

Valsts pētījuma programma 2005 - 2008



“Perspektīvi biomateriāli un medicīnas tehnoloģijas”

Rīgas Biomateriālu un Inovāciju attīstības centrs tika atklāts 2006. gada 12. decembrī kā pēctecis Rīgas Tehniskās universitātes Biomateriālu zinātniski pētnieciskajai laboratorijai, kuras vadītājs ilgus gadus bija Profesors, Dr. sc. ing. Rūdolfs Cimdiņš.

Ar Eiropas Savienības PHARES 2003 Nacionālās programmas finansējumu un Latvijas Republikas, RTU u.c. projekta dalībnieku līdzfinansējumu ir tapis **RTU Rīgas Biomateriālu inovāciju un attīstības centrs (RBIAC)** Rīgā, Pulka ielā 3/3.

Vairāk kā 30 zinātnieku un studentu strādā RBIAC jaunajās telpās, kas aprīkotas ar modernajām tehnoloģiskām un pētnieciskām iekārtām, nodrošinot sekmīgu biomateriālu un ekomateriālu izstrādi un pētniecību.

2007. gadā ESB konferencē Brighton iedibināta Prof. Rūdolfa Cimdiņa vārda balva “Travel fellowship” jauniem zinātniekiem.



“Nevienu neinteresē, ko tu nevari,
bet gan tas, ko tu vari.”
(Rūdolfs Cimdiņš.)

RBIAC iekārtas -tehnoloģiskās



Izsmidzināšanas žāvētava



RBIAC iekārtas -tehnoloģiskās



Izostatiskā prese



Augsttemperatūras laboratorija



RBIAC iekārtas -tehnoloģiskās



RBIAC iekārtas -tehnoloģiskās



Masas sagatavošanas iekārta



Produkti

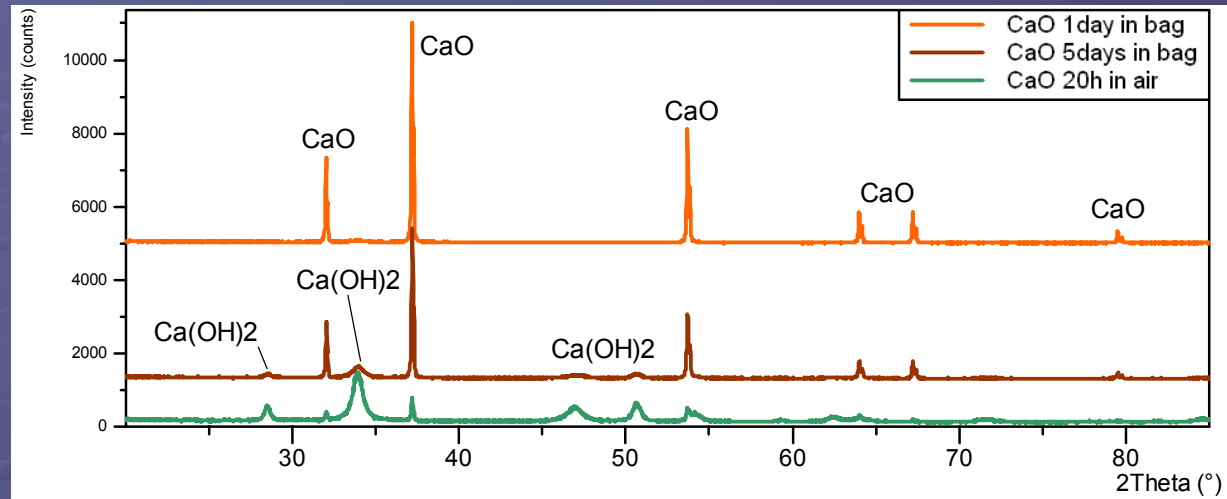


Ekstrūders

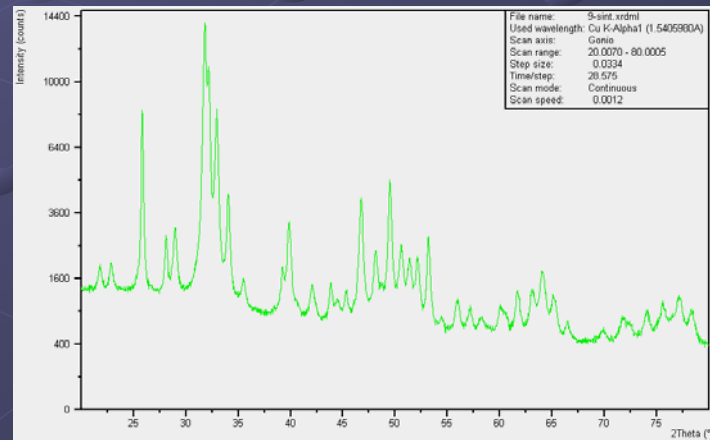
Pētniecības iekārtas



Rentgendifraktometrs



CaO stabilitāte gaisā

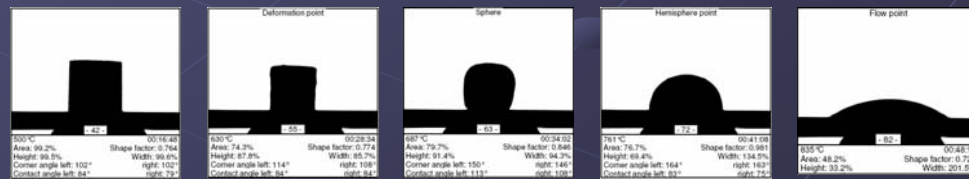
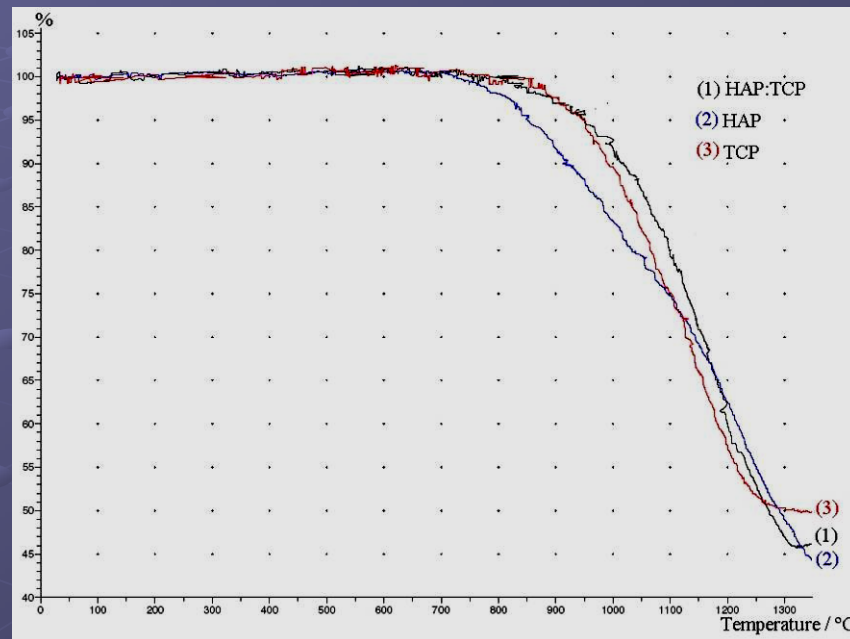


XRD diagramma HAp pulverim izžāvētam pie 150°C - 36 h

Pētniecības iekārtas



Augsttemperatūras mikroskops

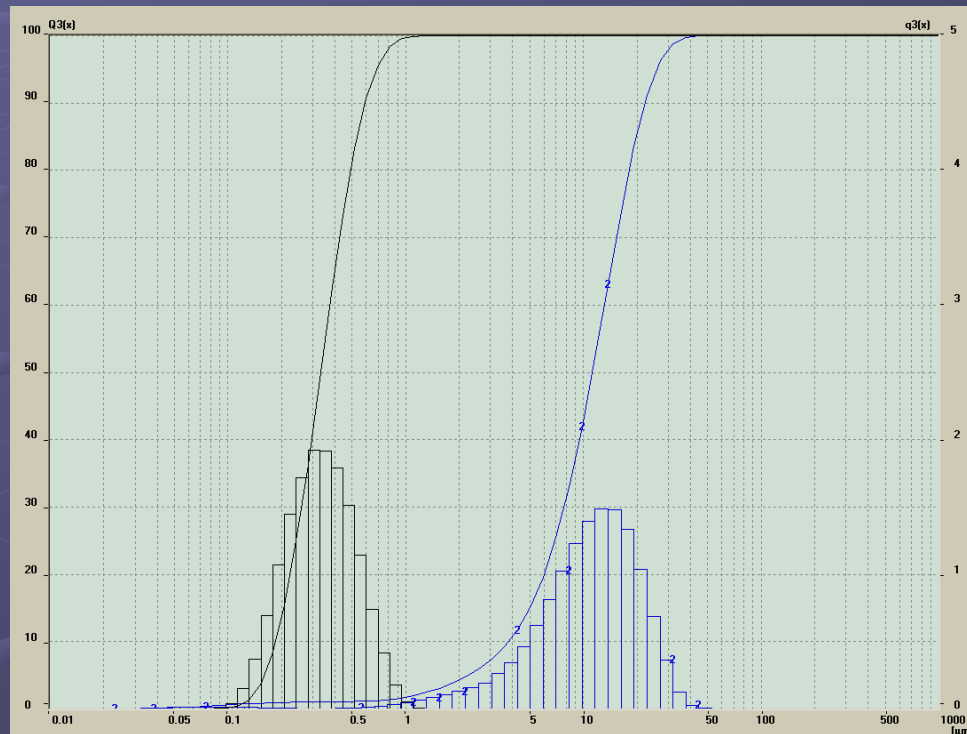


Attēla analīze emaljas paraugam

Pētniecības iekārtas



Granulometrs

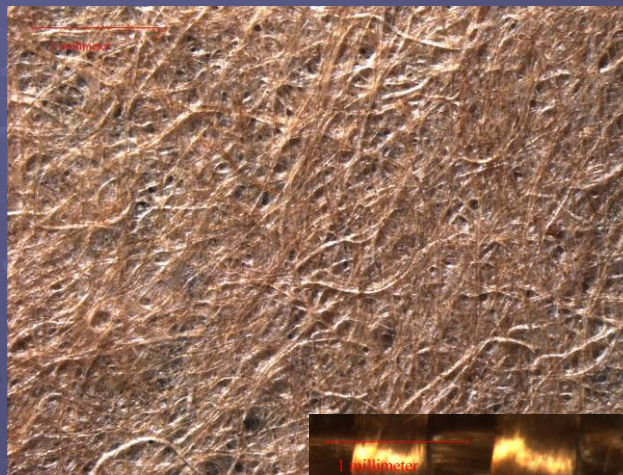


Pelēkā krāsa-titāna dioksīda pulveris;
Zilā krāsa-alumīnija oksīda pulveris

Pētniecības iekārtas



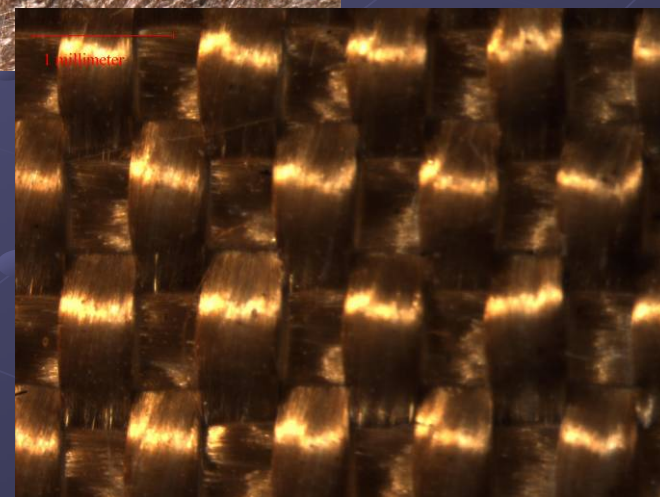
Steriomikroskops



Papīrs



**Paraugu sagatavošana
(pulēšanas un griešanas iekārtas)**

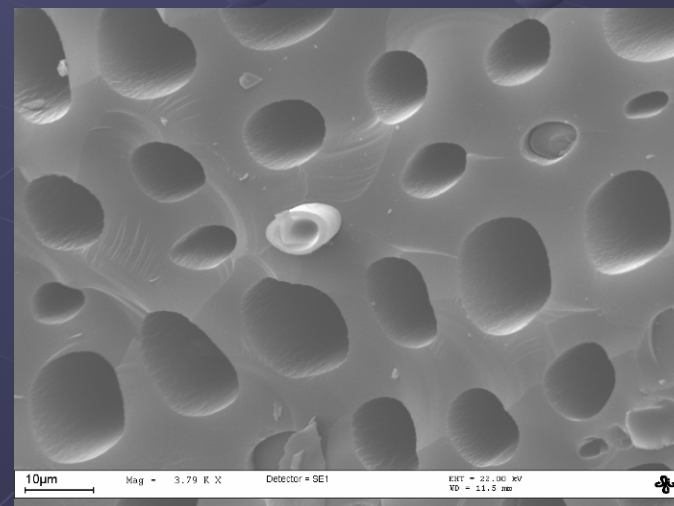
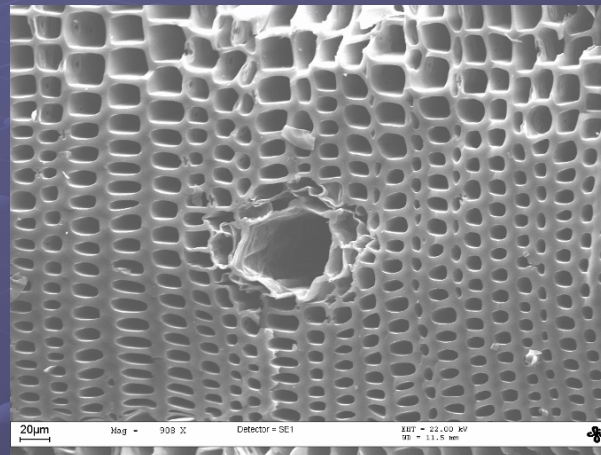


**Tekstila izstrādājums pārklāts
ar dzintaru**

Pētniecības iekārtas



Skenējošais elektronmikroskops





**Studenti un pasniedzēji maģistra
darba aizstāvēšanā**



**Zinātniskais personāls
RBIAC**



**RBIAC direktore
Līga Bērziņa-Cimdiņa**

4. projekta “Perspektīvi biomateriāli un medicīnas tehnoloģijas” DARBA UZDEVUMI 4.ETAPAM

1. Ca fosfātu biomateriālu sintēze un strukturāli modificētas biokeramikas ieguve;
2. Medikamentozi modificētu kalcija fosfātu biokeramisko materiālu iegūšana un implantācija *in vivo*;
3. Biokeramikas morfoloģijas un medikamentu ietekme uz bioloģisko šūnu izturēšanos *in vitro* eksperimentos;
4. Bakteriālā inficēšanās sliedzīga noteikšana stiklakeramikas biomateriāliem;
5. Triju spektroskopisko metožu diagnostiskā potenciāla novērtējums, salīdzinot *in vivo* veselu un patoloģisku ādu.
6. Lāzertehnoloģisko pētījumu novērtējums acs klīniskās pārbaudēs.

Galvenās pētniecības grupas

1. Biokeramikas sintēzes un pētniecības grupa

vad. Dr.sc.ing. Līga Bērziņa-Cimdiņa (RTU)

2. Biopolimēru tehnoloģijas pētniecības grupa

vad. Dr.chem. V.Krilova (RTU)

3. Biomateriālu un restaurēto biosistēmu biomehānikas pētījumu grupa

vad. Dr.habil.sc.ing. Vladimirs Kasjanovs (RTU)

4. Bioloģisko audu un biomateriālu mijiedarbības zonas izpētes grupa

vad. Dr.habil.med. Māra Pilmane (RSU)

5. Bioloģisko šūnu atbildes reakciju pētījumu grupa

vad. Dr.habil.med. Juta Kroiča (RSU)

6. Biomateriālu implantu *in vivo* un klīnisko pārbaūžu grupa

vad. Dr.habil.med. Andrejs Skaģers (RSU)

7. Biomateriālu *in vitro* pētniecība

vad. Dr. Chem. I.Šestakova (OSI)

8. Dabīgo biosistēmu medicīniskās fizikas pētījumu grupa

vad. Dr.habil.phys. Jānis Spīgulis (LU)

9. Medicīniskās fizikas pētniecība.

vad. Dr.habil.phys. N. Mironova Ulmane, Dr.habil.phys. M. Ozoliņš (LU CFI)

4. projekta “Perspektīvi biomateriāli un medicīnas tehnoloģijas” vadības-koordinācijas semināri

- 2007.gada 19. aprīlī – RBIAC (32 dalībnieki)
- 2007.gada 31. oktobrī – Jūrmalā (19 dalībnieki)



4. projekta “Perspektīvi biomateriāli un medicīnas tehnoloģijas” vadības-koordinācijas semināri

Projekta dalībniekiem noorganizēts kvalifikācijas celšanas seminārs ar ESB prezidenta, Maincas universitātes prof. J.Kirkpatrick vieslekciju un mūsu darba ekspertīzi “*Biomateriāli reģeneratīvai medicīnai- molekulārā un šūnu pārkārtošanās*”



Suspensiju-ķīmiskā nogulsnešanās metode kalcija fosfātu sintēzei

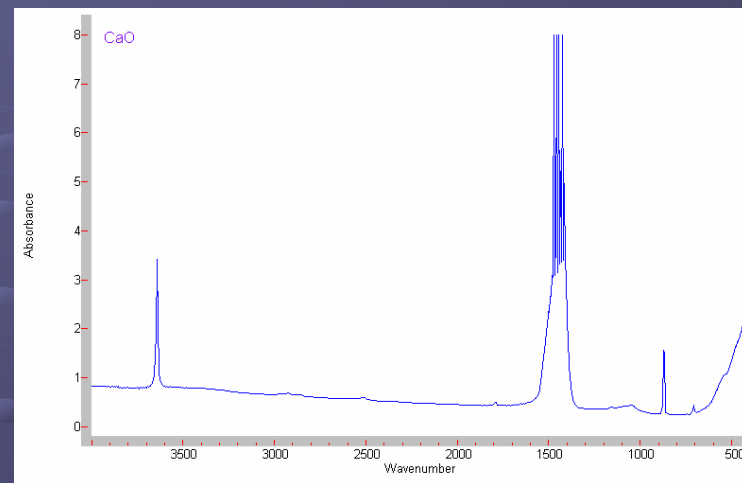
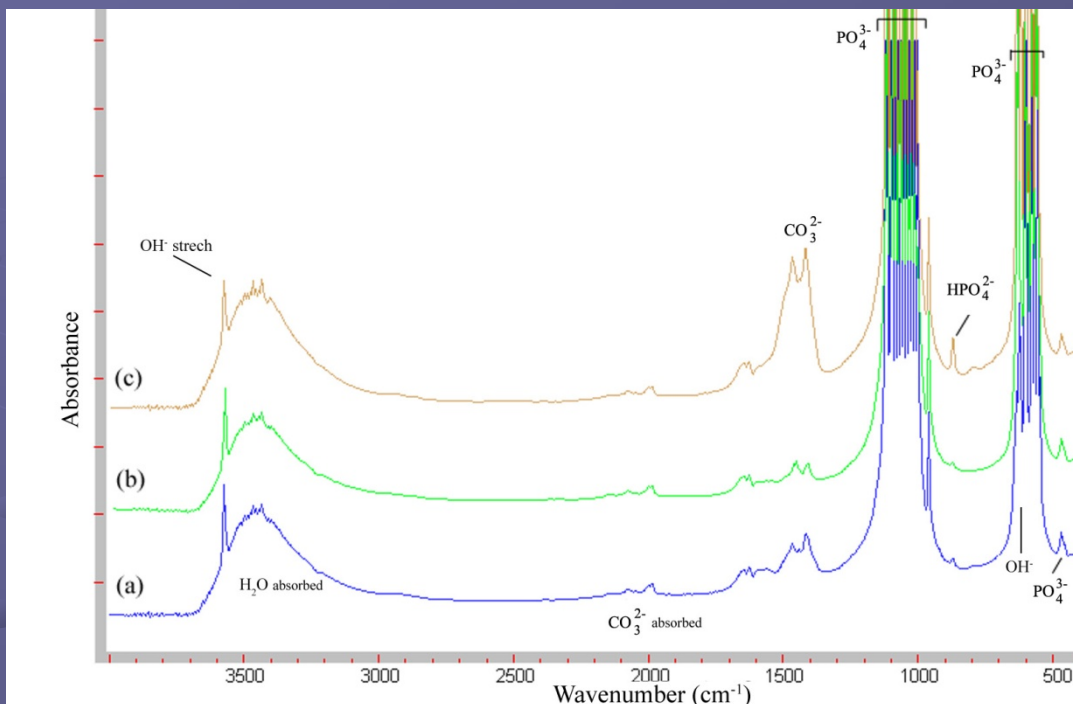
Sintēzes tehnoloģisko parametru modificēšana:
pH; T(°C); T (h); c(mol/l); apgr./min



Kalcija fosfātu biokeramikas ieguve



Sintezēto kalcija fosfātu FT-IR spektroskopijas analīze



Sintēzes izejvielas CaO infrasarkanais (IS) spektrs.

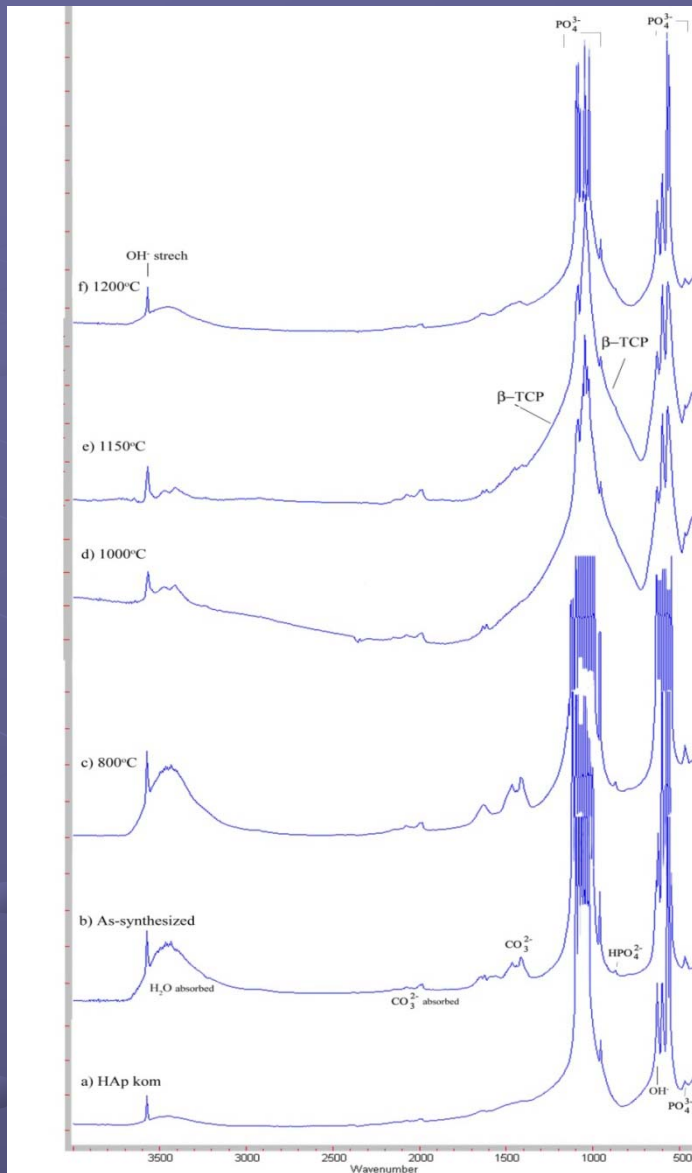
Dažādu sintēžu produktu spektri uzreiz pēc sintēzes.

a) 11. sintēze; b) 12. sintēze; c) 15. sintēze

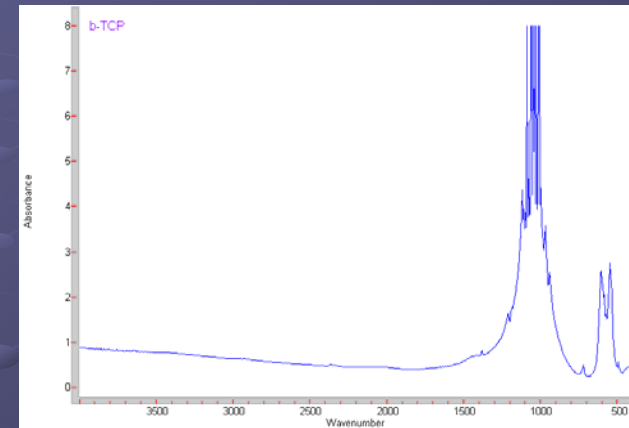
Ar FT-IR spektrometru iegūst spektrus sintēzes izejvielām (tīrības kontrole), produktiem uzreiz pēc sintēzes, kā arī pēc termiskas apstrādes.

| Ķīmiskās grupas | Absorbēšanas intervāli |
|----------------------------------|--|
| CO_3^{2-} | 1420; 1468; 1632 un 1650; 1994 cm^{-1} |
| H_2O absorbētais | 3200 - 3600 cm^{-1} [paaugstinot temperatūru, absorbēšanas joslai samazinās intensitāte]; |
| OH^- | 632; 3435; 3571 cm^{-1} |
| HPO_4^{2-} | 875 cm^{-1} [norāda uz kalcija defecīta HAP un uz nestehiometrisku struktūru] |
| PO_4^{3-} | 470; 650-530; 964; 1000 - 1140 cm^{-1} |

Sintezēto kalcija fosfātu FT-IR spektroskopijas analīze



Termiskās apstrādes ietekme uz kalcija fosfātu IS spektru saišu svārstību izmaiņu



HAp pulvera kalcinēšanas rezultātā pakāpeniski izzūd nevēlamie piemaisījumi un pie noteiktām temperatūrām rodas trikalcijs fosfāta (β -TCP) fāze nelielā daudzumā. Variējot apstrādes temperatūru var iegūt gan tīru, stehiometrisku HAp vai divfāzu (HAp+ β -TCP) sastāvu.



Sintezēto pulveru ķīmiskā sastāva analīzi veic ar Furjē transformācijas infrasarkanā spektrometru VARIAN 800 FT-IR intervālā no 400 – 4000 cm⁻¹, izmantojot KBr tablešu tehnoloģiju.

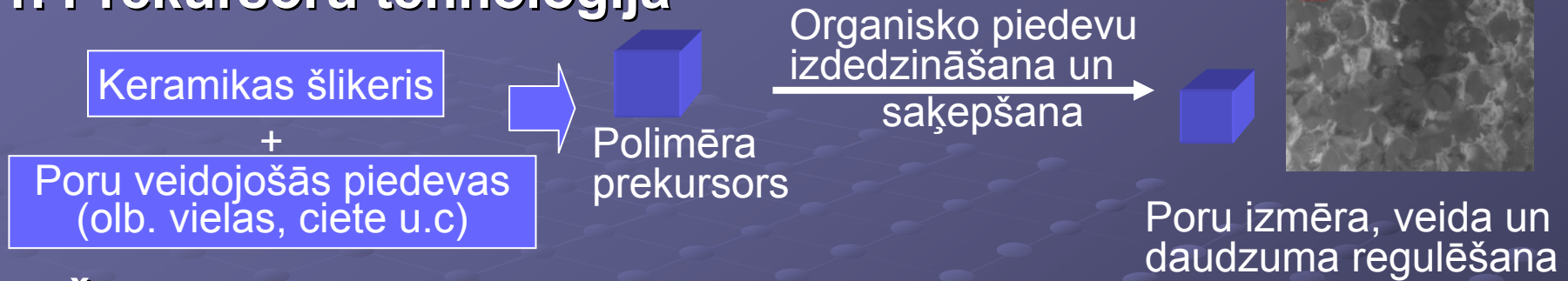
Sintezēto kalcija fosfātu FT-IR spektroskopijas analīze

| | T, °C | 800 °C | 1000 °C | 1150 °C | 1200 °C | β -TCP komerciālais | Piezīmes |
|--------------------------------|-------|---|--|---|--|--|---|
| Kīmiskās grupas | | | | | | | |
| CO ₃ ²⁻ | | 1416; 1470; 1634; 1994 cm ⁻¹ | 1616; 1637; 1994 cm ⁻¹ | 1616; 1637; 1994 cm ⁻¹ | 1425; 1632; 1995 cm ⁻¹ | 1384; 1390 -1430 cm ⁻¹ (maza intensitāte) | Pie augstākām temperatūrām intensitāte samazinās |
| HPO ₄ ²⁻ | | 875 cm ⁻¹ | 873 cm ⁻¹ | 875 cm ⁻¹ , iezīmējās P2O7 grupa | 875 cm ⁻¹ | | HPO ₄ ²⁻ klātbūtne norāda uz nestehiometrisku HAp |
| H ₂ O absorbētais | | 3100 - 3700 cm ⁻¹ | 3227-3596 cm ⁻¹ | 3337 - 3595 cm ⁻¹ | 3337 - 3580 cm ⁻¹ | | Palielinoties temperatūrai absorbētais ūdens izzūd, H ₂ O josla sašaurinās |
| OH ⁻ | | 3570 cm ⁻¹ | 3573 cm ⁻¹ | 3571; 632 cm ⁻¹ | 3572; 632 cm ⁻¹ | | OH ⁻ norāda uz HAp klātbūtni |
| P ₂ O ₇ | | | | 721cm ⁻¹ | | 726 cm ⁻¹ | Virs 1150 °C izzūd |
| PO ₄ ³⁻ | | 473; 550 - 620; 1000 -1120 cm ⁻¹ | 472; 601 - 561 un 1095 - 1024 cm ⁻¹ | 472; 601 - 571 un 1089 -1028 cm ⁻¹ | 474; 601 - 570 un 1103 - 1030 cm ⁻¹ | 552, 610 un 1000-1100 cm ⁻¹ | Pie augstākām temperatūrām PO ₄ ³⁻ maina pozīcijas, kas norāda, ka fosfāti temperatūras ietekmē sadalās |
| β -TCP | | | 946; 1127 cm ⁻¹ | 942; 1130 cm ⁻¹ | | 945; 971; 1120; 1211cm ⁻¹ | Pie 1000°C sāk iezīmēties β-TCP fāze |

Laboratorijā sintezēto un komerciālo kalcija fosfātu IS spektroskopijas analīzes rezultātus apkopo tabulās, izveidojot eksperimentālo kartotēku.

Porainas biokeramikas iegūšanas tehnoloģijas :

1. Prekursoru tehnoloģija



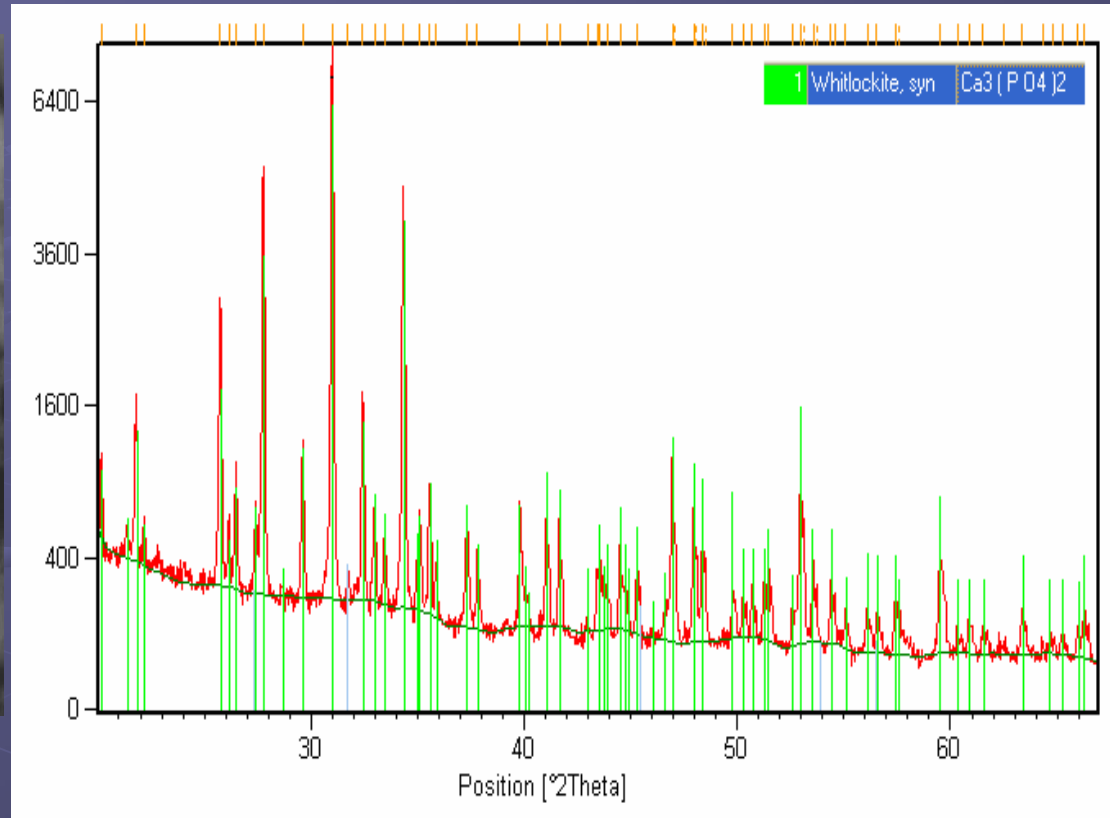
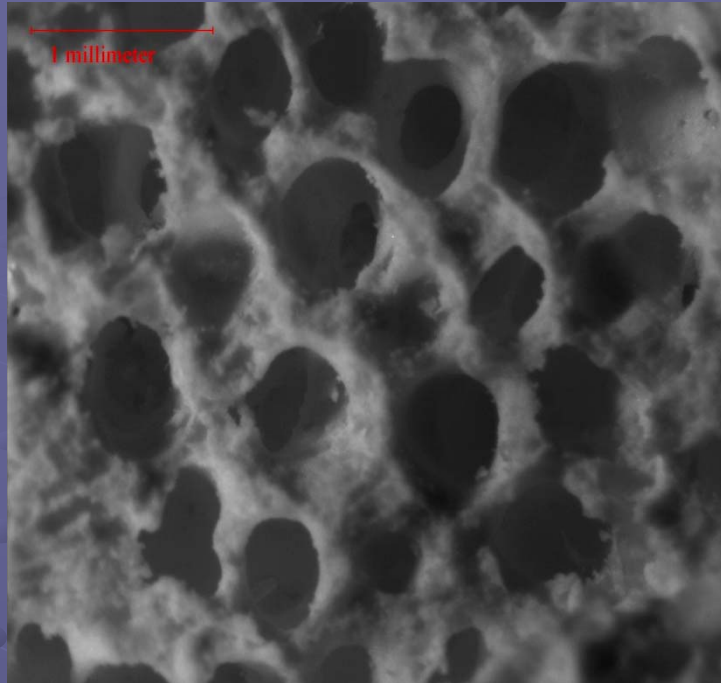
2. Šlikera liešanas tehnoloģija



3. Pulvera sablīvēšana

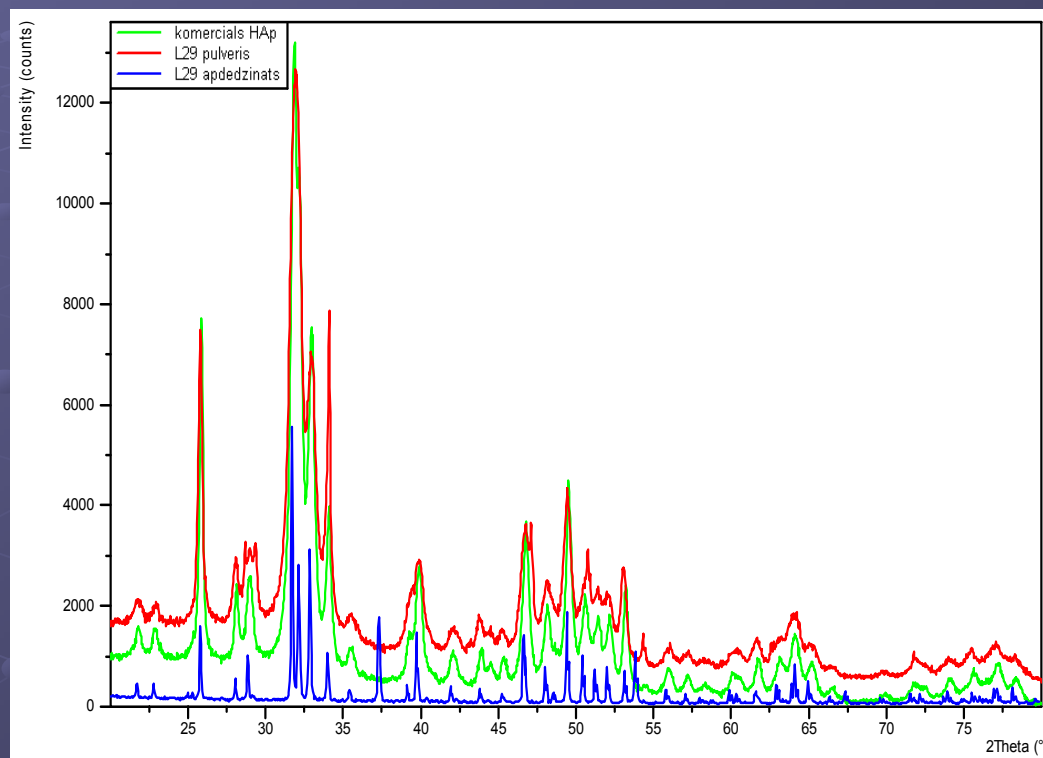
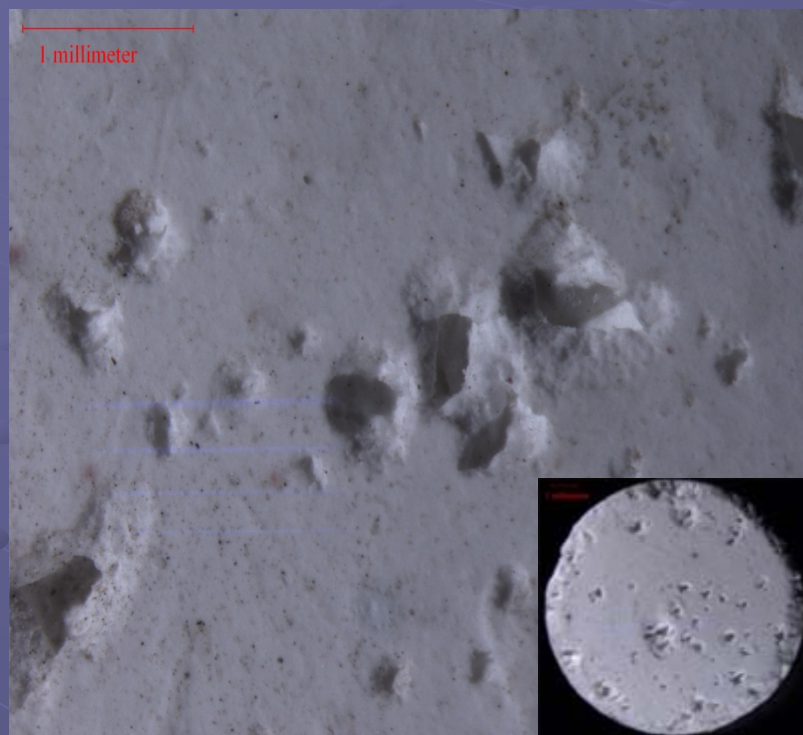


Porainas biokeramikas iegūtas ar prekursoru tehnoloģiju struktūra



Prekursoru tehnoloģijas priekšrocība- iespējams iegūt biokeramiku ar porainu, homogēnu struktūru un monoizmēra porām. Porainība 66 – 77%.
Graujošā stiprība uz spiedi $\sigma = 0,5 - 1,5$ MPa . Elastības modulis slogojuma diapazonā ir $E = 40 - 70$ MPa.

Porainas biokeramikas iegūtas ar pulvera metodi struktūra



Raksturīga poraina, tilpumā nehomogēna struktūra ar multiizmēru porām. Porainība 25%.

Medikamentozi modificēta poraina biokeramika

Poraina HAp biokeramika modificēta ar

-diklofenaku

-deksametazonu

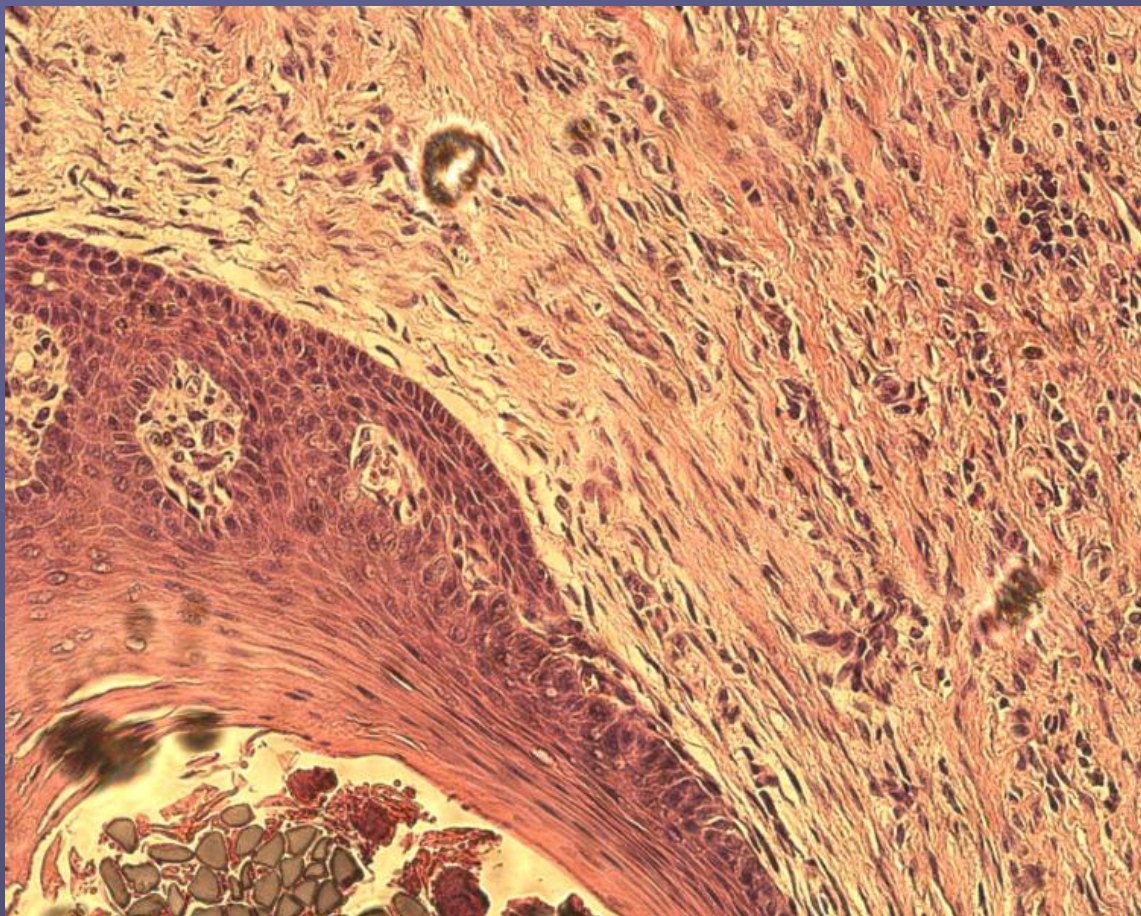
-lidokaīnu.

Izpētīta ar 5 un 10 masas% lidokaīna modificētas HAp un TCP biokeramikas medikamenta izdalīšanās kinētika SBF šķīdumā.

Medikamentozi modificēta HAp biokeramika implantēta subperiostāli apakšžokļa rajonā 24 trušiem. Paraugu izņemšana un izpēte veikta pēc 2, 4, 8 nedēļām.

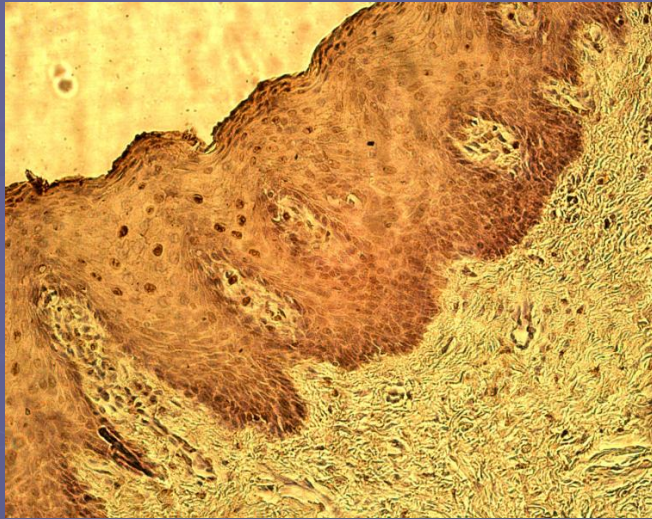
Histoloģiska un imūnhistoķīmiska izmeklēšana parādīja medikamentozi modificētu implantu spēju ietekmēt kontaktaudu iekaisuma un reģenerācijas reakciju.

Audu histoloģija pēc HAp granulu implantācijas

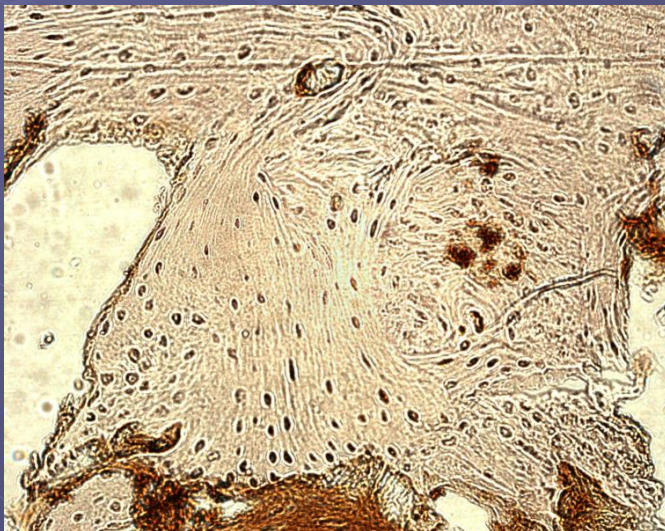


Pēc 2 mēnešu implantācijas trušu apakšžokļa rajonā – bez iekaisuma pazīmēm.

Audu imunohistoķīmija pēc HAp biokeramikas implantācijas

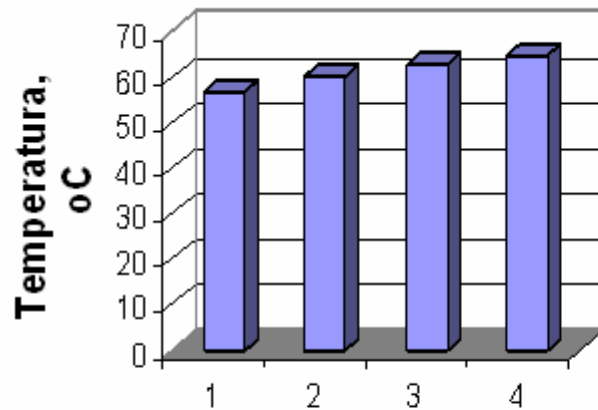


Pielietota TUNEL metode –
minimāla apoptoze liecina par
šūnu reakciju uz implantu.



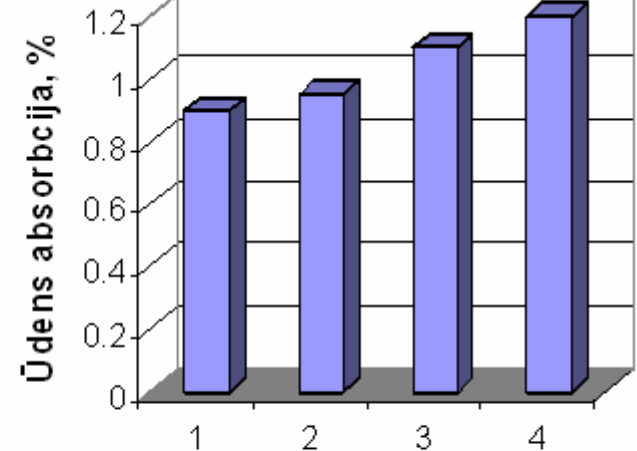
Noteikti dažādi augšanas
faktori – izteikta ekspresija liecina
par kaula reģenerāciju.

Kaulu cementu bioaktivitātes uzlabošana ar HAp



**HAp saturs cietā fāzē:
1-0; 2-5%; 3-10%; 4-20%**

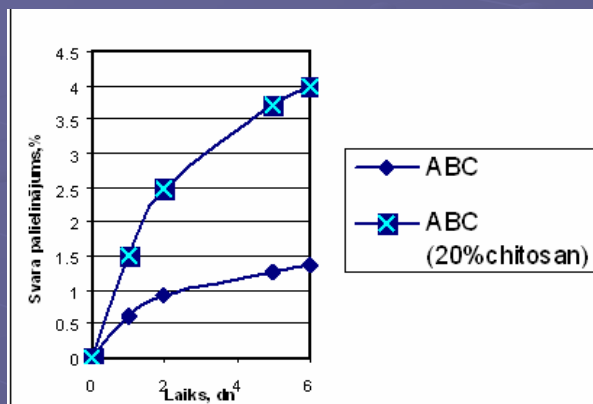
Kaulu cementu sacietēšanas
temperatūra



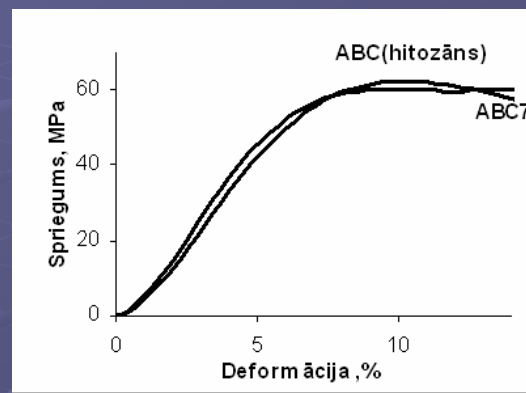
**HAp saturs cietā fāzē:1-0;
2-5%; 3-10%; 4-20%**

Ūdens absorbcija no fosfāta
buferšķīduma (pH 7.3), laiks-7dn

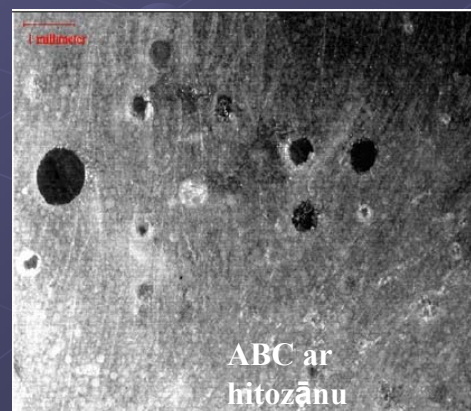
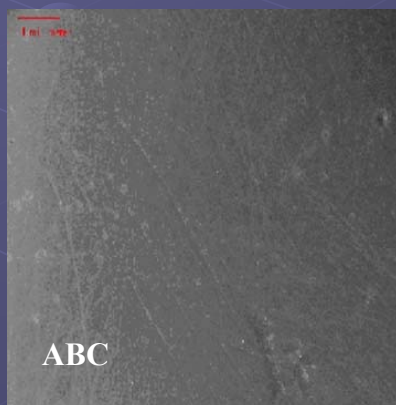
Kaulu cementu bioaktivitātes uzlabošana ar hitozānu



Ūdens absorbcija: cementa paraugi bez un ar hitozāna piedevu



Sprieguma-deformācijas sakarība spiedē

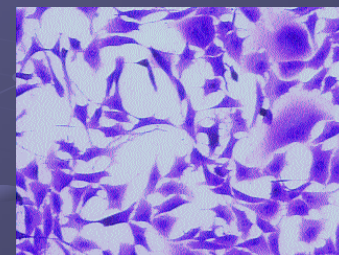


Kaulu cementu paraugu virsma

Jauna metode biosaderības novērtēšanai

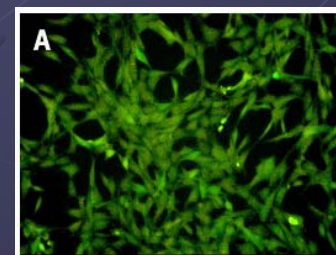
Sistemātisku dažādu materiālu klašu biomateriālu *in vitro* pētniecība izmantojot vairākas metodes un šo rezultātu izvērtējums ir bijis par pamatu materiālu jaunas kombinētas metodes izstrādei citotoksicitātes un biosaderības salīdzinošai novērtēšanai.

Klasiskā metodika



Izdzīvojušo šūnu skaits pēc eksperimenta un to iekrāsojums ar CV.

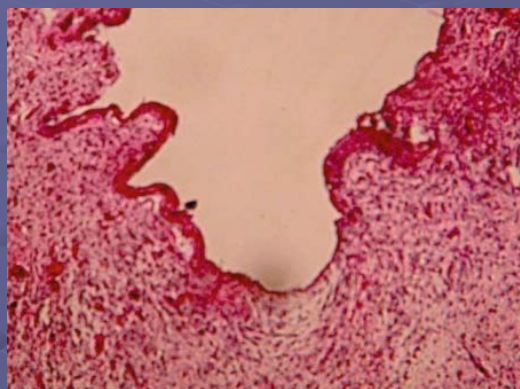
Izstrādātā metodika



Izdzīvojušo šūnu skaits pēc fluorescences intensitātes noteikšana nepārtraucot eksperimentu, izmantojot Image-Pro programmu.

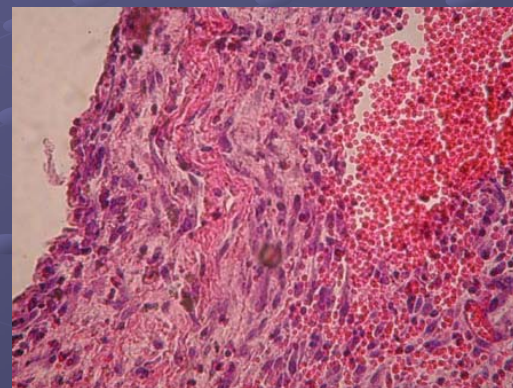
Audu histoloģija pēc bioaktīvas stiklakeramikas implantācijas zemādas slānī trušos

Kontroles paraugi

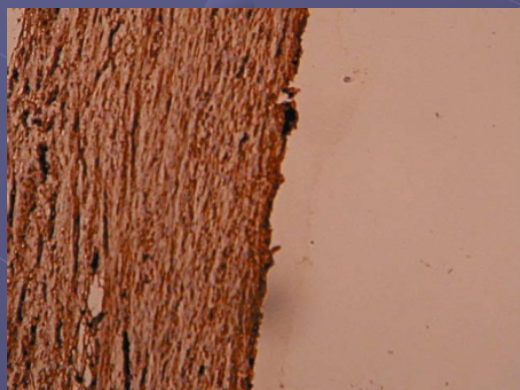


Maiga fibrozes zona ap disku.
Hematoksilna eozīna krāsojums.

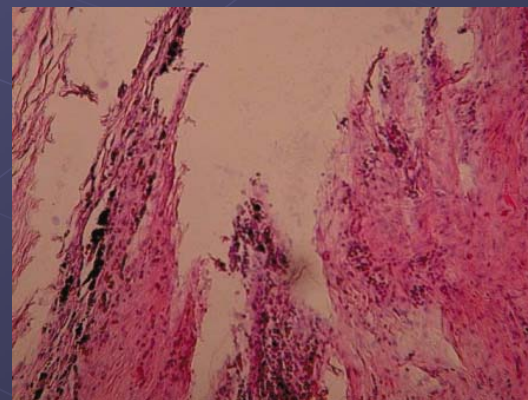
Paraugi apstrādāti ar baktērijām



Aktīva šūnu reakcija ap kontaminēto disku un asinsizplūdumi.



Saistaudu proliferācijas zona ar pozitīvu vimentīna marķējumu (imunohistoķīmiska reakcija).



Granulācijas audu proliferāti diska virziena.
Hematoksilna eozīna krāsojums.

Bioaktīvas stiklakeramikas morfoloģisko izmeklējumu rezultāti

Ar baktēriju *Staphylococcus* suspensiju apstrādātiem stiklakeramikas paraugiem konstatēts:

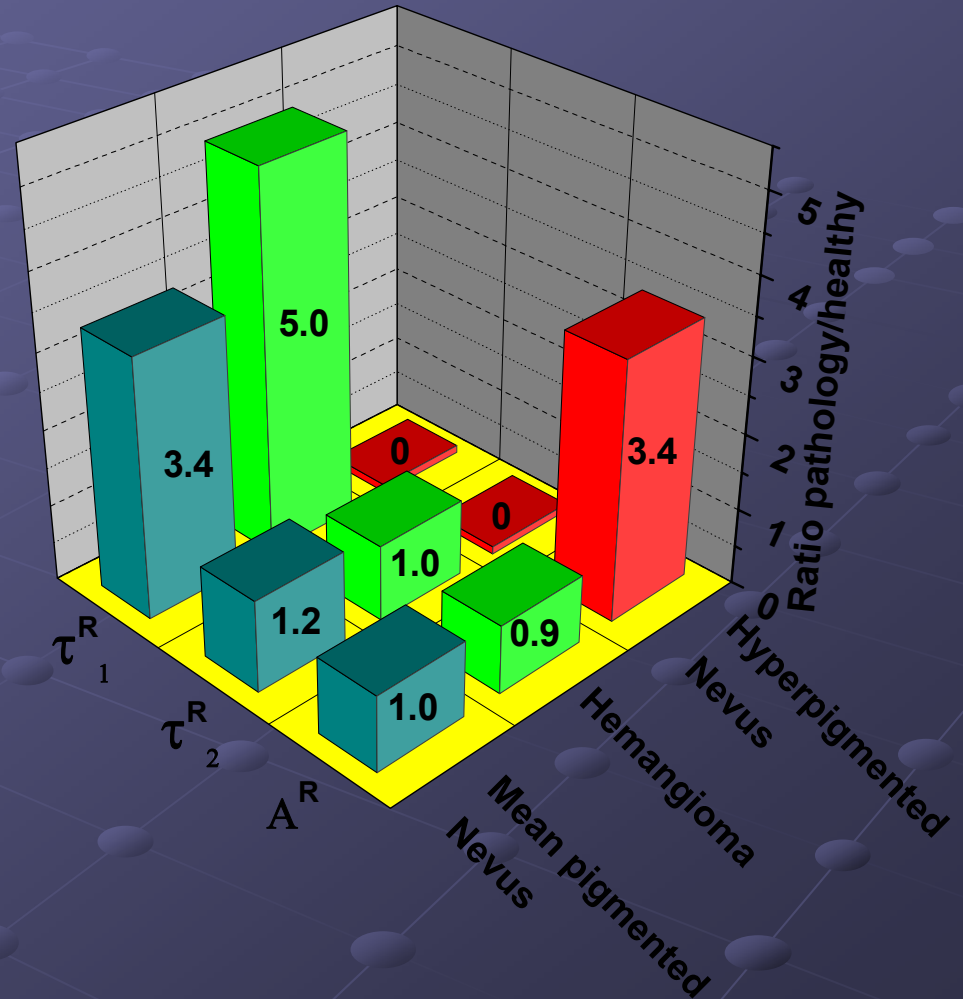
- audu reaktīvās zonas platuma atšķirības;
- šūnu sastāva atšķirības;
- baktēriju minimālās inficējošās devas atšķirības no stiklakeramikas virsmas struktūras.

Medicīnisko implantu klīniskie pētījumi

- 42 pacientiem ar atrofiskiem bezzobu augšžokļiem veiktas augšžokļa dobuma pamatnes paaugstināšanas operācijas – *bez komplikācijām.*
- 64 pacientiem pēc HAp un zobu implantācijas operācijām veikts otrais ķirurģijas etaps - implantu atsegšana un protezēšana. *Visi implanti stabili.*
- Radiodensitometriski pierādīta reziduālā alveolāta kaula blīvuma palielināšanās;
- 36 pacientiem ar žokļu alveolārā izauguma malas defektiem pēc zobu ekstrakcijām veikta defekta pildīšana ar sintētiskā HAp granulām - *ekstrūzija 5 pacientiem, bez strutaina iekaisuma.*

Jauna iekārta ĀAFD* laika attēlošanai

ĀAFD parametru attiecības veselai un patoloģiskai ādai pie 532 nm lāzera ierosmes: vērtības, kas būtiski atšķiras, liecina par metodes diagnostisko potenciālu



* Ādas autofluorescences dzišanas

Iespējamais pielietojums

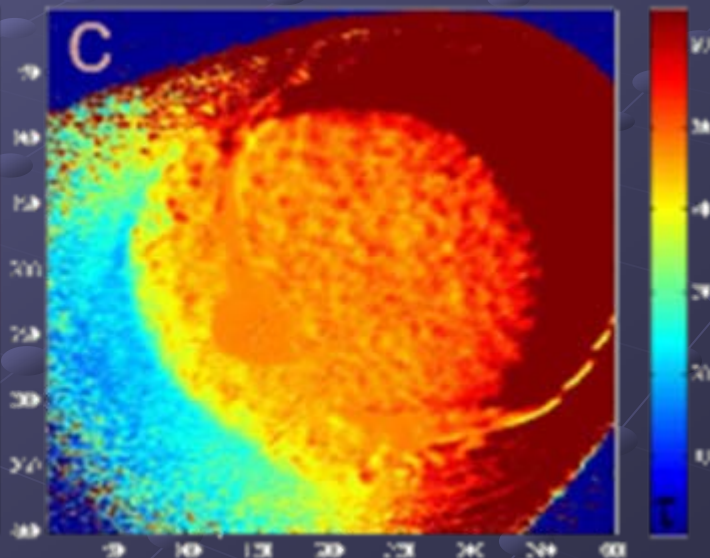
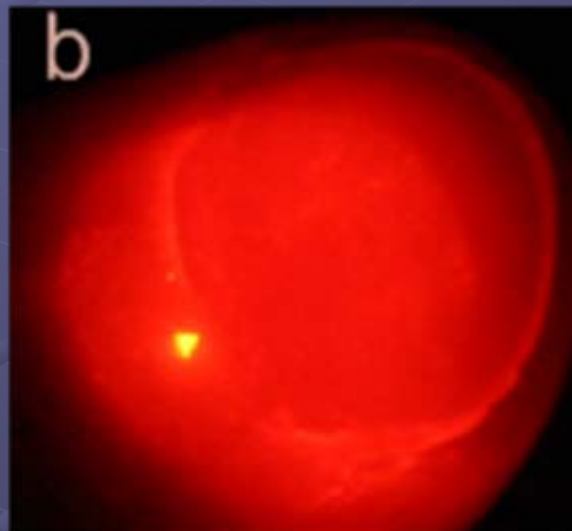
Autofluorescences spektru dilšanas pētījumi ir veikti kvalitatīvi jaunā līmenī, izmantojot dilšanas ātrumu sadalījumu attēlošanu pa ādas virsmu. Un šo rezultātu analīze liecina par metodes piemērotību ādas virsmas mikrostruktūras noteikšanai patoloģiju apgabalos. Multi-spektrālās fotopletizmogrāfijas metode ir pielietojama ādas mikrocirkulācijas izpētei dažādos vaskulāros dziļumos. Metožu kombinācija nodrošina kompleksu optisko biopsiju dažādām ādas patoloģijām.

Metodes ir pielietojamas klīnikās:

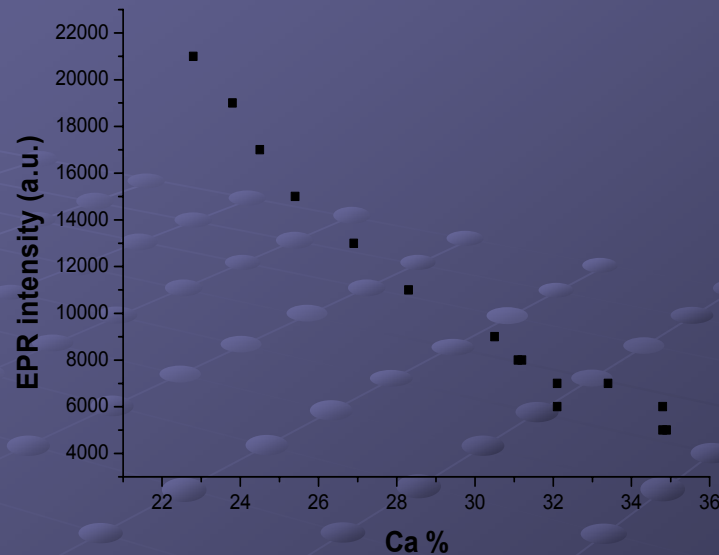
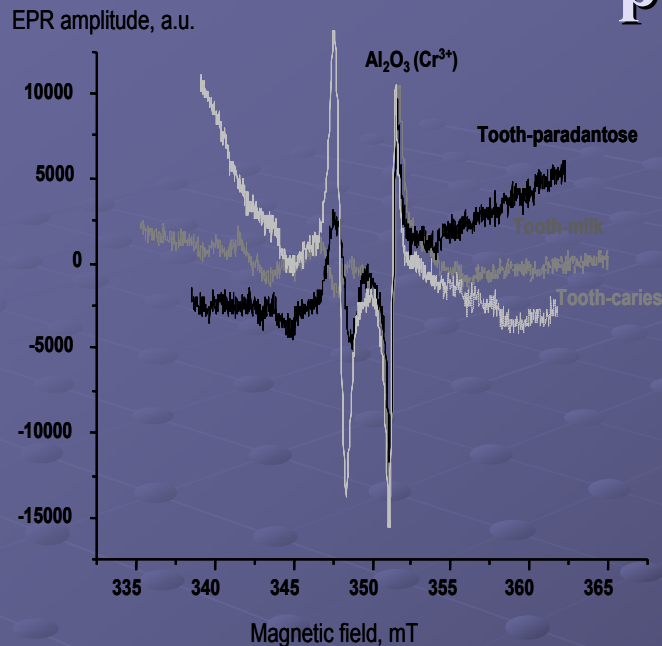
- ādas mikrostruktūru analīzei;
- neinvazīvai diagnostikai;
- atveseļošanās procesu monitoringam.

Ādas un naga attēli:

fotogrāfija (a), fluorescences attēls (b) un ĀAFD laiku sadalījums 532 nm lāzera ierosmē (c) → jauna struktūra!



EPR pielietojums zobu un to aizvietotājmateriālu pētniecībā



EPR spektrs dažādiem zobiem: parodontoze, piena zobs un kariesa skartais zobs. Rezonanses līnija pie 352 mT ir Cr^{3+} standarts spektrometra kalibrēšanai.

EPR dabīgā signāla intensitātes atkarība no Ca satura zoba emaljā.

Samazinoties Ca līmenim emaljā, tika novērota dabīgā signālā eksponenciāla palielināšanās. Tika novērots, ka dabīgā EPR signāla forma un intensitāte ir individuāli atkarīgas un nozīmīgi ietekmē zoba emaljas visu EPR spektru, kas būtiski ietekmē precīzas radiācijas devas novērtējumu.

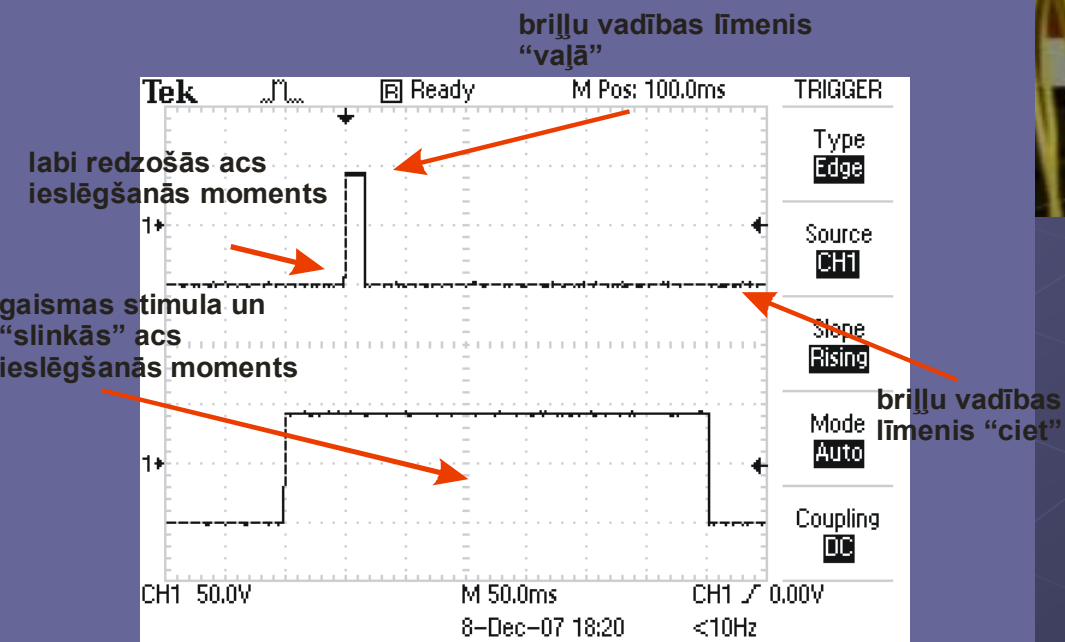
Metodes redzes funkciju novērošanai

Veikti metodiski uzlabojumi acs aberāciju mērīšanas iekārtā un izveidotas metodikas paralēlai psihofizikālam redzes funkciju novērtējumam.

Ir izstrādāti uz ferroelektrisko kristālu slēdžu bāzes - brilles un vadības bloks, kuri ļauj realizēt treniņu apstākļus “slinkai” acij ambliopijas* novēršanai.

* *Ambliopija* ir vienpusējs vai abpusējs redzes aktivitātes pazeminājums ar labāko iespējamo korekciju, tas ir pareizām brillēm. Ambliopo aci vienkāršāk var saukt par “slinko” jeb aci, kas nav iemācījusies un tāpēc negrib skatīties.

Brīļu vadības protokols (pa labi skats caur brillēm, kad kreisajai acij padots signāls vaļā)



Izmērāmais rezultāts

- Piedalīšanās ar 64 ziņojumiem 32 Latvijas un starptautiskajās konferencēs
- Nopublicētas 54 tēzes
- Nopublicēti 23 zinātniskie raksti
- Izstrādāti 4 bakalaura un 12 maģistra darbi
- Aiztāvēti 3 promociju darbi zinātņu doktora grāda iegūšanai
- Izstrādātas 3 pētniecības metodes;
- Biokeramiskie implantu pielietoti 78 pacientiem;
- Pēc otrā ķirurģiskā etapa kontrole veikta 64 pacientiem;

Darba veikšanā piedalījās

- 21 zinātņu doktori, ķīmiķi, ķīmiķi-tehnologi, materiālu tehnologi, mediķi, mikrobiologi, fiziķi, biomehāniķi.
- 16 doktoranti, 12 maģistri, 15 bakalauri un 5 studenti, un palīgpersonāls – mehāniķi un inženieri.



RBIAC

Paldies par uzmanību!