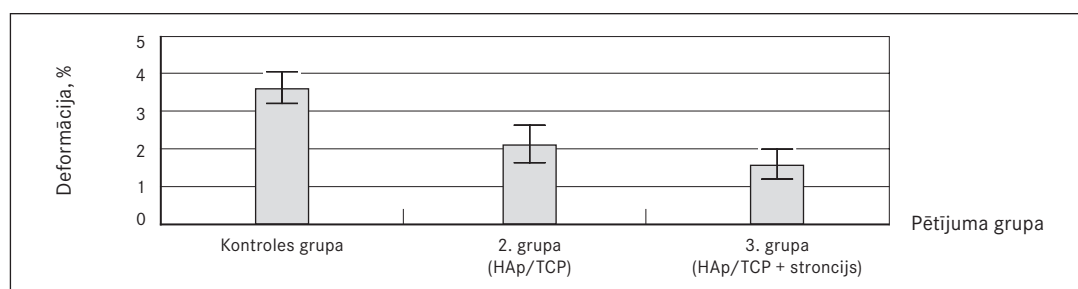
3. attēls. Paraugu graužoais spriegums dažādām grupām

Cross-sectional ultimate stress of the samples



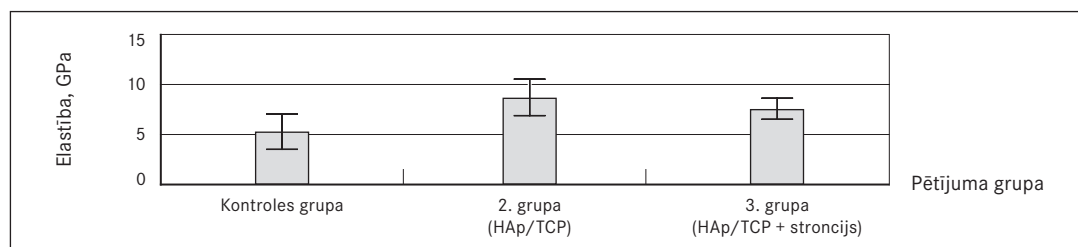
4. attēls. Paraugu graužoā deformācija dažādām grupām

Cross-sectional ultimate strain of the samples



5. attēls. Paraugu elastības modulis dažādām grupām

Cross-sectional flexure modulus of the samples



Secinājumi

Pētījumā tika konstatēts, ka trušu apakšžokļa leņķa rajona kauls kļūst stingāks pēc defekta aizpildīšanas augšstilba *trochanter majus* rajonā ar HAP/TCP 30/70 keramikas granulām vai atbilstīgi svaram ar 5 % Sr modificētas HAP/TCP keramikas granulām.

Eksperimenta grupu paraugu graužoā deformācija ir daudz mazāka nekā paraugiem no kontroles grupas.

Eksperimenta grupu paraugu biezums ir lielāks nekā kontroles grupā.

Paraugu graužoā sprieguma statistiski ticamas atšķirības starp dažādām grupām netika konstatētas.

Var secināt, ka lokāla pastiprināšana ar bifāziskajiem kalcija fosfāta biokeramikas materiāliem augšstilba *trochanter majus* rajonā uzlabo dzīvnieku apakšžokļa kaulu biomehāniskās īpašības.

Pateicība

Pētījums tika atbalstīts Nacionālajā pētniecības programmā Nr. 2014.10-4/VPP-3/21 "Daudzfunkcionālie materiāli un kompozīti, fotonika un nanotehnoloģijas". Projekts Nr. 4 "Nanomateriāli un nanotehnoloģijas medicīniskajam pielietojumam".



Change of Biomechanical Parameters in the Lower Jaws of Rabbits with Experimental Osteoporosis after Implantation of Calcium Phosphate Bioceramics in the Greater Trochanter Region

Abstract

Investigation of biomechanical properties of the rabbit bone tissue from a corner of the lower jaw was done. Experimental osteoporosis was induced by ovariectomy and following injections of methylprednisolone. The defects in the greater trochanter region was created and filled with granules of a hydroxyapatite and tricalcium phosphate (HAP/TCP 30/70) or HAP/TCP 30/70 together with 5% strontium.

After three months animals were euthanised, squared samples were cut out from a corner of the lower jaw and tested on a bend. Results of the research show that the corner of a lower jaw in rabbit becomes more rigid after filling of defects in the greater trochanter region with granules of a hydroxyapatite and tricalcium phosphate (HAP/TCP 30/70) or granules together with strontium.

The ultimate strain for the bone tissue in the 2nd and 3rd group is less, than in the control group. Thus, local uses calcium phosphate bioceramics around the greater trochanter region improves biomechanical parameters of a bone tissue in the lower jaw of animals.

Keywords: osteoporosis, bioceramics, biomechanics, lower jaw, rabbit.

Literatūra

1. Dimitriou, R., Jones, E., McGonagle, D., Giannoudis, P. V. Bone regeneration: current concepts and future directions. *BMC Med.* 2011, 9, 66-71.
2. Lozano, D., Trejo, C. G., Gomez-Barrena, E., Manzano, M., Doadrio, J. C., Salinas, A. J., Vallet-Regi, M., Garcia-Honduvilla, N., Esbrit P., Bujan, J. Osteostatin-loaded onto mesoporous ceramics improves the early phase of bone regeneration in a rabbit osteopenia model. *Acta Biomater.* 2012, 8(6), 2317-2323.
3. Salma, I., Petronis, S., Pilmane, M., Skagers, A., Zalite, V., Locs, J. Local recovery of Bone tissue in Osteoporotic Rabbit Hip after Implantation of HAP/TCP Bioceramic Granules. *27th European Conference on Biomaterials, Krakov, Poland, 30th August - 3rd September, 2015.* Krakov, 2015, 409.
4. Slutskii, L., Vetra, J. Letter to the editor: Biocompatibility and reactogenicity of materials: a semantic and logical analysis of definitions of their practical significance. *Cells and Materials.* 1996, 6(1-3), 137-142.