

# Magnetické hydrogely pro biomedicínské aplikace

Kateřina Chlebíková

---

Bakalářská práce

2024



Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická

---

Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně  
Fakulta technologická  
Ústav technologie tuků, tenzidů a kosmetiky

Akademický rok: 2023/2024

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Kateřina Chlebková**  
Osobní číslo: **T21308**  
Studijní program: **B0711A130009 Materiály a technologie**  
Specializace: **Biomateriály a kosmetika**  
Forma studia: **Kombinovaná**  
Téma práce: **Magnetické hydrogely pro biomedicínské aplikace.**

## Zásady pro vypracování

- Vypracujte literární rešerši k tématu biomedicínské aplikace magnetických hydrogelů.
- Zaměřte se na metody chemické syntézy hydrogelů a jejich potencialní uplatnění v biomedicíně, zejména pro tkáňové inženýrství, řízené podání a uvolňování léčiv, a léčbu rakoviny.
- Veškerou použitou literaturu adekvátně citujte.

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná/elektronická**

Seznam doporučené literatury:

1. Yuhui Li, Guoyou Huang, Xiaohui Zhang, Baoqiang Li, Yongmei Chen, Tingli Lu, Tian Jian Lu, Feng Xu, Magnetic Hydrogels and Their Potential Biomedical Applications, *Advanced Functional materials*, 2013, Volume 23, Issue 6, Pages 660–672. Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000314924900001>.
2. Nitin S. Satarkar, Dipti Biswal and J. Zach Hilt, Hydrogel nanocomposites: a review of applications as remote controlled biomaterials, *Soft Matter*, 2010, Issue 6, Pages 2364–2371. Dostupné z: <https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000278046300000>.
3. Zhongyang Liu, Jianheng Liu, Xiang Cui, Xing Wang, Licheng Zhang, Peifu Tang, Recent Advances on Magnetic Sensitive Hydrogels in Tissue Engineering, *Frontiers in Chemistry*, 2020, Volume 8, Article 124. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2020.00124/full>.
4. L. Vítková, N. Kazantseva, L. Musilová, P. Smolka, K. Valášková, K. Kocourková, M. Humeník, A. Minařík, P. Humpolíček, A. Mráček, I. Smolková, Magneto-responsive hyaluronan hydrogel for hyperthermia and bioprinting: Magnetic, rheological properties and biokompatibilita, *APL Bioeng.* 7, 036113 (2023). Dostupné z: <https://pubs.aip.org/aip/apb/article/7/3/036113/2909933/Magneto-responsive-hyaluronan-hydrogel-for>.

Vedoucí bakalářské práce: **MSc. Ilona Smolkova, PhD.**  
Centrum polymerních systémů

Datum zadání bakalářské práce: **5. února 2024**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **17. května 2024**

L.S.

---

**prof. Ing. Roman Čermák, Ph.D.**  
děkan

---

**Ing. Lucie Urbánková, Ph.D.**  
ředitel ústavu

## **PROHLÁŠENÍ AUTORKY BAKALÁŘSKÉ PRÁCE**

Beru na vědomí, že:

- bakalářská práce bude uložena v elektronické podobě v univerzitním informačním systému a dostupná k nahlédnutí;
- na moji bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb. o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) ve znění pozdějších právních předpisů, zejm. § 35 odst. 3;
- podle § 60 odst. 1 autorského zákona má Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně právo na uzavření licenční smlouvy o užití školního díla v rozsahu § 12 odst. 4 autorského zákona;
- podle § 60 odst. 2 a 3 autorského zákona mohu užít své dílo – bakalářskou práci nebo poskytnout licenci k jejímu využití jen s předchozím písemným souhlasem Univerzity Tomáše Bati ve Zlíně, která je oprávněna v takovém případě ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které byly Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně na vytvoření díla vynaloženy (až do jejich skutečné výše);
- pokud bylo k vypracování bakalářské práce využito softwaru poskytnutého Univerzitou Tomáše Bati ve Zlíně nebo jinými subjekty pouze ke studijním a výzkumným účelům (tj. k nekomerčnímu využití), nelze výsledky bakalářské práce využít ke komerčním účelům;
- pokud je výstupem bakalářské práce jakýkoliv softwarový produkt, považují se za součást práce rovněž i zdrojové kódy, popř. soubory, ze kterých se projekt skládá. Neodevzdání této součásti může být důvodem k neobhájení práce.

### **Prohlašuji,**

- že jsem na bakalářské práci pracovala samostatně a použitou literaturu jsem citovala. V případě publikace výsledků budu uvedena jako spoluautorka.
- že odevzdaná verze bakalářské práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou obsahově totožné.

Ve Zlíně, dne:

Jméno a příjmení studentky: Kateřina Chlebková

.....  
podpis studentky

## **ABSTRAKT**

Tato práce popisuje multidisciplinární obor biomedicíny, ve kterém se využívá poznatků medicíny, chemie i fyziky. Nejprve vás seznámí s problematikou jednotlivých částí oboru a následně vás provede výzkumy vědců po celém světě. Představí skvělé výsledky při použití i kritická místa jednotlivých magnetických hydrogelů. Poukáže na možný směr výzkumu a použití. V závěru ukáže nejmodernější 3D zpracování, které může sloužit i jako náhrada orgánů. Jedná se o rešeršní práci se snahou obsáhnout nejdůležitější výzkumy ve světě.

Klíčová slova: magnetický hydrogel, biomedicína, nanočástice, výzkum, biokompatibilita, polymer

## **ABSTRACT**

This bachelor thesis describes the interdisciplinary field of biomedicine, which utilizes knowledge from medicine, chemistry, and physics. It first introduces the issues within different parts of the field and then guides you through research conducted by scientists worldwide. It presents both the excellent results and critical aspects of various magnetic hydrogels' applications, highlighting possible research directions and uses. Finally, it showcases state-of-the-art 3D processing, which could serve as organ replacements. Current thesis aims to encompass the most significant research worldwide.

Keywords: magnetik hydrogel, biomedicine, nanoparticles, research, biocompatibility, polymer

## **PODĚKOVÁNÍ**

Tímto bych opravdu velmi ráda z celého srdce poděkovala své vedoucí bakalářské práce paní M.Sc Iloně Smolkové Ph.D. za její trpělivý, laskavý, lidský a odborný přístup, vedení a podporu, který mi pomohl k vytvoření a dokončení mé bakalářské práce.

Ráda bych poděkovala i své rodině za její trpělivost, víru ve mně, podporu a shovívavost během psaní bakalářské práce i celého studia.

Prohlašuji, že odevzdaná verze bakalářské/diplomové práce a verze elektronická nahraná do IS/STAG jsou totožné.

## OBSAH

ÚVOD .....	8
<b>1 HYDROGELY.....</b>	<b>10</b>
1.1 HISTORIE HYDROGELŮ .....	10
<b>2 MAGNETICKÝ HYDROGEL .....</b>	<b>11</b>
2.1 SYNTÉZA/VÝROBA MAGNETICKÉHO HYDROGELU .....	14
2.2 TYPY PŘÍRODNÍCH A SYNTETICKÝCH POLYMERŮ .....	18
2.3 BOKOMPATIBILITA .....	19
2.4 METABOLISMUS MAGNETICKÝCH ČÁSTIC.....	20
<b>3 MAGNETICKÉ HYDROGELY V BIOMEDICÍNĚ.....</b>	<b>21</b>
3.1 APLIKACE PŘI REGENERACI A LÉČBĚ KOSTÍ.....	22
3.2 APLIKACE PRO LÉČBU CHRUPAVKY .....	23
3.3 APLIKACE V NERVOVÉM SYSTÉMU .....	25
3.4 APLIKACE U OSTATNÍCH ORGÁNŮ .....	26
3.5 INJEKČNÍ APLIKACE .....	26
3.6 VYUŽITÍ V LÉČBĚ RAKOVINY .....	28
3.7 PODÁVÁNÍ LÉČIV .....	28
<b>4 VÝROBA 3D-GELŮ S VYUŽITÍM MAGNETICKÝCH NANOČÁSTIC.</b>	<b>30</b>
<b>5 ZÁVĚR .....</b>	<b>33</b>
<b>6 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>34</b>
<b>7 SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK .....</b>	<b>44</b>
<b>8 SEZNAM OBRÁZKŮ .....</b>	<b>45</b>

## ÚVOD

Hydrogely jako takové jsou známy už od 19. století. Velkým objevem k nim přispěli čeští vědci Lim a Wichterle, kteří svým objevem dali základ pro mnoho jiných polymerních materiálů. Magnetické hydrogely se začaly zkoumat až o něco později ve snaze vědců pomoci medicíně při léčení pacientů.

Polymery jsou makromolekulární látky, obsahující jednu nebo více skupin atomů, kterými se dají následně upravovat vlastnosti výsledného polymeru. Rozlišujeme přírodní polymery, mezi které se řadí chitosan, alginát a pro lidské tělo nejpřirozenější kyselina hyaluronová a mnoho dalších a také polymery syntetické jako je PEG, PVA, MMA a jiné. Magnetické hydrogely jsou obohaceny ještě o jednu složku v podobě magnetických částic velikosti nano/mikro. Částice jsou tvořeny většinou z oxidů železa, ale mohou být také i z jiných materiálů. Tyto částice se skládají z jádra, což jsou už právě zmiňované oxidy železa a skořápky, přičemž skořápku tvoří právě nějaký polymer, který způsobí funkcionalizace částice, zabrání její agregaci a vytvoří tím potřebné vlastnosti hydrogelu. Přidáním magnetických částic se do procesu biomedicíny dostává magnetické pole, kterým lze ovlivňovat magnetické částice v hydrogelu a tím přispívat k léčbě či regeneraci.

Magnetické hydrogely nacházejí své uplatnění v mnoha oborech medicíny. Byly provedeny výzkumy, kde vytvořené magnetické hydrogely pomáhaly nahrazovat kostní štěpy v ortopedii, ve stejném oboru chrupavku, ale i v jiných oborech byly zkoumány jako náhrada poškozené části lidského těla. Největší rozmach a zaměření vědců je však v léčbě rakoviny, kdy je pro svou schopnost hypertermie magnetických částic možná léčba nádorů. S tím souvisí i dodávání léčiv na postižené místo. Enkapsulace léčiv pomocí magnetického hydrogelu s využitím vnějšího magnetického pole je stále velice zkoumána, a to z mnoha důvodů, jak již léčba nádorů, tak i obranné mechanismy organismu proti cizorodé látce. V potaz musí být brány všechny vstupující aspekty takovéto léčby.

S vývojem a pokrokem biomedicíny se vylepšují vlastnosti magnetických hydrogelů a je to oblast intenzivního zkoumání. Oblast, která může posunout biomedicínu a prospět lidem v boji s civilizačními chorobami a posunout lidské vědění zase o krok dopředu.



## TEORETICKÁ ČÁST

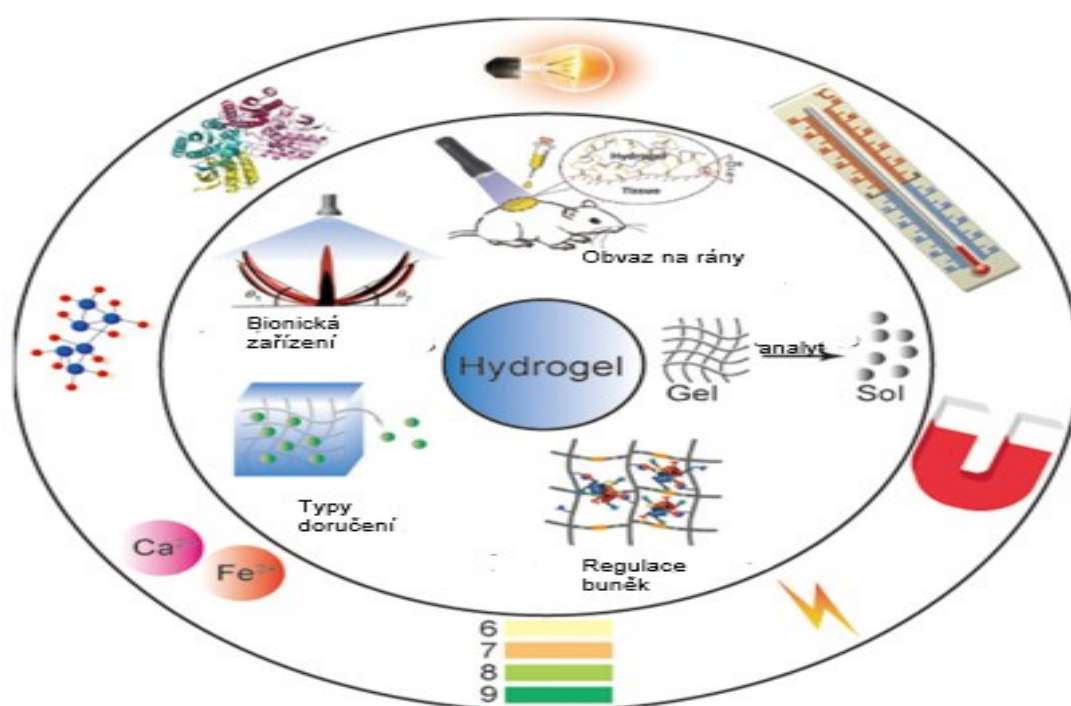
## 1 HYDROGELY

Hydrogel je dvoufázový materiál který se skládá ze směsi porézních, propustných, pevných látek, kde alespoň 10 % hmotnosti nebo objemu tvoří tekutiny – čistá voda nebo vodní směsi [1]. Pevná látka v hydrogelu je obvykle nerozpustná trojrozměrná síť polymerů, ve které se uplatňují jak chemické, tak i fyzikální vazby jako např. kovalentní vazby, iontové síly, vodíkové vazby, hydrofobní interakce, ale i fyzikální změny jednotlivých polymerních řetězců. Pro výrobu hydrogelu lze použít přírodní polymery jako jsou kyselina hyaluronová, chitosan, kolagen, alginát, želatina, fibrin a mnoho dalších. Lze je vyrobit i synteticky a pak rozlišujeme podle počtu vstupních polymerů hydrogel homopolymerní (zasítování jednoho typu hydrofilního polymeru), kopolymerní (zasítování dvou monomerních jednotek, přičemž alespoň jedna musí být schopna bobtnání, tedy musí být hydrofilní), multipolymerní (složeny ze tří a více monomerů) a hydrogelově prostupující síť (nejčastěji vyráběn polymerací jednoho monomeru v již existující jiné hydrogelové síti. Mezi syntetické polymery, nejčastěji syntetizované pro výrobu hydrogelu se používá polyvinylalkohol (PVA), netoxický, jehož polymerní síť je využívána v podávání léčiv, metylmetakrylát (MMA), polyethylenglykol (PEG), taktéž netoxický a využíván jako nosič léčiv nanovelikostí. Výhodou syntetických hydrogelů je možnost, již při výrobě ovlivnit jejich požadované vlastnosti, pro následné použití. Velmi dobrých a silných mechanických vlastností vykazují vícesíťové hydrogely, které mají slibné využití v scaffoldech pro tkáňové inženýrství. U hydrogelů nastává degradace hydrolýzou nebo enzymolýzou [2].

### 1.1 Historie hydrogelu

Hydrogelový materiál je znám již od 19.století. Roku 1894 Van Bemmelen popsal typ hydrogelu, který se ale lišil od těch současných. Popisoval složení z anorganických solí a koloidního gelu. V následujících letech byl název hydrogel používán i pro síťované hydrofilní polymery s podobnými fyzikálními nebo chemickými vlastnostmi. Na vývoji hydrogelu se podělil i český vědec Drahoslav Lim, kterému se povedlo roku 1953 sloučeninu polyhydroxyethylmethakrylát (PHEMA) syntetizovat a spolu s dalším českým vědcem Otto Wichterlem tento materiál využili pro výrobu kontaktních čoček.

Tento hydrogel se ukázal jako nejodolnější vůči biologickým stresům, degradaci, vykazoval možnost tepelné sterilizace, nebyl adsorbován tkání a přesvědčil i svou biokompatibilitou. Stal se tedy nejrozšířenějším a jeho vlastností se využívá v široké oblasti biomedicíny i dnes (viz obrázek č.1), a to jako je dodávání a řízené uvolňování léčiv, tkáňové inženýrství, regenerativní medicína i nanotechnologie [2].



Obr.č.1 Hydrogely a jejich aplikace [47].

## 2 Magnetický hydrogel

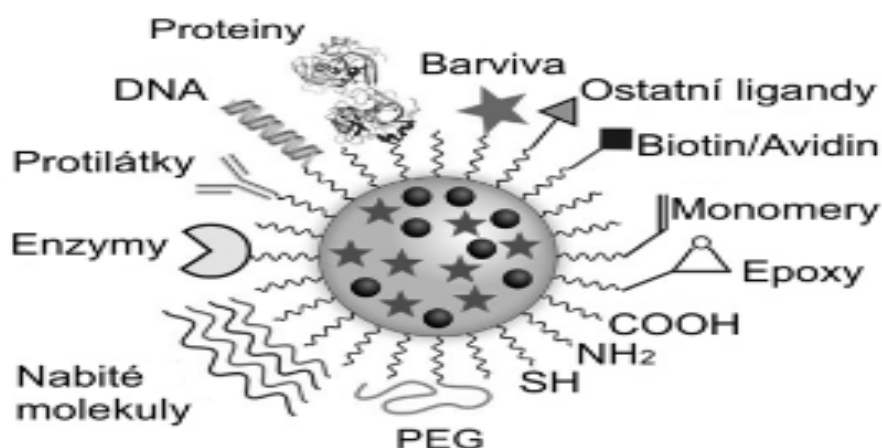
Magnetické hydrogely řadíme do skupiny tzv. smart nebo také inteligentních hydrogelů. Tyto materiály jsou velmi intenzivně zkoumané pro svůj potenciál v biomedicíně. Provádí se výzkumy magnetických hydrogelů pro použití v biomedicíně, a to z důvodu hydratovaného prostředí a možnosti ovlivnit budoucí vlastnosti tak, aby se co nejvíce podobaly přirozenému extracelulárnímu matrixu obsaženému v buňkách.

Magnetický hydrogel se skládá z hydrogelové matrice a magnetické složky, kterou tvoří mikro nebo nanomagnetické částice. Je syntetizovány přímo na míru dle cílové aplikace a potřebných výsledných vlastností. Díky magnetickým částicím magnetický hydrogel reaguje na vnější magnetické pole, pomocí něhož může přitahovat buňky či jiná biologická činidla. Jako magnetická složka se běžně používají magnetické nanočástice z kobaltového feritu  $\text{CoFe}_3\text{O}_4$  a také nanočástice magnetitu ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) a maghemitu ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), oxidačního produktu magnetitu [3].

Přidáním magnetických částic, které mají funkční skupinu na povrchu vznikají vazebná místa a lze tak ovlivnit reologické vlastnosti hydrogelu, potažmo vylepšit vlastnosti tkání či prostředí obklopující tkáň, buňku či orgán a dochází tak k vhodným podmínkám

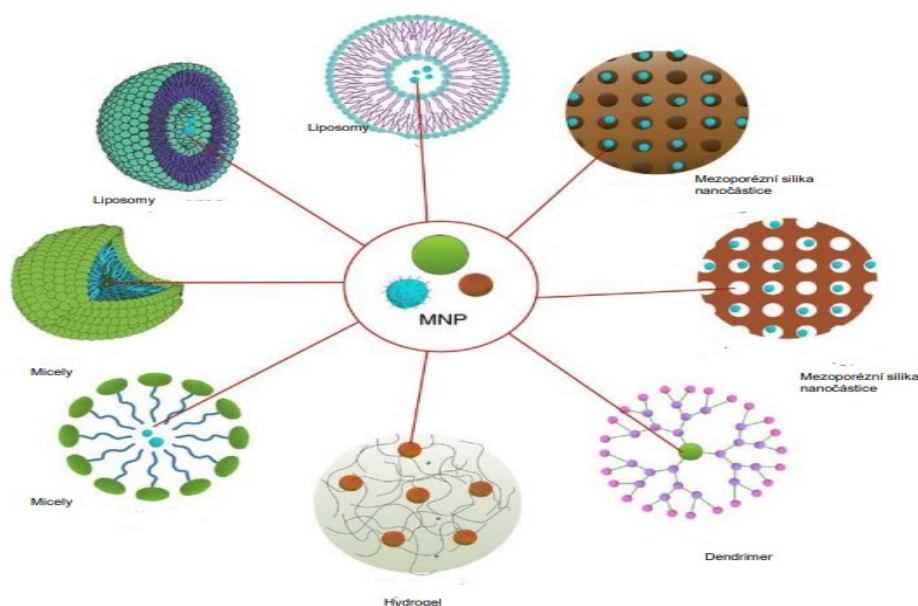
pro diferenciaci a proliferaci buněk [4]. To vše pak následně nazýváme inteligentním hydrogelem, který se používá v biomedicíně k regeneraci a ozdravení biologické aktivity buněk, orgánů a také tkání. Používá se v tkáňovém inženýrství, k rekonstrukci kostí, chrupavek a v neposlední řadě i v nervovém tkáňovém inženýrství.

Pro biomedicínskou aplikaci se používají magnetické částice velikosti 10-50 nm [5]. Tyto nanočástice řadíme mezi supermagnetické, označující se SPIONs. Jejich příprava pro použití není náročná, má nízké náklady a skvělé vlastnosti v podobě magnetických, optických a i tepelných. Požadavky na magnetické částice vhodné pro použití v biomedicíně jsou takové že, musí každá mít krystalickou strukturu o jedné doméně [6]. Všechny použité nanočástice mají mít stejný tvar, v ideálním případě se používají sférické nanočástice. Pro použití magnetických nanočástic v biomedicínských aplikacích je důležitá jejich stabilita a biokompatibilita, které se dosahuje tím, že samotná nanočástice se skládá z jádra a skořápky, přičemž jádro se skládá z kovů nebo oxidů kovů a skořápka je z polymeru nebo anorganických/organických materiálů (Obrázek 2) [7].



Obr. č. 2. Další možnosti vazeb jádro/skořápka [48].

Tímto krokem se zajistí prevence agregace, zajistí se biokompatibilita a netoxičita pro použití v biomedicíně. Takové částice nebudou interagovat s krevní plazmou, oxidovat, a také se tím docílí funkčnosti obalu pro navázání ligandu. Pro některé biomedicínské aplikace musí být zajištěna následná funkcionalizace skořápky. Pro obalení magnetické nanočástice se nejčastěji využívají polymery, dendrimery, organické kyseliny, přírodní polysacharidy a jiné materiály, které jsou vybírány podle následného použití těchto částic a navazování funkčních molekul. Možnou úpravou je uzavření SPIONs do specifické dvojvrstvy, a vytvoření tak zvaných liposomů, anebo do jednovrstvého obalu, a to pak nazýváme micelou viz obrázek č.3.



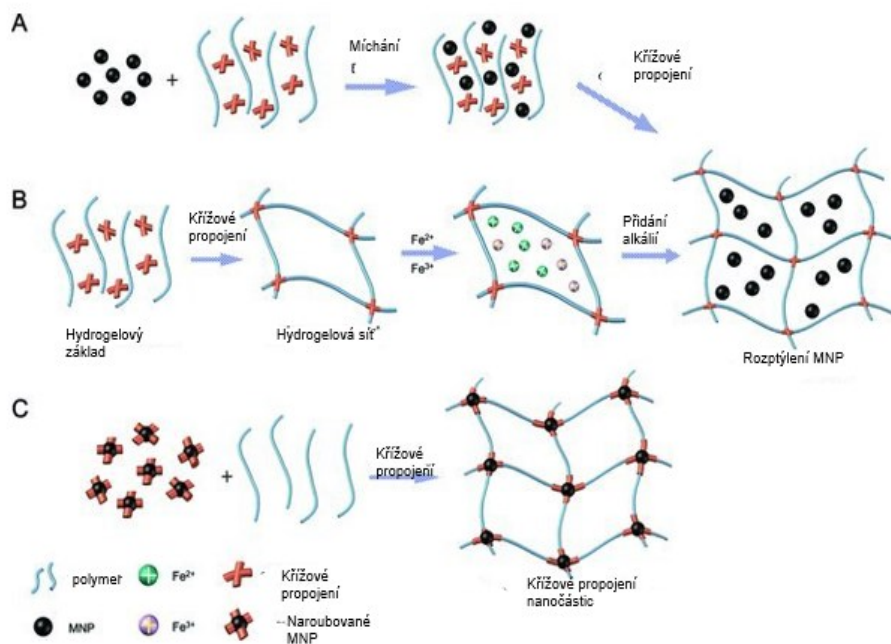
Obr.č.3 Možné nosiče SPINS [49].

Skvělých výsledků ve výzkumu vykazuje  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$ , který má vysokou magnetickou odpověď. Zde je ovšem velmi nutné pohlídat koncentraci. Používat se může maximálně 10% koncentrace, která není toxická. Jelikož magnetické částice působí na své okolí, musí být testovány in vitro i in vivo. U testování in vitro se uplatňují stejné testy jako u testování klasických nanočástic. Testy viability a proliferace buněk, genotoxicita, morfologie buněk. U in vivo se přistupuje k experimentování na laboratorních zvířatech, u kterých se následně hodnotí farmakokinetické vlastnosti a z výsledků se dále vyhodnocují toxické účinky na nervový, imunitní, kardiovaskulární ale i reprodukční systém [7]. Testy nedosahují stejných výsledků, a to z důvodu různých fyzikálních a chemických vlastností u použitých magnetických částic. Na vibračním magnetometru se měří magnetizace částic, kde informaci o indukovaném magnetickém toku a magnetické síle nám udává hysterezní křivka. Magnetické pole, poskytuje buňkám prostředí, které potřebují pro své uchycení k tkáni a proliferaci. Může být též využito k řízení buněčného chování. Tyto změny lze sledovat pomocí magnetické rezonance [8].

## 2.1 SYNTÉZA/VÝROBA MAGNETICKÝCH HYDROGELŮ

Způsob přípravy magnetických hydrogelů je velmi odvislý od vlastností, které od něj očekáváme. Lze je připravovat dle požadovaného cílového umístění a požadovaných vlastností, ale nesmí se opomenout při jejich přípravě složitost výroby a ekonomické náklady. Výsledné vlastnosti ovlivňují jak magnetické částice, tak i složení použitého matričního hydrogelu. Dále je důležitá koncentrace a velikost magnetických částic i jejich rozložení v hydrogelu.

Grafické znázornění možných postupů syntézy přípravy magnetického hydrogelu nám ukazuje obrázek č.4



Obr.č.4 Typy syntézy magnetických hydrogelů [50].

V současné době se používají tři postupy syntézy/výroby magnetického hydrogelu [9].

Tyto metody jsou:

- metoda míchání
- metoda srážení in situ
- metoda roubování.

## METODA MÍCHÁNÍ

Při této metodě se obě složky vyrábějí odděleně. Nejdřív se připraví magnetické částice obvykle metodou spolusrážení, a protože hrozí jejich možná oxidace nebo agregace, jsou uchovávány ve vodné nebo olejové kapalině. Dále se smíchají prekursorů pro zvolený hydrogel s disperzí těchto magnetických částic, a proběhne síťování a enkapsulace magnetických částic. Tato metoda má řadu výhod, ať už je to ovlivnitelnost velikosti magnetických částic např. rychlostí míchání, dobou výroby, a i koncentrací nebo i jednodušší přípravou. Zato problém může nastat u nerovnoměrného rozložení

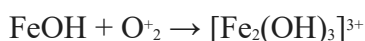
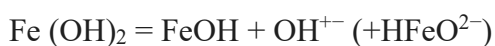
magnetických částic procesem difuze. Magnetické částice se dají v hydrogelu zarovnat do požadovaného uspořádání, a to použitím externího magnetického pole, což ve své práci ověřil Brulé se svým týmem [10]. Metodou míchání byl vyroben a zkoumán se skvělými výsledky magnetický hydrogel připravený z magnetitu, a bifosfonátem upravené kyseliny hyaluronové. Obsah magnetických částic byl 0,2 g/l a výsledný hydrogel prokázal pomalou degradaci in vivo a potvrdil očekávané vlastnosti [10].

Magnetické nanočástice lze taktéž vyrobit smícháním alkalického roztoku např.  $\text{NH}_4\text{OH}$  na chloridy železnaté a železité za přítomnosti dextranu. Nejprve se vytvoří oxyhydroxidy železa, které se následně přeměňují na maghemit  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  nebo magnetit  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  z důvodu zvyšujícího se pH a teploty [11].

Existuje ještě jedna metoda získávání magnetických částic, a to je biomineralizace, při které lze vyrobit materiály s požadovanou velikostí krystalů. Magnetoferitin, jehož biomineralizace se provádí pomocí proteinu feritinu, při vysokém pH a teplotě. Má silně superparamagnetické jádro a je používán jako kontrastní látka u MRI [11].

## METODA SRÁŽENÍ IN SITU

Při tomto způsobu přípravy srážení in situ se využívá již existující síť hydrogelu, vytvořená radikálovou polymerací, úpravou teploty či jinou síťovací metodou. Tato síť zde působí jako reaktivní prostředí při ponoření hydrogelu do koncentrovaného roztoku obsahujícího ionty železa  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ , a po dosažení bobtnající rovnováhy je vše ponořeno do alkalického roztoku jako je  $\text{NaOH}$ ,  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Ponořením do alkalického roztoku se zajistí krystalizace magnetitu. Vše probíhá podle následující hydrolytické reakce:



Tato metoda má řadu výhod, jak v podobě možného přidávání anorganických částic, které svou koloidní velikostí zajišťují dobré rozptýlení v hydrogelu, tak i příprava hydrogelu metodou in situ, která je levná a jednoduchá. Má to ovšem omezení pro hydrogely.



Mohou být použity jen ty se stabilní sítí, a to z důvodu použití alkalického roztoku, při kterém by mohla být tato síť zničena. Další omezení je v použitých hydrogelech, protože použity mohou být jen takové, které mají málo záporně nabitých funkčních ligandů, protože tyto ligandy mohou dále reagovat s ionty železa a došlo by k omezenému množství magnetických částic.

Ve svých laboratořích zkusil Wang [12] syntézu chitosanu a magnetitu s koncentrací 0-15 % hmotnosti magnetických částic. Výsledek experimentu měl dobré mechanické vlastnosti, dobře rozmístěné magnetické nanočástice a byl zkoumán jako hydrogel pro uvolňování léčiva s dobrým, funkčním výsledkem.

## **METODA ROUBOVÁNÍ**

Při tomto třetím způsobu syntézy magnetického hydrogelu jde o vytvoření chemických kovalentních vazeb mezi magnetickými částicemi a matricovou sítí hydrogelu. Tyto vazby chybí u předchozích dvou metod syntézy. Pro vytvoření kovalentních vazeb je nutné na magnetické částice tzv. naroubovat funkční skupinu, která má za úkol vytvořit vhodné kovalentní vazby tak, aby došlo k zesílení základního matricového hydrogelu. Obecně lze říci, že se jedná o naroubování funkční skupiny na povrch částice, kde funkční skupina poskytne kovalentní vazby s monomery, které jsou polymerovány [13]. Výhodou této metody je stabilní poloha magnetických nanočástic a díky kovalentním vazbám tyto magnetické částice zvyšují stabilitu hydrogelu. Naopak nevýhodou jsou vysoké náklady, komplikovaná a zdlouhavá výroba [14].

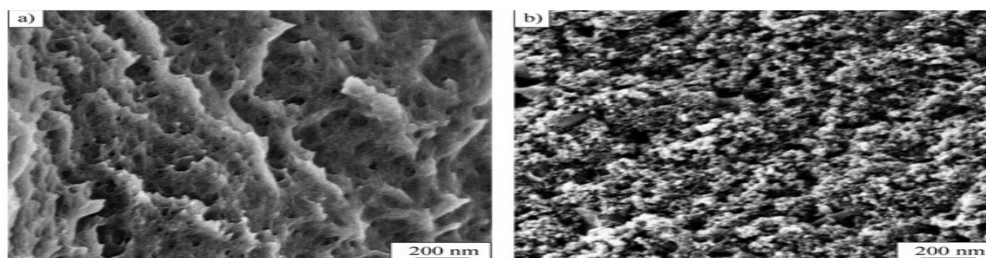
Kromě předpokládaným syntetických polymerů lze pro tuto metodu použít i polymery přírodní. Jako příklad mohou sloužit polymery známé z tkáňového inženýrství – fibrin, želatina či kolagen. U těchto látek ovšem nastává problémem s omezeným počtem funkčních míst pro navázání magnetických částic. Pro toto použití navíc vykazují tyto polymery horší mechanické vlastnosti. Naopak magnetické hydrogely, vyrobené ze syntetických polymerů, s možností ovlivnění magnetických částic, dosahují více než dobrých výsledků [14].

Hu se svým kolektivem zkoumal hydrogel, který měl skvělé výsledky, a to jak mechanické vlastnosti, tak i odolnostní. Zde byl použit magnetit potažený 3-

trimethoxysilylpropylmethaakrylátem, roubovaný na polyakrylamid s 20-60% koncentrací magnetických částic v poměru k celkové hmotnosti hydrogelu a vody. Hydrogel velmi rychle reagoval na magnetické pole, byl adhezivní a odolný [15]. Cobaltový ferit naroubovaný na polyakrylamid měl zase vysokou stabilitu a byl velmi homogenní [16].

## 2.2 TYPY PŘÍRODNÍCH A SYNTETICKÝCH POLYMERŮ PRO VÝROBU MAGNETICKÝCH HYDROGELŮ

Hydrogely vyrobené z přírodních surovin jsou ve většině případů biokompatibilní, ale problém nastává s jejich stabilitou, dostupností a mechanickými vlastnostmi, které nevykazují dobrých výsledků [17]. Mezi přírodní polymery vhodné pro biomedicínské aplikace lze zařadit alginát, což je hydrofilní polysacharid složený z mannurové kyseliny a glukuronové kyseliny [18]. Dalším typem přírodního polymeru je polykationtový polysacharid chitosan, který má v sobě molekuly acetylglukosaminu a glukosaminu, které se vyskytují i v lidské tkáni. Je velmi využíván pro výrobu hydrogelu, a to z důvodu dobré rozložitelnosti, velmi nízké imunogenicity, modifikovatelnosti a díky molekulám, které obsahuje je velmi biokompatibilní [19]. Nejlepších výsledků však dosahuje kyselina hyaluronová, přírodní polymer, nesulfovaný glykosaminoglykan, který se vyskytuje v lidském těle a účastní se velkého množství biologických procesů. Pomocí extracelulárního matrixu je roznášen do všech pojivových tkání. Všechny tyto vlastnosti ho předurčují pro použití v biomedicíně. Je biokompatibilní, má skvělé gelotvorné vlastnosti i velmi vysokou rozložitelnost [20]. Na obrázku č.5 z SEM mikroskopu lze vidět povrchové rozdíly hydrogelu bez a s magnetickými částicemi.



Obr.č.5 Magnetický hydrogel bez mag. částic a s mag. částicemi [53].

Mezi syntetické polymery hojně využívané v biomedicině, potažmo v tkáňovém inženýrství, můžeme zařadit polyvinylalkohol, který se získává hydrolyzou z polyvinylacetátu a má dobrou rozpustnost, skvělé mechanické vlastnosti, netoxicitu a nekarcinogenost. Poslední vědecké výsledky však poukazují na to, že mnohem lepších vlastností dosahuje v kombinaci s jinými přírodními polymery [21].

Pro ošetřování ran, jejich krytí, byl zkoumán hydrogel z polyetylglykolu. Z testování vzešly výsledky v podobě dobrých vlastností, jak už biokompatibilita, odbouratelnost, tak i snadná dostupnost a cenová přijatelnost. Problém ovšem nastal u používaných síťovacích činidel, která se zdála cytotoxická. Z tohoto důvodu byla syntetická síťovací činidla nahrazena přírodnějšími sloučeninami, jako je kyselina citronová, která se ve výzkumu osvědčila [21].

Pro podávání léčiv se využívá syntetický hydrogel, který má v sobě makromolekulární řetězce, jak hydrofobní isopropylovou složku, tak i hydrofilní amido skupinu a nazývá se polyN-isopropylakrylamid-pNIPAM. Používá se pro svou dobrou fyziologickou reaktivitu a citlivost na teplo, čehož se dá právě využít při podávání léčiv, ale i krytí ran [21].

## 2.3 BOKOMPATIBILITA

Biokompatibilita s lidským organismem a tkání je zásadní kritérium při schvalování použitého materiálu, a je na ni vytvořena řada nařízení. Specifické vlastnosti každého jednotlivého materiálu jsou posuzovány z hlediska interakce mezi jednotlivými buňkami, případně živou tkání, při níž nesmí dojít k žádné reakci, ale také nesmí nastat interakce mezi biomateriálem a biosystémem. Lidský organismus vždy reaguje na přítomnost cizí látky, či tělesa ochrannými, obrannými reakcemi imunitního systému. Za biokompatibilní materiál lze považovat pouze takový, který vyvolá jen pozitivní a žádnou jinou reakci [22].

Mimo biokompatibility musí materiál být schopný interagovat s jinými molekulami, mít tzv. funkční skupiny. Lidské tělo je z velké míry asi 70 % složeno z vody, a tak si musí

tyto biomateriály zachovat po určitou dobu svou funkčnost i v různorodém prostředí pH. Dále nesmí být příliš rychle odstraněn imunitním systémem z těla, musí vykazovat stabilitu a neagregaci [22].

Základním předpokladem pro přijetí biomateriálů je adheze buněk, pro kterou je důležitá mezibuněčná hmota a přítomné proteiny. Mezibuněčná hmota je lešením pro buňky, ale také velmi důležitým prvkem pro většinu buněčných funkcí, jako je diferenciaci buňky, přilnutí, migrace a další [22]. Tyto vzájemné interakce mezi extracelulárním matrixem, tedy mezibuněčnou hmotou a buňkami, řídí proteiny buněčné adheze, které interagují s buněčným povrchem. Na adhezi buněk, jejich diferenciaci či růst má významný vliv povrch biomateriálů. Jedním z mnoha posuzovaných faktorů je hydrofobicita, ale také povrchový náboj, drsnost, topografie povrchu a mnoho dalších důležitých faktorů. Hydrogely tedy dokážou díky své hydrofilitě poskytnout potřebnou adhezi pro buňku, která se posuzuje pomocí kontaktního úhlu. Za hydrofilní materiál se považuje takový, u kterého je naměřen kontaktní úhel menší než  $90^{\circ}$ , měřený podle Youngovi rovnice  $\gamma_{sg} = \gamma_{sl} + \gamma_{lg} \cos\theta$ , přičemž  $\gamma_{sg}$  je rozhraní pevná látka-plyn,  $\gamma_{sl}$  – pevný povrch – kapalina,  $\gamma_{lg}$  – kapalina, plyn. Adhesi buněk zlepšuje malý kontaktní úhel, tedy takový, který má velkou povrchovou volnou energii [22].

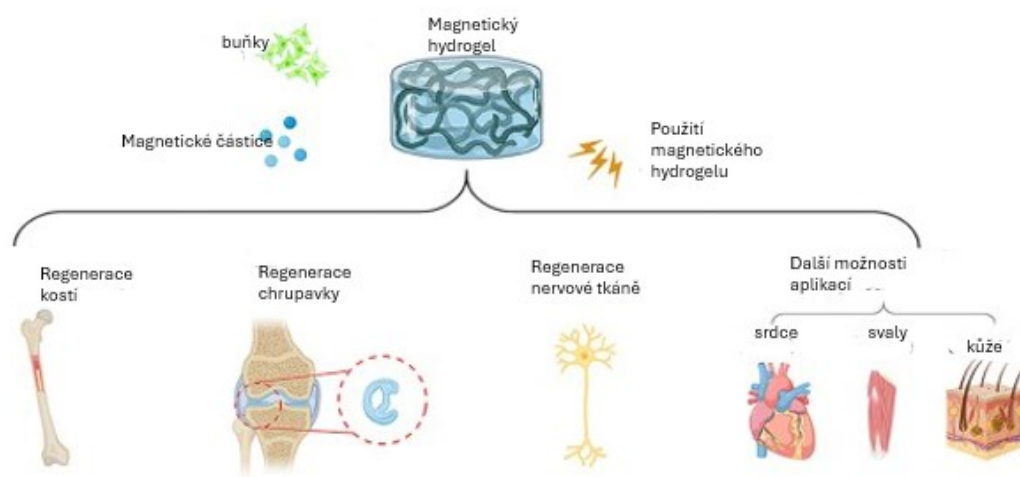
## 2.4 METABOLISMUS MAGNETICKÝCH ČÁSTIC

V posledních letech se vede výzkum na téma nepříznivých dopadů magnetických částic na toxicitu pro živé buňky. Při výzkumech se sledují cesty a vliv těchto částic, ať už se jedná o dávku, expozici, velikost i vzájemné interakce s buňkami v těle. Neméně důležitá je funkcionalizace, nebo taky povrchová modifikace těchto magnetických částic, právě pro vzájemné interakce s živými buňkami a zmírnění vedlejších účinků. Tyto částice jsou považovány za biologicky odbouratelné, lidským tělem zpracovávány v metabolických procesech, přesto mohou mít vliv na poškození buněk jater, srdce nebo i jiných orgánů [23]. Byly provedeny experimenty, při kterých se sledovaly kinetické vlastnosti a jejich souvislosti v interakcích magnetická částice a biomolekula. Výsledkem bylo zjištění, že větší částice jsou zachytávány játra, slezinou a kostní dřeví a menší částice jsou rychleji eliminovány systémem [24].

Při experimentu *in vivo* na šestitýdenních myších byly částice vyrobené z feritu kobaltu dispergované v roztoku polyvinylpyrolidonu, separované přidáním acetonu a odstředěním. Následná redispersgace byla provedena v ethanolu. Částice měly velikost 50nm a byly vyhodnoceny jako netoxické, a to i při delším vystavení působení těchto částic (4 týdny) a navyšování dávky (100,50,25mg/kg). Mírný cytotoxický účinek na vero buňky byl zjištěn u expozice sférických magnetických částic oxidu železitého, o velikosti menší než 50 nm dispergovaných v dimethylsulfoxidu v dávkách (10000, 5000, 2500, 1250, 625, 313, 156, 78 mg/ml). Závěrečné výsledky však potvrdily velmi malé odklony od normálu. U osmitýdenních potkanů nebyly pozorovány žádné abnormální výsledky toxicity *in vivo* [25].

Celkově je velmi bedlivě sledována problematika magnetických nanočástic v biomedicíně. Svou velikostí (10-50nm) jsou totiž kompatibilní s buňkami (10-100  $\mu\text{m}$ ), viry (20-450nm), proteiny v lidském těle (5-50nm). Velikost jim předurčuje možnost pohybu v těle, a to i interakce s buňkami, kde mohou vyvolat reakci buněk v podobě její smrti nebo růstu [26].

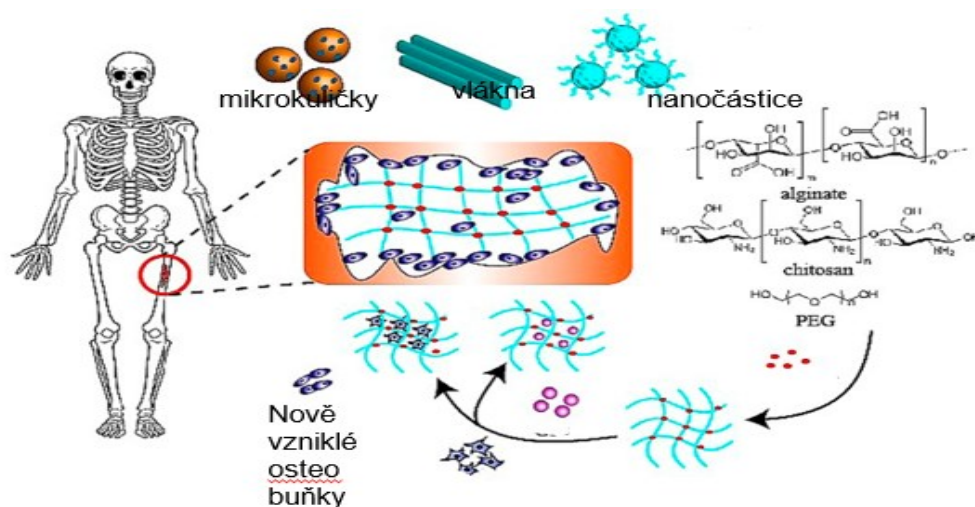
### 3. MAGNETICKÉ HYDROGELY V BIOMEDICÍNĚ



Obr. č. 6. Možnosti aplikace magnetického hydrogelu [58]

### 3.1 APLIKACE PŘI REGENERACI A LÉČBĚ KOSTI

Z důvodu omezených samoléčebných možností kostí a jejich regenerace se do popředí dostávají právě polymerní materiály, které vedle dosud hojně používaných autoštěpů či jiných štěpů, kovových implantátů, fosforečnanových cementů, apatitu či hydroxyapatitu, mají možnost úpravy a volby složení. Díky znalosti problému na místě určení umožňuje příprava upravovat fyzikálně-chemické vlastností [27]. Možnosti nám ukazuje obrázek č.7.



Obr.č.7.Aplikace mag. hydrogelu při léčbě kostí [54].

Magnetické hydrogely tedy mohou být připraveny tak, aby pomocí magnetického pole přispívaly k regeneraci a úplnému zhojení kostí. Při výzkumech in vivo tyto hydrogely reagovaly s buňkami, pomáhaly buňkám v jejich proliferaci, a i jinak se biologicky vázaly na v gelu obsažené magnetické částice [28].

Magnetické částice poskytují kostní tkáni stimul k jejich regeneraci, a to přímým zacílením na mechanosenzory buněčného povrchu přenosem sil z vnějšího magnetického pole. Byl proveden výzkum, který vedl Henstock a použil v něm funkcionalizované, karboxylem potažené superparamagnetické částice připojené buď k mechanicky uzavřenému iontovému kanálu nebo k vazebným místům integrinů RGD. Experiment byl prováděn na fetální stehenní kosti kuřete, kultivované ovšem organotypicky in vitro, jen pro potřeby experimentu a vytvoření modelu pro tvorbu endochondrální kosti.

V tomto výzkumu bylo použito oscilující magnetické pole 25mT permanentních magnetů a bylo zjištěno, že buňky, které dostávaly mechanické podněty prostřednictvím nanočástic mineralizovaly. Aby se mohla vyhodnotit osteogeneze, byly nanočásticemi zmineralizované buňky vloženy do kolagenového hydrogelu. Experiment tvořený pro ortopedické tkáňové inženýrství byl vyhodnocen jako úspěšný, protože vedl k 2,4násobnému zvýšení mineralizace, zvýšení hustoty matrice [29].

Kromě mezenchymálních kmenových buněk se pro výzkum využívají i kmenové buňky tukové tkáně a buňky lidských šlach, které jsou zapouzdřeny v matricovém hydrogelu a následně zkoumány bez využití magnetického pole. Oba typy buněk nedegradovaly, byly životaschopné. Po stimulaci magnetickým polem ovšem oba typy buněk degradovaly [30].

Při výzkumu magnetického hydrogelu je také zohledňováno rozpětí teploty, při které jsou nejlepší podmínky pro podporu prokrvení, zlepšení osteogeneze a tvorbu nové kosti. Bylo zjištěno, že nejlepší teplota pro životaschopnost a osteogenní diferenciaci je 43 °C. Zaznamenána byla také nejvyšší aktivita alkalické fosfatázy, což bylo vyhodnoceno jako skvělé podmínky pro osteogenní diferenciaci. Hypertermické magnetické hydrogely mají tedy velký potenciál při léčbě rakoviny kostí [31].

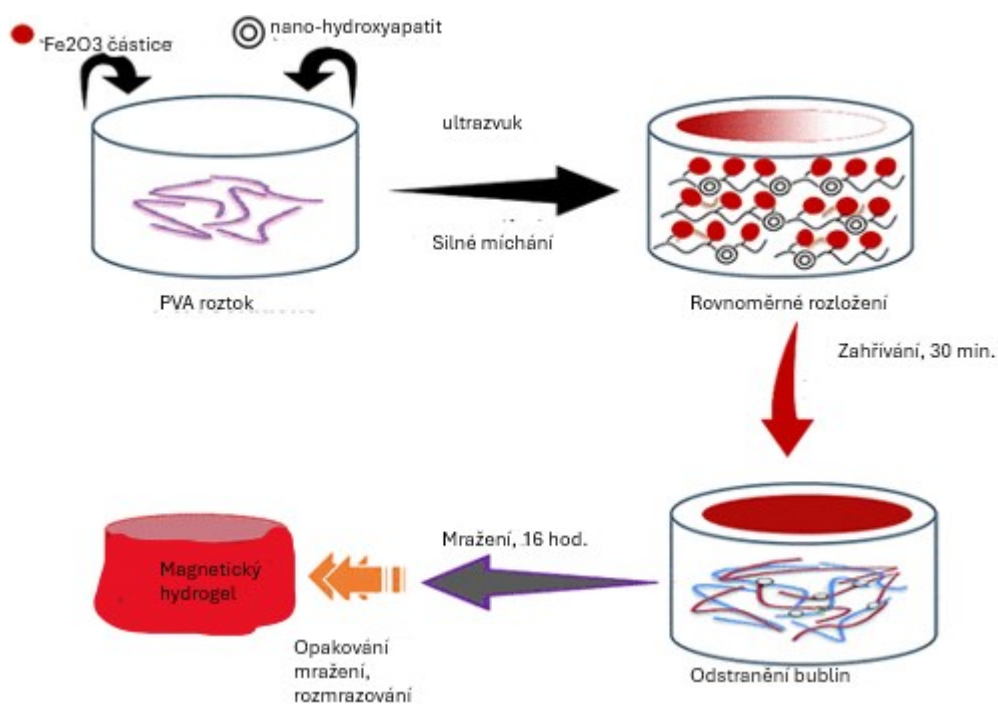
### 3.2 APLIKACE PŘI LÉČBĚ CHRUPAVKY

Chrupavka je druh pojivové tkáně. Je složena z buněk (chondrocytů), mezibuněčné hmoty a vláknité složky. Je bez cévního zásobení, tudíž je u ní omezená přirozená regenerace. Její degenerace výrazně ovlivňuje kvalitu života. Postižení chrupavky může být způsobeno úrazem, onemocněním či jinou příčinou. Vždy však omezí, někdy až velmi výrazně, funkci kloubu a tím pohybu.

Z těchto civilizačních problémů vyplívá, že je kladen velký tlak na vyvinutí materiálu, který by pomohl řešit ortopedické problémy chrupavky a měl podobné vlastnosti jako má přirozená hyalinní chrupavka, nacházející se v kloubních spojích.

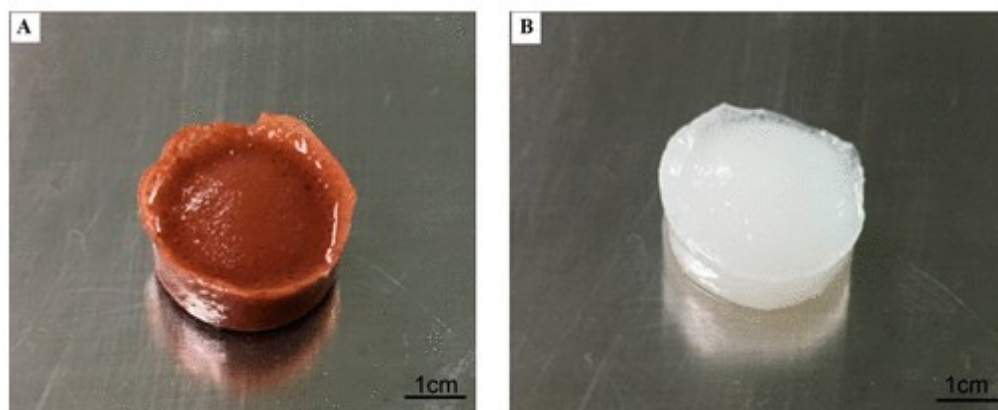
Nejlepších testovaných výsledků pro použití v ortopedii dosahoval materiál nano-hydroxyapatit, pro velmi dobrou podporu regenerace kloubní chrupavky. Byl tedy začleněn do výzkumu pro výrobu magnetického hydrogelu, tzv. nanokompozitního

magnetického hydrogelu. Je však poněkud odlišný od přípravy předchozích magnetických hydrogelů. Matricový hydrogel je zde vyrobený z nanohydroxyapatitových částic, polyvinylalkoholu a nanočástic  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ; smíchán v poměru 1:0, 5:10 a následně zasítován zmrazením a rozmrazením. Při provádění experimentu se PVA umístil do destilované vody a byl zahříván na  $90^\circ\text{C}$  a současně míchán po dobu 1 hodiny do úplného rozpuštění PVA. Následně přidány částice nanohydroxyapatitu a  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , vše ošetřeno ultrazvukem a opětovně mícháno při teplotě  $60^\circ\text{C}/30\text{ min}$ . Po odstranění bublin byl roztok nalit do forem a 16 hodin mražen při teplotě  $-20^\circ\text{C}$ . Po uplynutí této doby byl rozmrazen po dobu 4 hodin při pokojové teplotě. Vše proběhlo celkem sedmkrát a tím se docílilo kompozitního hydrogelu. Tento postup skončil úspěchem – výsledné testy ukázaly pomalou degradaci úbytku hmoty, prakticky beze změny zůstala životaschopnost mezenchymálních kmenových buněk ve výsledném magnetickém hydrogelu, a i chondrocyty byly dobře stimulovány. Postup přípravy znázorněn graficky na obrázku č.8.[32].



Obr. č.8. Postup přípravy mag. hydrogelu pro léčbu chrupavky [55]





obr.č.9 Výsledný kompozitní hydrogel k léčbě chrupavky [55]

### 3.3 APLIKACE V NERVOVÉM SYSTÉMU

Nervová tkáň v lidském těle je nezbytná pro jeho fungování a pro přenos jakýchkoli vzruchů, podnětů a funkcí lidského těla. Je to velmi složitý systém, který také někdy potřebuje pomoc. Většina neurodegenerativních onemocnění je daní za naši kvalitu života. Poškození nervové tkáně však může nastat i úrazem. I tady se snaží vědci regenerativní medicíně pomoci. Hledají vhodné sloučeniny na vytvoření přirozeného prostředí pro obnovu a regeneraci nervové tkáně podpůrnými tkáněmi a nosiči.

Vzhledem k velmi podobným vlastnostem, jako má extracelulární matrix míchy a mozku, je v tomto výzkumu zkoumána kyselina hyaluronová, která je přirozenou součástí tkáně a dobře se váže na proteiny, obsažené právě v tomto matrixu. Experimenty právě s touto kyselinou přinesly výsledky v podobě dobré morfologie a životaschopnosti buněk [33]. Tento výzkum poskytl podklady pro další zkoumání, a to kolektivem kolem Tay [34]. Vyvinul magnetický hydrogel pro nervovou stimulaci pro regenerativní medicínu. Magnetický hydrogel kyseliny hyaluronové byl nejprve syntetizován reakcí 4ramenného polyetylenglykovinylsulfonu o vysoké molekulové hmotností (700kDa) s kyselinou hyaluronovou – thiolem. Fluorescenční magnetické mikročástice konjugované thiolem byly použity o velikosti 1  $\mu\text{m}$ . Následnou analýzou bylo zjištěno, že magnetické částice byly rovnoměrně rozloženy, hydrogel byl stabilní a byl prokázán konzistentní přenos magnetických sil do neuronů [34].

### 3.4 APLIKACE V OSTATNÍCH ORGÁNECH

Magnetický hydrogel se začíná aplikovat kromě kostí, chrupavek a nervových tkání, také do orgánů, kde nahrazuje tkáň či poskytuje oporu pro její regeneraci. Vyhodnocují se výsledky u orgánů jako je srdce, kůže, svaly.

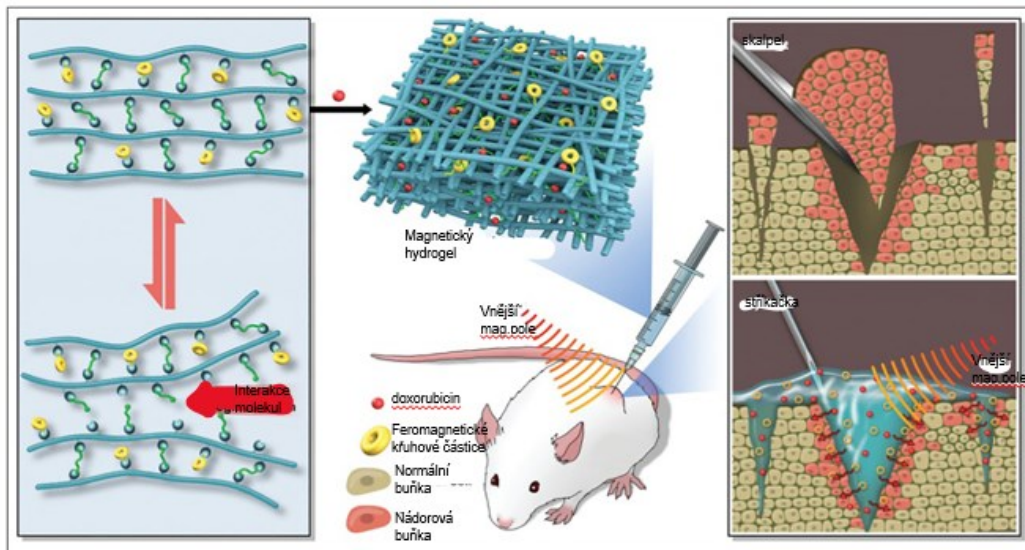
Velmi zajímavým experimentem se může pochlubit tým Namdari a Eatemadiho, kteří navrhli a zkoumali magnetický hydrogel, kde využívali kurkuminu v magnetickém hydrogelu jako obranu před toxicitou doxorubicinu pro srdeční tkáň. Pro syntézu tohoto hydrogelu provedenou emulzní polymerací byl použit NIPAAM N-isopropylakrylamid a methakrylová kyselina. Takto připravený hydrogel byl rozpuštěn v roztoku NaOH v přítomnosti kurkuminu a magnetických částic, kde posléze došlo k zapouzdření obou přidaných sloučenin [35].

### 3.5 INJEKČNÍ APLIKACE

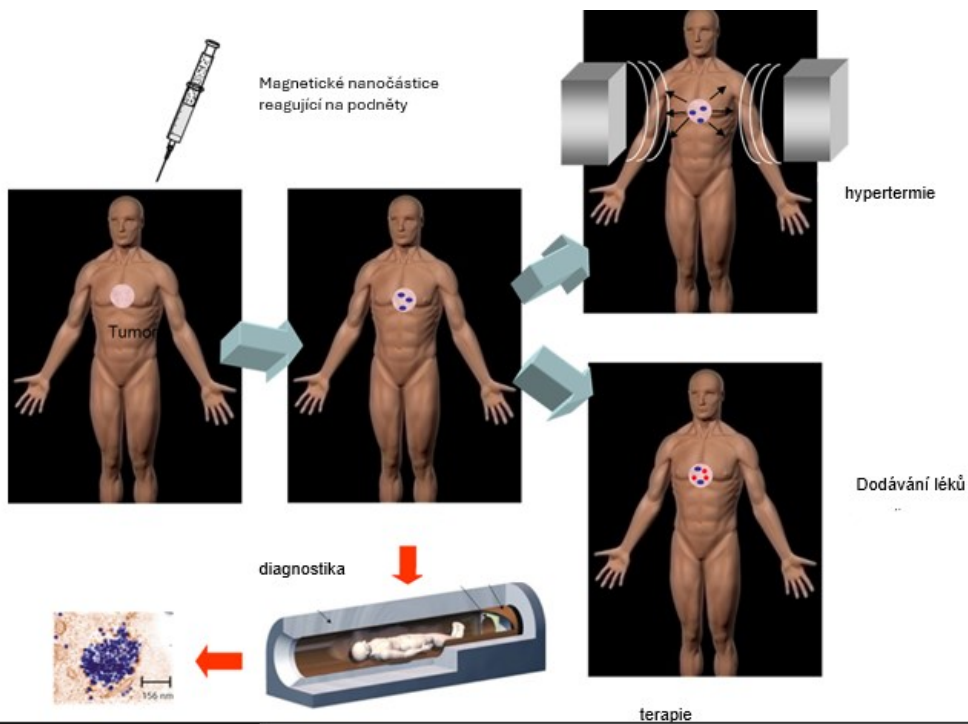
Injekční aplikace magnetického hydrogelu prokazují skvělé výsledky už z důvodu své aplikace. Příkladem je vyplnění kloubní či tkáňové deformity s výslednou samodelací hydrogelu. Tímto způsobem lze pomoci regeneraci poškozené chrupavky, plně nahradit tkáň či cíleně dopravit léčivo na potřebné místo [36].

S injekčně aplikovaným hydrogelem lze dodávat různé potřebné buňky, dodávat léčiva na postižené místo nebo jiné terapeutické látky. Tyto látky jsou smíchány s polymerním nosičem, kde po aplikaci dojde k fázovému přechodu z roztoku na gelaci. K zasíťování dojde buď fyzikálně, gelací indukovaným pH nebo iontovými interakcemi [37].

Pro výrobu injekčních magnetických hydrogelů se nejčastěji používají polymery s iontovou odezvou, jako je alginát sodný, přírodní biokompatibilní polymery, ale i syntetické polymery např. kyselina polyakrylová. Injekční aplikace těchto hydrogelů se používá i pro léčbu rakoviny [38]. Obrázek č.9 znázorněna injekční aplikace magnetického hydrogelu v léčbě nádoru. Obrázek č.10 injekční aplikace nanočástic.



Obr.č.9 Injekční aplikace mag. hydrogelu [52].



Obr.č.10 Magnetické nanočástice reagující na podnět [51].

### 3.6 VYUŽITÍ V LÉČBĚ RAKOVINY

Magnetický hydrogel lze využívat pro léčbu rakoviny metodou magnetické hypertermie. Nanočástice oxidů železa v hydrogelové matici při aplikaci vnějšího střídavého magnetického pole se zahřívají a způsobují zvýšení teploty okolních tkání. Tento tepelný účinek se využívá k zahřátí nádorových buněk a jejich následné destrukci, čímž se může snížit velikost nádoru nebo zastavit jeho růst. Je prokázáno že zahřívání na teplotu 42 °C – 45 °C je cytotoxické pro nádorové buňky a zároveň je neškodné pro buňky zdravé. Magnetická hypertermie se ve většině případů kombinují s chemoterapií či ozařováním podle druhu a stadia rakoviny [39].

Pro vytvoření magnetických hydrogelů vhodných pro lokální hypertermie se používají termosenzitivní polymery jako je chitosan a poloxamer a polymery s iontovou odezvou, např. alginát sodný. Do těchto polymerů jsou následně různými způsoby přidány magnetické nanočástice [40]. Po injekci takových polymerních roztoku s magnetickými nanočásticemi a při zahřátí anebo při zvýšené koncentraci iontu vápníku zde dochází k sol-gel přechodu a vzniku magnetických hydrogelů. Přítomnost magnetických nanočástic posléze umožňuje lokální ohřev nádoru.

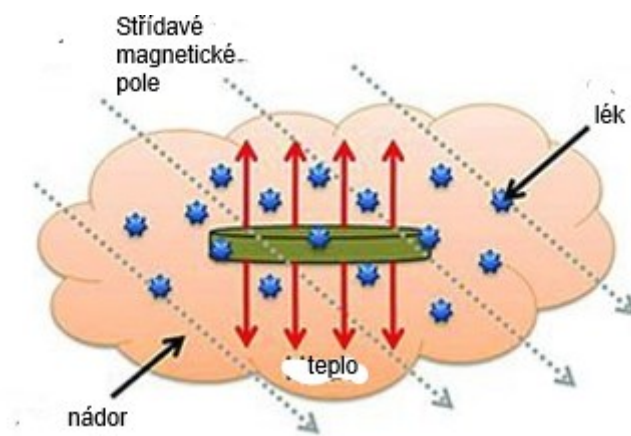
Intenzivně zkoumané je také použití magnetických hydrogelu pro hypertermii nádoru spolu s řízeným uvolňováním chemoterapeutických léčiv. Lao a Ramanujan vyrobili hydrogel složený z polyvinylalkoholu a nanočástic magnetitu který se rychle ohřívá ve střídavém magnetickém poli 357 kHz [41]. Rychlost ohřevu je možné regulovat pomocí variací koncentrace nanočástic a parametru pole (amplituda a frekvence).

Dalším zkoumaným hydrogelem byl v týmu Andersona magnetický hydrogel na bázi polyetylglykolu umožňující zahřátí jak na teplotu hypertermie, tak i na teplotu ablace [42]. Autoři úspěšně prokázali úmrtí buněk glioblastomy při ablaci pomocí vyvinutého magnetického hydrogelu.

### 3.7 APLIKACE V PODÁVÁNÍ LÉČIV

Řízené uvolňování léčiv pomocí polymerů vyžaduje úplnou kontrolu nad tímto procesem. Léčivo se uvolňuje z porézního hydrogelu mechanismy jako je molekulární difúze, degradace hydrogelu anebo jinými fyziologickými procesy. Toto odvětví je velmi

intenzivně zkoumáno, ať již z důvodu bezpečnosti léčiva nebo i účinnosti léčiva. Ve výzkumech se v souvislosti s řízeným uvolňováním léčiva používá vysokofrekvenční střídavé magnetické pole, jak lze vidět na obrázku č.11. K uvolnění léčiva dojde po interakcích mezi magnetickými částicemi a deformací gelu způsobenou právě magnetickým polem [43].



Obr.č.11 léčba pomocí hypertermie [56].

Pokud se jedná o intravenózní podávání léčiva, bývá použito vnější magnetické pole s velmi silnou intenzitou, aby bylo dosaženo potřebné koncentrace na konkrétním místě v těle. Celý proces je založen na interakcích mezi magnetickými silami generovanými magnetickým polem a silami částic v krvi. Pokud magnetické síly přesáhnou lineární průtok krve v tepnách (10 cm/s) nebo i v kapilárách (0,05 cm/s) jsou magnetické částice v cílovém místě ponechány a mohou interagovat s endotelovými buňkami v léčeném místě. Léčivo je uvolňováno z nosiče několika způsoby, může se jednat o enzymatickou aktivitu, nebo jiné fyziologické podmínky (změna pH, osmolalita, teplota) [44].

V aplikacích dodávání léčiv mohou nastat i extracelulární bariéry, což je lidský imunitní systém, který je jedním z mnoha bariér, které musí magnetická částice překonat. Jeho úkolem je bránit cizím látkám dosáhnout určitého místa a způsobit tak nějakou změnu. Nanočástice, když vstoupí do krevního systému může způsobit své hromadění v krvi, a to díky vysoké iontové síle a rozpustné heterogenitě, což může nakonec změnit její magnetické vlastnosti a zastavit ji při dopravě léčiva. Taktéž může nanočástice interagovat nespecificky s plazmatickými proteiny a ovlivňovat tak další interakce s extracelulární matricí a buněčným povrchem v krvi. Kromě extracelulárních bariér

mohou nastat i intracelulární bariéry pro magnetické nanočástice, které nesou léčivo. Všechny nanočástice po připojení k cílově membráně jsou odstraněny endocytózou. Další úskalí může nastat s hloubkou cílové tkáně, množstvím a rychlostí průtoku krve, tělesnou hmotností, při vpichu a taktéž vzdáleností od magnetického pole.

Každá magnetická nanočástice používaná v biomedicíně se skládá z jádra a skořápky. Pro aplikace dodávání léčiv či chemoterapeutických léčiv se používají nejčastěji povlaky, (skořápky), polymerů citlivých na pH a pro dodávání více léčiv současně se začíná využívat enkapsulovaných magnetických částic v liposomu. Jako povlaky pro potahování magnetických částic nesoucí léčiva, které jsou biologicky odbouratelné se používají – polyethylenglykol, poly-D, L-laktid, polykyselina mléčná a jiné [44].

Požadavky na magnetické částice zahrnují magnetické vlastnosti částic, jejich velikost, intenzitu a gradient po připojení externího magnetického pole. Použití vnějšího magnetického pole a tím cílení částic je založeno na absorpci magnetických částic do magnetického pole, kdy se cílová tkáň smrští a po uvolnění magnetického pole dojde k uvolnění léčiva. Výzkum však prokázal, že tato metoda je neúčinnější u tkání v blízkosti povrchu s malým průtokem krve, a naopak klesající tendenci má účinnost s klesajícím gradientem použitého magnetického pole a vzdáleností od cíle.

Gradient vnějšího magnetického pole zajišťuje říditelnost magnetických částic, a to díky přirozené permeabilitě magnetického pole spojeného s lidskou tkání. Této vlastnosti se využívá při cíleném přenosu protinádorových léčiv do oblasti nádoru. [45].

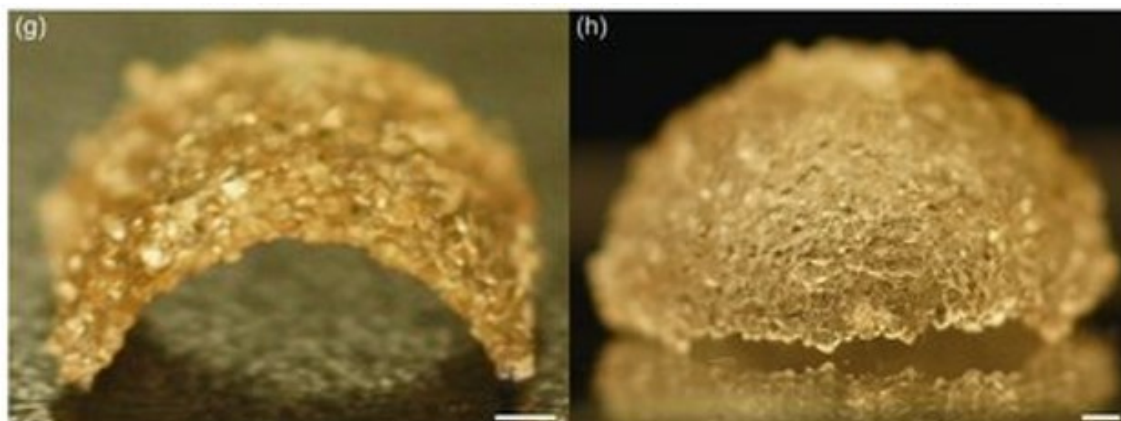
#### **4. VÝROBA 3D GELŮ S VYUŽITÍM MAGNETICKÝCH NANOČÁSTIC**

Mezi nový typ biomateriálů lze zařadit M-gel se začleněnými magnetickými nanočásticemi, který si zachovává biokompatibilitu jako hydrogel. Lze jej použít jako stavební prvek pro vytvoření 3D vícevrstvých konstrukcí pomocí vnějších magnetických polí.

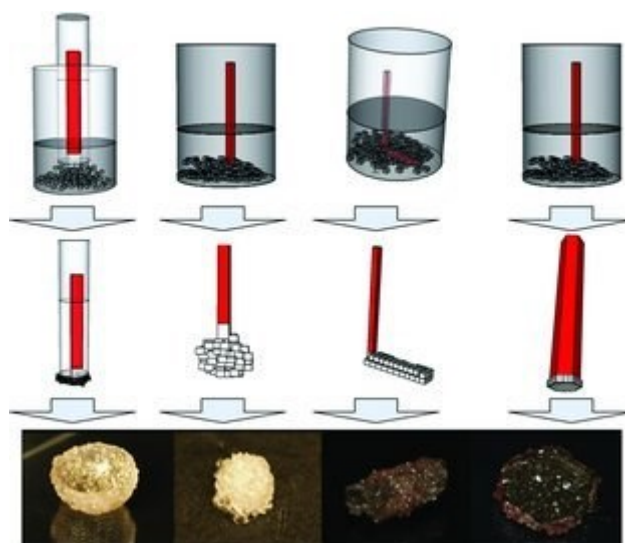
K výrobě M-gelu byl použit želatinový methakrylát a PEG. Vyrábějí se mikrolisováním, kde jsou ve fluidní komoře náhodně rozloženy magnetické částice, a takto rozptýlené jsou uspořádány do řad paralelními magnety oddělenými PMMA distančními vložkami, které

ovlivňují indukční čáry mezi sousedními magnety. Do formace se sestaví pootočením magnetů o  $90^{\circ}$  k základně komory. Takto sestavené M-gely tvoří třívrstvé sféroidy za využití vnějších magnetických polí.

V provedeném experimentu Xu [46] u 3D vícevrstvých sférických mikrogelů každou vrstvu stabilizoval druhým zasíťováním pomocí výplňové vrstvy PEG. Pro dobrou komunikaci mezi buňkami byla vhodná minimální vzdálenost mezi jednotlivými vrstvami mikrogelu a různých velikostí sféroidních sestav dosahoval změnou koncentrace magnetických částic v M-gelu. Mezery byly vyplňovány PEG. Složitější konstrukce jako je oblouk, kopule, vytvářel kombinací magnetického pole a pružných povrchů. Složitější geometrii tvořil pro napodobení struktur pro pozorování in vivo, kdy kopule měla napodobit bránici pod plícemi, trubice pro cévní struktury a koule pro ostrůvky v slinivce břišní. Ve výzkumu použil spolu s M-gelem i buňky, pro vyhodnocení životaschopnosti. Životaschopnost buněk nad 5 dní v M-GELU a v PEG bez magnetických částic byla prokázána a byla srovnatelná. Buněčným růstem, přichycením a proliferací byl vytvořen z 3D gelu mikrotkáňový produkt po 108 hodinách. Kromě PEG lze použít i jiné hydrogely jako je agaróza, polymethoxyethylenglykol-kopoly (kyselina mléčná) -kopoly (kyselina glykolová). Výsledkem studie in vitro bylo zjištění, že v 3D gelech se buňky samy uspořádávají a migrují i když odlišně od 2D povrchů, vždy v souvislosti s mechanickými vlastnostmi matrice. Tím, že se provádí 3D tvar lze buňky zapouzdřovat do každé z jednotlivých bloků a tím doladovat, specifikovat vlastnosti mezi jednotlivými vrstvami [46]. Postup přípravy a výsledný kompozitní materiál z 3D gelu lze vidět na obr.č.12,13



Obr.č.12 3D M-gel výsledný kompozit [57].



Obr.č.13 3D M-gel příprava [57].



## ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo provést rešeršní přehled o magnetických hydrogelech. Tyto se stále více dostávají do popředí zájmu vědců, ale i lékařů. Díky svým skvělým vlastnostem, které se dají připravit, upravit, vylepšit dle potřeby lékaře a pacienta se stávají neocenitelným pomocníkem v léčbě člověka. V budoucnu však bude ještě nutné provádět výzkumy co se týká toxicity magnetických částic, interakcí s buňkami a taktéž biodegradace magnetického hydrogelu.

Na výzkumu spolupracují vědci z celého světa a přináší to své ovoce. Pokroky, kterých se dosahuje jsou velmi skvělé. Náhrada chrupavky pomůže lidem užívat si život i v pokročilém věku, a to bez nějakých větších omezení. Pomoc v léčbě regenerace kostí, kdy léčí i zkracuje dobu léčení je neocenitelná a v neposlední řadě s nárůstem onkologických onemocnění přináší naději z uzdravení a lékařům poskytuje zbraň v boji s těmito nemocemi.

Magnetický hydrogel je skvělým nástrojem tkáňového inženýrství a má před sebou úspěšnou budoucnost. Před sebou však ještě mnoho vědeckého výzkumu, aby bylo dosaženo všech podmínek, které musí splňovat. Největší potenciál však spatřuji v jeho termických vlastnostech při léčbě nádorů nebo v pomoci při podávání léčiva u nádorového onemocnění. Je to totiž oblast s prudkým nárůstem výskytu. Výsledky výzkumu prováděné v této problematice jsou slibným předpokladem pro úspěšné užívání magnetických hydrogelů.

**SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY**

- 1 [1] WICHTERLE, O.; LIM, D. (1960-01-01). "HYDROPHILIC GELS FOR BIOLOGICAL USE." NATURE. 185 (4706): 117–118. BIBCODE:1960NATUR. 185..117W. DOI:10.1038/185117A0. ISSN 0028-0836. S2CID 4211987. ONLINE. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/DOI:10.1038/185117A0](https://doi.org/doi:10.1038/185117A0). ISSN 0028-0836. S2CID 4211987. [CIT. 2023-10-30].
- 2 [2] TEMENOFF, JOHNN S. A MIKOS, ANTONIOS G., 2009. *BIOMATERIALS: THE INTERSECTION OF BIOLOGY AND MATERIALS SCIENCE*. 2008. PRENTICE HALL. ISBN 0130097101, 9780130097101.
- 3 [3] YUHUI LI, GUOYOU HUANG, XIAOHUI ZHANG, BAOQIANG LI, YONGMEI CHEN, TINGLI LU, TIAN JIAN LU, FENG XU, 2012. MAGNETIC HYDROGELS AND THEIR POTENTIAL BIOMEDICAL APPLICATIONS. ONLINE. *ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS*. ROČ. 23, Č. 6, S. 2. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADFM.201201708](https://doi.org/10.1002/adfm.201201708). [CIT. 2024-03-07].
- 4 [4] AMR A. ABDEEN, JUNMIN LEE, N. ASHWIN BHARADWAJ, RANDY H. EWOLDT, KRISTOPHER A. KILIAN, 2016. TEMPORAL MODULATION OF STEM CELL ACTIVITY USING MAGNETOACTIVE HYDROGELS. ONLINE. *ADVANCED HEALTHCARE MATERIALS*. ROČ. 5, Č. 19, S. 2536-2544. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADHM.201600349](https://doi.org/10.1002/adhm.201600349). [CIT. 2023-10-07].
- 5 [5] T. KIM; M. SHIMA, 2007. REDUCED MAGNETIZATION IN MAGNETIC OXIDE NANOPARTICLES. ONLINE. *JOURNAL OF APPLIED PHYSICS*. ROČ. 109, Č. 3, S. 4.2. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1063/1.2712825](https://doi.org/10.1063/1.2712825). [CIT. 2024-03-20].
- 6 [6] EHSAN KIANFAR, 2021. MAGNETIC NANOPARTICLES IN TARGETED DRUG DELIVERY: AN OVERVIEW. ONLINE. *JOURNAL OF SUPERCONDUCTIVITY AND NOVEL MAGNETISM*. ROČ. 34, S. 1709–1735.

- DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S10948-021-05932-9](https://doi.org/10.1007/s10948-021-05932-9). [CIT. 2024-03-25].
- 7 [7] KUČÍRKOVÁ, L., KRÁLOVEC, K., HAVELEK, R., BRŮČKOVÁ, L., & SEDLÁK, M., 2015. TOXICITA MAGNETICKÝCH NANOČÁSTIC. ONLINE. *CHEMICKÉ LISTY*. ROČ. 2015, Č. VOL 109 NO 9 (2015), S. 695–697. DOSTUPNÉ Z: [HTTP://WWW.CHEMICKE-LISTY.CZ/OJS3/INDEX.PHP/CHEMICKE-LISTY/ARTICLE/VIEW/314](http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/314). [CIT. 2024-03-04].
- 8 [8] LESLIE LACONTE, NITIN NITINGANG BAO, 2005. MAGNETIC NANOPARTICLE PROBES. ONLINE. *MATERIALS TODAY*. ROČ. 8, Č. 5, S. 32-38. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S1369-7021\(05\)00893-X](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(05)00893-X). [CIT. 2023-11-26].
- 9 [9] ZHONGYANG LIU, JIANHENG LIU, XIANG CU, XING WANG LICHENG ZHANG, PEIFU TANG, 2020. RECENT ADVANCES ON MAGNETIC SENSITIVE HYDROGELS IN TISSUE ENGINEERING. ONLINE. *FRONTA CHEM.* ROČ. 8. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FCHEM.2020.00124](https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00124). [CIT. 2024-04-24].
- 10 [10] SÉVERINE BRULÉ, MICHAEL LEVY, CLAIRE WILHELM, DIDIER LETOURNEUR, FLORENCE GAZEAU, CHRISTINE MÉNAGER, CATHERINE LE VISAGE, 2011. DOXORUBICIN RELEASE TRIGGERED BY ALGINATE EMBEDDED MAGNETIC NANOHEATERS: A COMBINED THERAPY. ONLINE. *ADVANCED MATERIALS*. ROČ. 23, Č. 6, S. 787-790. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADMA.201003763](https://doi.org/10.1002/adma.201003763). [CIT. 2024-03-27].
- 11 [11] S.F. MEDEIROS, A.M. SANTOS, H. FESSI, A. ELAISSARI, 2011. STIMULI-RESPONSIVE MAGNETIC PARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS, 2011. ONLINE. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS*. ROČ. 403,

- Č. 1-2, S. 139–161. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.JPHARM.2010.10.011](https://doi.org/10.1016/j.jpharm.2010.10.011). [CIT. 2024-03-20].
- 12 [12] YONGLIANG WANG, BAOQIANG LI, YU ZHOU & DECHANG JIA, 2009. IN SITU MINERALIZATION OF MAGNETITE NANOPARTICLES IN CHITOSAN HYDROGEL. ONLINE. *NANOSCALE RESEARCH LETTERS*. ROČ. 4, Č. 1041. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/DOI: 10.1007/S11671-009-9355-1](https://doi.org/doi:10.1007/s11671-009-9355-1). [CIT. 2023-10-08].
- 13 [13] ZHONGYANG LIU, JIANHENG LIU, XIANG CU, XING WANG LICHENG ZHANG, PEIFU TANG, 2020. RECENT ADVANCES ON MAGNETIC SENSITIVE HYDROGELS IN TISSUE ENGINEERING. ONLINE. *FRONTA. CHEM.* ROČ. 8. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.3389/FCHEM.2020.00124](https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00124). [CIT. 2024-04-24].
- 14 [14] NICHOLAS A. D. BURKE, HARALD D. H. STÖVER, AND FRANCIS P. DAWSON, 2002. MAGNETIC NANOCOMPOSITES: PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF POLYMER-COATED IRON NANOPARTICLES. ONLINE. *CHEMISTRY OF MATERIALS*. ROČ. 14, Č. 11, S. 4752–4761. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1021/CM020126Q](https://doi.org/10.1021/cm020126q). [CIT. 2024-03-07].
- 15 [15] XIAOCHENG HU, GUODONG NIAN, XUEYA LIANG, LEI WU, TENGHAO YIN, HAOTIAN LU, SHAOXING QU, AND WEI YANG, 2019. ADHESIVE TOUGH MAGNETIC HYDROGELS WITH HIGH FE<sub>3</sub>O<sub>4</sub> CONTENT. ONLINE. *ACS APPLIED MATERIALS & INTERFACES*. ROČ. 11, Č. 10, S. 10292–10300. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1021/ACSAMI.8B20937](https://doi.org/10.1021/acsami.8b20937). [CIT. 2023-10-15].
- 16 [16] RENATE MESSING ET ALL., 2011. COBALT FERRITE NANOPARTICLES AS MULTIFUNCTIONAL CROSS-LINKERS IN PAAM FERROHYDROGELS. ONLINE. *MACROMOLECULES*. ROČ. 44, Č. 8, S. 2990–

2999. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1021/MA102708B](https://doi.org/10.1021/MA102708B). [CIT. 2023-10-15].
- 17 [17] JINGJING SU, JIANKANG LI, JIAHENG LIANG ,KUN ZHANG AND JINGAN LI, 2021. HYDROGEL PREPARATION METHODS AND BIOMATERIALS FOR WOUND DRESSING. ONLINE. *LIFE*. ROČ. 2021, Č. 11, S. 1016. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/LIFE11101016](https://doi.org/10.3390/LIFE11101016). [CIT. 2024-03-14].
- 18 [18] CAO Y., SHEN X., CHEN Y., GUO J., CHEN Q., JIANG X, 2005. PH-INDUCED SELF-ASSEMBLY AND CAPSULES OF SODIUM ALGINATE. ONLINE. *BIOMACROMOLECULES*. ROČ. 2005, Č. 6, S. 2189–2196. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1021/BM0501510](https://doi.org/10.1021/BM0501510). [CIT. 2024-03-12].
- 19 [19] YIWEN ZHANG ET ALL., 2019.NOVEL LIGNIN-CHITOSAN-PVA COMPOSITE HYDROGEL FOR WOUND DRESSING. ONLINE. *MATER SCI ENG C MATER BIOL APP*. ROČ. 104, Č. 110002, S. 110002. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.MSEC.2019.110002](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110002). [CIT. 2024-04-25].
- 20 [20] BORZACCHIELLO A., RUSSO L., MALLE BM, SCHWACH-ABDELLAOUI K., AMBROSIO L.,2015. HYALURONIC ACID BASED HYDROGELS FOR REGENERATIVE MEDICINE APPLICATIONS, 2015. ONLINE. *BIOMED RESEARCH INTERNATIONAL*. ROČ. 2015, Č. PMC4452290, S. 1. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1155/2015/871218](https://doi.org/10.1155/2015/871218). [CIT. 2024-03-12].
- 21 [21] DENISA-MARIA RADULESCU, IONELA ANDREEA NEACSU, ALEXANDRU-MIHAI GRUMEZESCU, ECATERINA ANDRONESCU,2022. NEW INSIGHTS OF SCAFFOLDS BASED ON HYDROGELS IN TISSUE ENGINEERING. ONLINE. *POLYMERS (BASEL)*. ROČ. 14, Č. 2, S. 799.

- DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.3390/POLYM14040799](https://doi.org/10.3390/polym14040799). [CIT. 2024-04-25].
- 22 [22] STARÝ, CSC., DOC. RNDR.VLADIMÍR A DENK, ING. FRANTISEK, 2020. BIOMATERIÁLY A BIOTOLERANCE. ČVUT, THÁKUROVA 1, 160 41 PRAHA 6.
- 23 [23] JUN SUNG KIM, TAE-JONG YOON, KYEONG NAM YU, BYUNG GUL KIM, SUNG JIN PARK, HYUN WOO KIM, KEE HO LEE, SEUNG BUM PARK, JIN-KYU LEE, MYUNG HAING CHO,2005. TOXICITY AND TISSUE DISTRIBUTION OF MAGNETIC NANOPARTICLES IN MICE, 2005. ONLINE. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*. ROČ. 89, Č. 1, S. 338–347. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/TOXSCI/KFJ027](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj027). [CIT. 2024-03-24].
- 24 [24] ARRUEBO, M., FERNÁNDEZ-PACHECO, R., IBARRA, M. R. A SANTAMARÍA, J. (2007). MAGNETIC NANOPARTICLES FOR DRUG DELIVERY. *NANOTODAY* 2, 22–32. DOI: 10.10[16/S1748-0132(07)70084-1, 2007. ONLINE. *NANO TODAY*. ROČ. 2, Č. 3, S. 22-32. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S1748-0132\(07\)70084-1](https://doi.org/10.1016/S1748-0132(07)70084-1). [CIT. 2023-11-26].
- 25 [25] JUN SUNG KIM, TAE-JONG YOON, KYEONG NAM YU, BYUNG GUL KIM, SUNG JIN PARK, HYUN WOO KIM, KEE HO LEE, SEUNG BUM PARK, JIN-KYU LEE, MYUNG HAING CHO,2005. TOXICITY AND TISSUE DISTRIBUTION OF MAGNETIC NANOPARTICLES IN MICE, 2005. ONLINE. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*. ROČ. 89, Č. 1, S. 338–347. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1093/TOXSCI/KFJ027](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj027). [CIT. 2024-03-24].
- 26 [26] BAO-AN CHEN, BIN-BIN LAI, JIAN CHENG, GUO-HUA XIA, FENG GAO, WEN-LIN XU, JIA-HUA DING, CHONG GAO, XIN-CHEN SUN, CUI-RONG XU, WEN-JI CHEN, NING-NA CHEN, LI-JIE LIU, XIAO-MAO LI & XUE-MEI WANG, (2009). DAUNORUBICIN-LOADED MAGNETIC NANOPARTICLES OF FE<sub>3</sub>O<sub>4</sub> OVERCOME MULTIDRUG RESISTANCE AND INDUCE APOPTOSIS OF K562-N/VCR CELLS IN VIVO, 2009. ONLINE. *INTERNATIONAL JOURNAL OF NANOMEDICINE*. ROČ. 2009, Č. 4,

- S. 201-208. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.2147/IJN.S7287](https://doi.org/10.2147/IJN.S7287). [CIT. 2024-03-30].
- 27 [27] XIN BAI, MINGZHU GAO, SAHLA SYED, JERRY ZHUANG, XIAOYANG XU, XUE-QING ZHANGA, 2018. BIOACTIVE HYDROGELS FOR BONE REGENERATION. ONLINE. *BIOACTIVE MATERIALS*. ROČ. 2018, Č. 3, S. 401–417. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.BIOACTMAT.2018.05.006](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2018.05.006). [CIT. 2024-03-17].
- 28 [28] YUHUI LI, GUOYOU HUANG, XIAOHUI ZHANG, BAOQIANG LI, YONGMEI CHEN, TINGLI LU, TIAN JIAN LU, FENG XU., 2012. MAGNETIC HYDROGELS AND THEIR POTENTIAL BIOMEDICAL APPLICATIONS. ONLINE. *ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS*. ROČ. 23, Č. 6, S. 660-672. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADFM.201201708](https://doi.org/10.1002/adfm.201201708). [CIT. 2024-03-17].
- 29 [29] JAMES R. HENSTOCK, MICHAEL ROTHERHAM, HASSAN RASHIDI, KEVIN M. SHAKESHEFF, ALICIA J. EL HA. 2014. REMOTELY ACTIVATED MECHANOTRANSDUCTION VIA MAGNETIC NANOPARTICLES PROMOTES MINERALIZATION SYNERGISTICALLY WITH BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 2: APPLICATIONS FOR INJECTABLE CELL THERAPY. ONLINE. *STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE*. ROČ. 3, Č. 11, S. 1363–1374. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.5966/SCTM.2014-0017](https://doi.org/10.5966/SCTM.2014-0017). [CIT. 2023-11-03].
- 30 [30] ELSA D. SILVA MSC A PEDRO S. BABO PHD RAQUEL COSTA-ALMEIDA MSC, RUI M.A. DOMINGUES PHD BÁRBARA B. MENDES MSC, ELVIRA PAZ PHD. PAULO FREITAS PHD, MARCIA T. RODRIGUES PHD, PEDRO L. GRANJA PH.D., MANUELA E. GOMES PHD, 2018. MULTIFUNCTIONAL MAGNETIC-RESPONSIVE HYDROGELS TO ENGINEER TENDON-TO-BONE INTERFACE, 2018. ONLINE. *NANOMEDICINE: NANOTECHNOLOGY, BIOLOGY AND MEDICINE*.

- ROČ. 14, Č. 7, S. 2375-2385. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.NANO.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.06.002). [CIT. 2023-11-13].
- 31 [31] ZHENG CAO, DAN WANG, YONGSAN LI, WENSHENG XIE, XING WANG, LEI TAO, YEN WEI, XIUMEI WANG & LINGYUN ZHAO, 2018. EFFECT OF NANOHEAT STIMULATION MEDIATED BY MAGNETIC NANOCOMPOSITE HYDROGEL ON THE OSTEOGENIC DIFFERENTIATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS. ONLINE. *SCIENCE CHINE LIFE SCIENCE*. ROČ. 61, S. 448–456. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S11427-017-9287-8](https://doi.org/10.1007/S11427-017-9287-8). [CIT. 2024-03-18].
- 32 [32] JIANGHONG HUANG, YUJIE LIANG, ZHAOFENG JIA, JIELIN CHEN, LI DUAN, WEI LIU, FEIYAN ZHU, QIAN LIANG, WEIMIN ZHU, WEI YOU, JIANYI XIONG AND DAPING WANG, 2018. DEVELOPMENT OF MAGNETIC NANOCOMPOSITE HYDROGEL WITH POTENTIAL CARTILAGE TISSUE ENGINEERING, 2018. ONLINE. *ACS OMEGA*. ROČ. 3, Č. 6, S. 6182–6189. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1021/ACSOMEGA.8B00291](https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.8B00291). [CIT. 2023-11-19].
- 33 [33] BIGNAMI, A., HOSLEY, M. A DAHL, D. (1993). HYALURONIC ACID AND HYALURONIC ACID-BINDING PROTEINS IN BRAIN EXTRACELLULAR MATRIX, 1993. ONLINE. *ANATOMY AND EMBRYOLOGY*. ROČ. 188, S. 419–433. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/BF00190136](https://doi.org/10.1007/BF00190136). [CIT. 2023-11-26].
- 34 [34] ANDY TAY, ALIREZA SOHRABI, KATE POOLE, STEPHANIE SEIDLITS, DINO DI CARLO, 2018. A 3D MAGNETIC HYALURONIC ACID HYDROGEL FOR MAGNETOMECHANICAL NEUROMODULATION OF PRIMARY DORSAL ROOT GANGLION NEURONS, 2018. ONLINE. *ADVANCED MATERIALS*. Č. 29, S. 1800927. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADMA.201800927](https://doi.org/10.1002/ADMA.201800927). [CIT. 2023-11-26].
- 35 [35] NAMDARI, M. A EATEMADI, A., 2017. CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF CURCUMIN-LOADED MAGNETIC HYDROGEL NANOCOMPOSITE (NANOCURCUMIN) AGAINST DOXORUBICIN-INDUCED CARDIAC



- TOXICITY IN RAT CARDIOMYOCYTE CELL LINES. ONLINE. *ARTIFICIAL CELLS, NANOMEDICINE, AND BIOTECHNOLOGY*. ROČ. 45, Č. 4, S. 731-739. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1080/21691401.2016.1261033](https://doi.org/10.1080/21691401.2016.1261033). [CIT. 2023-11-26].
- 36 [36] JALILI, N. A., JAISWAL, M. K., PEAK, C. W., CROSS, L. M. A GAHARWAR, A. K., 2017. INJECTABLE NANOENGINEERED STIMULI-RESPONSIVE HYDROGELS FOR ON-DEMAND AND LOCALIZED THERAPEUTIC DELIVERY. *NANOSCALE*. DOI: 10.1039/C7NR02327H. ONLINE. *NANOSCALE*. ROČ. 9, Č. 40, S. 11. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1039/C7NR02327H](https://doi.org/10.1039/C7NR02327H). [CIT. 2023-11-26].
- 37 [37] LEE, SC, KWON, I. K. A PARK, K., 2013. HYDROGELS FOR DELIVERY OF BIOACTIVE AGENTS: A HISTORICAL PERSPECTIVE. ONLINE. *ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS*. ROČ. 65, Č. 2, S. 17-20. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.ADDR.2012.07.015](https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.07.015). [CIT. 2023-10-05].
- 38 [38] JALILI, N. A., JAISWAL, M. K., PEAK, C. W., CROSS, L. M. A GAHARWAR, A. K., 2017. INJECTABLE NANOENGINEERED STIMULI-RESPONSIVE HYDROGELS FOR ON-DEMAND AND LOCALIZED THERAPEUTIC DELIVERY. *NANOSCALE*. DOI: 10.1039/C7NR02327H. ONLINE. *NANOSCALE*. ROČ. 9, Č. 40, S. 11. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1039/C7NR02327H](https://doi.org/10.1039/C7NR02327H). [CIT. 2023-11-26].
- 39 [39] PENNY K. SNEED, M.D. PAUL R. STAUFFER, M.S.E.E. MICHAEL W. MCDERMOTT A M.D. DAVID A. LARSON, M.D., PH.D. THEODORE L. PHILLIPS, M.D. PHILIP H. GUTIN, M.D., 1998. SURVIVAL BENEFIT OF HYPERTHERMIA IN A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF BRACHYTHERAPY BOOST ± HYPERTHERMIA FOR GLIOBLASTOMA MULTIFORME. ONLINE. *INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION*

- ONCOLOGY, BIOLOGY, PHYSICS*. ROČ. 40, Č. 2, S. 287-95. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/S0360-3016\(97\)00731-1](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00731-1). [CIT. 2024-03-20].
- 40 [40] CHARLES R. NUTTELMAN, MARK A. RICE AMBER E. RYDHOLM A , CHELSEA N. SALINAS DARSHITA N. SHAH KRISTI S. ANSETH., 2008. MACROMOLECULAR MONOMERS FOR THE SYNTHESIS OF HYDROGEL NICHES AND THEIR APPLICATION IN CELL ENCAPSULATION AND TISSUE ENGINEERING. ONLINE. *PROGRESS IN POLYMER SCIENCE*. ROČ. 33, Č. 2, S. 167-179. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2007.09.006](https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.09.006). [CIT. 2024-03-20].
- 41 [41] R. V. RAMANUJAN, L LAO, 2006. THE MECHANICAL BEHAVIOR OF SMART MAGNET-HYDROGEL COMPOSITES. ONLINE. *MATERIALS SCIENCE, ENGINEERING*. ROČ. 15, Č. 4, S. 1061. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1088/0964-1726/15/4/008](https://doi.org/10.1088/0964-1726/15/4/008). [CIT. 2024-04-21].
- 42 [42] SAMANTHA A MEENACH, J ZACH HILT, KIMBERLY W ANDERSON., 2010. POLY (ETHYLENE GLYCOL) -BASED MAGNETIC HYDROGEL NANOCOMPOSITES FOR HYPERTHERMIA CANCER THERAPY. ONLINE. *ACTA BIOMATERIALIA*. ROČ. 6, Č. 3, S. 1039-46. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.ACTBIO.2009.10.017](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2009.10.017). [CIT. 2024-03-26].
- 43 [43] NITIN S. SATARKAR, J. ZACH HILT., 2008. MAGNETIC HYDROGEL NANOCOMPOSITES FOR REMOTE CONTROLLED PULSATILE DRUG RELEASE. ONLINE. *JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE*. ROČ. 130, Č. 3, S. 246-251. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.JCONREL.2008.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2008.06.008). [CIT. 2024-03-20].
- 44 [44] EHSAN KIANFAR., 2021. MAGNETIC NANOPARTICLES IN TARGETED DRUG DELIVERY: A REVIEW. ONLINE. *JOURNAL OF SUPERCONDUCTIVITY AND NOVEL MAGNETISM*. ROČ. 34, S. 1709–1735.

- DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S10948-021-05932-9](https://doi.org/10.1007/s10948-021-05932-9). [CIT. 2024-03-26].
- 45 [45] EHSAN KIANFAR., 2021. MAGNETIC NANOPARTICLES IN TARGETED DRUG DELIVERY: A REVIEW. ONLINE. *JOURNAL OF SUPERCONDUCTIVITY AND NOVEL MAGNETISM*. ROČ. 34, S. 1709–1735. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1007/S10948-021-05932-9](https://doi.org/10.1007/s10948-021-05932-9). [CIT. 2024-03-26].
- 46 [46] FENG XU, CHUNG-AN MAX WU, VENKATAKRISHNAN RENGARAJAN; , THOMAS DYLAN FINLEY, HASAN ONUR KELES, YUREE SUNG, A , BAOQIANG LI, UMUT ATAKAN GURKAN, UTKAN DEMIRCI, 2011. THREE-DIMENSIONAL MAGNETIC ASSEMBLY OF MICROSCALE HYDROGELS. ONLINE. *ADVANCED MATERIALS*. ROČ. 23, Č. 37, S. 4254-4260. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADMA.201101962](https://doi.org/10.1002/adma.201101962). [CIT. 2024-04-22].

**SEZNAM POUŽITÝCH SYMBOLŮ A ZKRATEK**

PVA	polyvinylalkohol
MMA	methylmetakrylát
PEG	polyethylenglykol
PHEMA	polyhydroxyethylmethakrylát
CoFe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	cobaltový ferit
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	magnetit
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	maghemit
SPIONs	částice s feromagnetickými vlastnostmi
NH <sub>4</sub> OH	amoniak
MRI	zobrazovací metoda magnetické rezonance
NaOH	hydroxid sodný
NH <sub>3</sub> H <sub>2</sub> O	amoniaková voda
Fe <sup>2+</sup>	oxid železa
Fe <sup>3+</sup>	oxid železa
FeOH	hydroxid železitý
HFeO	minerál goethit
pNIPAM	polyN-izoprophylakrylamid
PMMA	polymethylmetakrylát
RGD	buněčné integriny (Arg-Gly-Asp)

## SEZNAM OBRÁZKŮ

- 47 [1] ZIYUAN LI, YANZI ZHOU, TIANYUE LI, JUNJI ZHANG, HE TIAN, 2021. *STIMULI-RESPONSIVE HYDROGELS: FABRICATION AND BIOMEDICAL APPLICATIONS*. ONLINE. IN: VIEW. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/VIW.20200112](https://doi.org/10.1002/VIW.20200112). [CIT. 2024-04-23].
- 48 [2] LUCIE KUČÍRKOVÁ, KAREL KRÁLOVEC, RADIM HAVELKA, LENKA BRŮČKOVÁ A MILOŠ SEDLÁK, 2015. *TOXICITA MAGNETICKÝCH NANOČÁSTIC*. ONLINE. IN: CHEMICKÉ LISTY. DOSTUPNÉ Z: [HTTP://WWW.CHEMICKE-LISTY.CZ/OJS3/INDEX.PHP/CHEMICKE-LISTY/ARTICLE/VIEW/314](http://www.chemicke-listy.cz/ojs3/index.php/chemicke-listy/article/view/314). [CIT. 2024-04-23].
- 49 [3] *RECENT PROGRESS OF MAGNETIC NANOPARTICLES IN BIOMEDICAL APPLICATIONS: A REVIEW*, 2021. ONLINE. IN: NANO SELECT. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/NANO.202000162](https://doi.org/10.1002/nano.202000162). [CIT. 2024-04-23].
- 50 [4] YUHUI LI, GUOYOU HUANG, XIAOHUI ZHANG, BAOQIANG LI, YONGMEI CHEN, TINGLI LU, TIAN JIAN LU, FENG XU, 2012. *MAGNETIC HYDROGELS AND THEIR POTENTIAL BIOMEDICAL APPLICATIONS*. ONLINE. IN: ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADFM.201201708](https://doi.org/10.1002/adfm.201201708). [CIT. 2024-04-23].
- 51 [5] *SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF GELATIN-BASED MAGNETIC HYDROGELS*, 2014. ONLINE. IN: ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADFM.201303547](https://doi.org/10.1002/adfm.201303547). [CIT. 2024-04-24].
- 52 [6] XIN BAI, MINGZHU GAO, SAHLA SYED, JERRY ZHUANG, XIAOYANG XU, AND XUE-QING ZHANG, 2018. *BIOACTIVE HYDROGELS FOR BONE REGENERATION*. ONLINE. IN: BIOACT MATER. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://WWW.NCBI.NLM.NIH.GOV/PMC/ARTICLES/PMC6038268/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6038268/). [CIT. 2024-04-24].
- 53 [7] *DEVELOPMENT OF MAGNETIC NANOCOMPOSITE HYDROGEL WITH POTENTIAL CARTILAGE TISSUE ENGINEERING*, 2018. ONLINE. IN: ACS

- PUBLICATIONS. DOSTUPNÉ  
Z: [HTTPS://PUBS.ACS.ORG/DOI/10.1021/ACSOMEGA.8B00291](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.8b00291). [CIT. 2024-05-11].
- 54 [8] SHUYUN LIU, XIAOZHANG LI, LU HAN, 2022. *RECENT DEVELOPMENTS IN STIMULI-RESPONSIVE HYDROGELS FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS*. ONLINE. IN: BIOSURFACE AND BIOTRIBOLOGY. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1049/BSB2.12050](https://doi.org/10.1049/bsb2.12050). [CIT. 2024-04-24].
- 55 [9] *STIMULI-RESPONSIVE MAGNETIC PARTICLES FOR BIOMEDICAL APPLICATIONS*, 2011. ONLINE. IN: INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1016/J.IJPHARM.2010.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.011). [CIT. 2024-04-23].
- 56 [10] YUHUI LI, GUOYOU HUANG, XIAOHUI ZHANG, BAOQIANG LI, YONGMEI CHEN, TINGLI LU, TIAN JIAN LU, FENG XU, 2012. *MAGNETIC HYDROGELS AND THEIR POTENTIAL BIOMEDICAL APPLICATIONS*. ONLINE. IN: ADVANCED FUNCTIONAL MATERIALS. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADFM.201201708](https://doi.org/10.1002/adfm.201201708). [CIT. 2024-04-24].
- 57 [11] *THREE-DIMENSIONAL MAGNETIC ASSEMBLY OF MICROSCALE HYDROGELS*, 2011. ONLINE. IN: ADVANCED MATERIALS. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://DOI.ORG/10.1002/ADMA.201101962](https://doi.org/10.1002/adma.201101962). [CIT. 2024-04-24].
- 58 [12] *ADVANCES ON MAGNETIC SENSITIVE HYDROGELS IN TISSUE ENGINEERING*, 2021. ONLINE. IN: NIH.GOV. PRINCIPIA SCIENTIFIC INTERNATIONAL. DOSTUPNÉ Z: [HTTPS://PRINCIPIA-SCIENTIFIC.COM/ADVANCES-ON-MAGNETIC-SENSITIVE-HYDROGELS-IN-TISSUE-ENGINEERING/](https://principia-scientific.com/advances-on-magnetic-sensitive-hydrogels-in-tissue-engineering/). [CIT. 2024-05-11].

