

Osteoporotisku trušu kaula defekta reģenerācijas īpatnības 12 nedēļas pēc stronciju saturošu bifāzisku keramisku granulu implantācijas

Jānis Zariņš^{1,2}, Māra Pilmane³, Elga Sidhoma³,
Ilze Šalma⁴, Jānis Ločs⁵

¹Rīgas Stradiņa universitāte, Doktorantūras nodaļa, Latvija

²Mikroķirurģijas centrs, Latvija

³Rīgas Stradiņa universitāte, Anatomijas un antropoloģijas institūts, Latvija

⁴Rīgas Stradiņa universitāte, Mutes, sejas un žokļu ķirurģijas katedra, Latvija

⁵Rīgas Tehniskā universitāte, Rūdolfa Cimdiņa biomateriālu
inovāciju un attīstības centrs, Latvija

III

Ievads. Lai arī literatūrā ir dati par stroncija (Sr) efektivitāti kaulaudu reģenerācijā, tomēr Sr biomateriālu izraisītas kaulu reaktivitātes izmaiņas pastāvīgas osteoporozes gadījumā nav pietiekami pētītas. Izpratnes trūkums par Sr darbības mehānismu ir saistāms ar samērā mazo kontrolgrupu skaitu iepriekš veiktajos pētījumos. Joprojām ir aktuāls jautājums par Sr izraisītiem nevēlamiem blakusefektiem.

Darba mērķis, materiāls un metodes. Mērķis ir analizēt osteoproteģerīna (OPG), nukleārā faktora kapa beta 105 (NFκβ 105), osteokalcīna (OC), kaula morfoģenētiskā proteīna 2/4 (BMP 2/4), matricas metālproteīnāzes 2 (MMP 2), matricas metālproteīnāzes 2 inhibitora (TIMP 2), kolagēna 1 (Col-1α), interleikīna 1 (Il-1) un interleikīna 10 (Il-10) izmaiņas pēc 30% hidroksiapatīta (Ha), 70% trikalcija fosfāta (TcP) un Sr (5% masas) granulu implantācijas pastāvīgas osteoporozes skartā truša kaulā. Iegūtie rezultāti salīdzināti ar 6 kontroles audu grupām.

Lai noteiktu iepriekš minēto faktoru ekspresiju traumas neskartos audos, veselo audu grupā tika iekļautas 10 trusenēs. Pastāvīga osteoporozē tika ierosināta 20 trusenēm – veikta olnīcu izņemšana un uzsākts 6 nedēļas ilgs metilprednizolona kurss. Ha/TcP bifāziskas granulas ar vai bez Sr jonu klātbūtnes tika implantētas 7 trusenēm katrā grupā, bet 6 trusenēm augšstilba kaula defekts tika atstāts neaizpildīts. Pēc 12 nedēļām tika veikta dzīvnieku eitanāzija. Audu paraugi tika ņemti gan no operētās, gan no neskartās kājas, lai novērtētu lokālu un ģeneralizētu audu atbildes reakciju pēc operācijas. Kopumā imūnhistoķīmiski tika analizēti 50 audu fragmenti, kas tika izvērtēti puskvantitatīvi. Izvēlēta neparametriskā datu statistiskā apstrāde – izmantots Mann-Vitnija U tests un Spīrmena rangu korelācijas koeficients.

Rezultāti. Stroncija grupā OC, OPG, NFκβ 105, BMP 2/4, Il-1 un Col-1α saturošo osteocītu daudzums bija lielāks nekā neoperētās kājas audos ($p < 0,05$, $U < 7,500$), savukārt Ha/TcP grupā – tikai NFκβ 105 un MMP 2, bet tukšas kontroles grupā Col-1α saturošo šūnu daudzums uzrādīja statistiski ticamas atšķirības. Vēl vairāk, Ha/TcP/Sr grupas audos tika konstatētas daudz (+++) OPG un NFκβ 105 saturošas pozitīvās struktūras, bet tīra Ha/TcP grupā tādu bija tikai vidēji daudz (++) ($p = 0,040$, $U = 9,500$; $p = 0,01$, $U = 6,000$). Arī tukšas kontroles grupā tika atrastas tikai vidēji daudz (++) OPG saturošas kaula šūnas ($p = 0,023$, $U = 6,000$). Stroncija grupas audos, kaut arī bez statistiski nozīmīgas atšķirības, bija vērojams relatīvs pieaugums ar vidēji daudz (++) līdz daudz (+++) BMP 2/4 un OC pozitīviem osteocītiem, savukārt Ha/TcP grupā – vidēji daudz (++) imūnpozitīvu šūnu. Līdzīga visu faktoru ekspresija tika konstatēta neskartās kājas audos neatkarīgi no implantētā biomateriāla. Gan Ha/TcP, gan Ha/TcP/Sr implantētie biomateriāli izraisīja BMP 2/4, TIMP 2, Il-1 un Col-1α imūnpozitīvu šūnu pieaugumu, salīdzinot ar veselo kontroles grupu. Atšķirīga faktoru savstarpēja korelācija tika novērota starp visām audu grupām.

Secinājumi. Stroncija klātbūtne ierosina ievērojami izteiktāku OC, OPG, NFκB 105, BMP 2/4, Il-1 un Col-1α faktoru ekspresiju, salīdzinot ar tīru Ha/TcP vai spontānu kaulaudu reģenerāciju pastāvīgas osteoporozes gadījumā. Iegūtie dati liecina par Sr spēju ietekmēt mineralizāciju, kaula augšanas faktoru un ekstracelulārās matricas proteīnu izdali, kā arī šūnu aktivitāti, īpaši nomācot osteoklastu diferenciāciju. Netika iegūti pierādījumi par 5% Sr jonu izraisītu lokālu vai ģeneralizētu iekaisuma reakciju.

Darbs ir izstrādāts Valsts pētījumu programmas Nr. 2014.10-4/VPP-3/21 "Daudzfunkcionālie materiāli un kompozīti, fotonika un nanotehnoloģijas (IMIS2)" 4. projekta "Nanomateriāli un nanotehnoloģijas medicīniskajam pielietojumam" ietvaros.