

Celiuliozės gelis biomedicinos tikslams

O. Petrauskaitė, J. Kazlauskė, J. Liesienė

Kauno technologijos universitetas,

Radvilėnų pl. 19, LT-50254 Kaunas, Lietuva

El. paštas jolanta.liesiene@ktu.lt

Gauta 2010 m. gegužės 25 d.; priimta spaudai 2010 m. gegužės 31 d.

Regeneruotos celiuliozės gelis gautas zolio-gelio metodu iš celiuliozės diacetato tirpalo acetone vykdant hidrolizę amoniaku. Keičiant santykius amoniakas/acetonas ir amoniakas/celiuliozės diacetatas, buvo ištirta reakcijos terpės sudėties įtaka susidariusio gelio savybėms. Nustatyta, kad amoniako koncentracija reakcijos mišinyje lemia gelio kietumą ir gelio susiformavimo bei sukietėjimo trukmę. Išdžiovinto gelio paviršius heparinizuotas, prijungiant hepariną trimis būdais: elektrostatische sąveika su katijonizuota celiulioze, kovalentiniais ryšiais glutaro aldehidu tiesiai prie celiuliozės grandinės arba per „petį“. Nustatyta, kad gelio paviršiaus antitrombogeninės savybės priklauso nuo prijungto heparino kiekio. Heparinizuoto gelio paviršiuje kraujo krešumo trukmė pailgėja.

Įvadas

Biomedicinoje naudojamos įvairios medžiagos: keramika, metalai, polimerai [1, 2]. Nepaisant jų vertingų savybių – mechaninio atsparumo, nesudėtingo formavimo, daugelis jų nepasižymi pakankamu suderinamumu su biologinėmis sistemomis. Daugiausia problemų iškyla šioms medžiagoms kontaktuojant su krauju. Dėl baltymų adsorbcijos jų paviršiuje susidaro kraujo krešuliai. Be to, neretai kraujas yra užteršiamas iš polimerų išsiskyrusiais mažamolekuliais junginiais: stabilizatoriais, plastikiais, užpildais, kietikliais. Galiausiai, polimero buvimas kraujyje neretai sukelia ląstelinį ir imuninį atsaką ir bakterinę infekciją [3, 4].

Biomedicinos tikslams sėkmingai naudojami hidrofiliniai polimerai ir ypač sutinkinti, vadinamieji hidrogeliai. Šios medžiagos yra plastiškos ir elastingos, fizikinėmis savybėmis labai panašios į gyvus audinius. Dauguma tokių polimerų pasižymi dideliu giminingumu vandeniui, bet nėra tirpūs dėl chemiškai ar fiziškai sutinkintos struktūros. Jūs modifikavus galima gauti medžiagas, pasižyminčias biosuderinamumu su biologinėmis sistemomis [5].

Šio darbo tikslas – pagaminti biomedicinos tikslams celiuliozės gelį, kuris pasižymėtų biosuderinamumu ir antitrombogeninėmis savybėmis, būtų biologiškai ir chemiškai stabilus kūno skysčiuose ir mechaniškai tvirtas.

Naudotos medžiagos ir tyrimų metodika

MEDŽIAGOS. Celiuliozės diacetatas, turintis 55 % surištos acto rūgšties, gautas iš Roshal (Rusija). Heparinas, glutaro aldehidas, pentaetilenheksaminas, *N*-chloretil-*N,N*-dietilamino hidrochloridas (CIDEAE·HCl), kalio hidrofosfatas ir natrio boro hidridas įsigyti iš Fluka (Vokietija). 1-chlor-2,3-epoksipropanas gautas iš Sigma-Aldrich (Vokietija). Druskos rūgštis, kalio dihidrofosfatas, kalcio chloridas, kalio sulfatas, natrio chloridas, natrio citratas ir natrio boratas įsigyti iš Merck (Vokietija). Acto rūgštis, dietileteris ir natrio hidroksidas – iš Lachema

(Čekija). Acetonas įsigytas iš Avsista (Lietuva), amoniakas – iš Poch S. A. (Lenkija).

TYRIMŲ METODIKA. Celiuliozės gelis gautas hidrolizinant celiuliozės diacetato (DAC) acetilgrupes pagal metodiką [6]. Cilindrinių strypelių formos geliai suformuoti parenkant šios formos indus.

Gauti celiuliozės gelio strypeliai džiovinti skirtingomis sąlygomis: kambario ar 100 °C temperatūroje bei išstumiant vandenį organiniais tirpikliais (acetonu, dietileteriu) ir po to džiovinant kambario temperatūroje. Strypeliai džiovinti iki pastovios masės. Strypelių dydžio kitimai vertinti, juos matuojant ir skaičiuojant tūrį.

Strypelio brinkimas kiekybiškai vertintas pagal brinkimo laipsnį α , kuris apskaičiuotas įvertinant tūrio pokyčius.

Celiuliozės gelis tinklintas 1-chlor-2,3-epoksipropanu. 1 g išdžiovinto atitinkamomis sąlygomis celiuliozės gelio užpildas 10 ml 4 % NaOH tirpalu ir pašildytas iki 50 °C temperatūros. Paskui įpildas 1 ml 1-chlor-2,3-epoksipropano ir pridėta 0,005 g natrio boro hidrido. Reakcija vykdyta nepertraukiamai maišant 2 h 50 °C temperatūroje. Sutinklintas gelis plautas vandeniu iki neutralios reakcijos.

Džiovinto gelio strypelio kietumas matuotas Heplerio konsistometru, atsparumas gniuždymui nustatytas universalia tempimo mašina FP 10/1.

Celiuliozė (Cel) amininta *N*-chloretil-*N,N*-dietilamino hidrochloridu (CIDEAE·HCl) šarminėje terpėje. Reakcija vykdyta 0,5 h nepertraukiamai maišant 50 °C temperatūroje, esant pastoviems masių santykiams: CIDEAE·HCl / Cel = 0,25 ir NaOH / CIDEAE·HCl = 0,32. Po reakcijos gautas produktas plautas distiliuotu vandeniu iki neutralios reakcijos.

Kokybiniam aminogrupių nustatymui naudotas rūgštinis dažas Oranžinis 7. Amininti celiuliozės strypeliai įmerkti 2 h į acetatinį dažo tirpalą (pH 4,5). Po reakcijos plauti distiliuotu vandeniu dažo pertekliui pašalinti.

Azoto kiekis celiuliozėje nustatytas titrimetriniu Kjeldalio metodu [7].

Celiuliozės strypelio paviršius heparinizuotas, prijungiant hepariną trimis būdais: elektrostatine sąveika su kationizuota celiulioze, glutaro aldehidu tiesiai prie celiuliozės grandinės ir glutaro aldehidu per „petį“. Pirmuoju atveju sausi celiuliozės strypeliai (apie 1 g) įmerkti į 5 ml 0,1 % heparino tirpalą 0,05 M fosfatiniame buferyje (pH 5) ir laikyti jame 2 h kambario temperatūroje. Po to strypeliai plauti distiliuotu vandeniu, neprijungtam heparinui pašalinti.

Hepariną prie celiuliozės prijungiant antruoju būdu ~1 g džiovinti celiuliozės gelio strypeliai užpilti 0,01 % heparino, 25 % glutaro aldehidu ir 0,15 % druskos rūgšties tirpalų mišiniu, esant tūrių santykiui 2 : 2 : 1. Reakcija vykdyta nepertraukiamai maišant nustatytos temperatūros vandens vonioje. Po reakcijos strypeliai 1 h pamerkti į 0,05 M fosfatinio buferio tirpalą (pH 7,4), po to plauti distiliuotu vandeniu, neprijungtam heparinui pašalinti.

Aktyvių aldehido grupių prijungimui prie celiuliozės gelio per „petį“ taikytas metodas, aprašytas literatūroje [8]. Pirmiausia vykdytas pentaetilenheksamino („peties“) prijungimas. Tam tikslui 2,2 g celiuliozės gelio strypeliai užpilti 20 ml 2 % NaOH tirpalo ir 1,1 ml pentaetilenheksamino (PEHA), pakaitinti iki 50 °C temperatūros ir įpilta 1,4 ml 1-chlor-2,3-epoksipropano. Reakcija vykdyta 1,5 h 50 °C temperatūroje. Po reakcijos aminintas celiuliozės strypelis plautas 0,5 M NaOH tirpalu ir distiliuotu vandeniu. Praplautas strypelis užpiltas 10 ml 0,05 M fosfatinio buferio (pH 8,5) ir 1,1 ml 25 % glutaro aldehido tirpalo. Reakcijos mišinys 1,5 h nepertraukiamai maišytas kambario temperatūroje, po to strypelis plautas 0,05 M fosfatiniu buferiu (pH 7,5) ir distiliuotu vandeniu. Paruoštas strypelis panardintas į 0,1 % 0,05 M fosfatinį heparino tirpalą (pH 5) ir reakcija vykdyta 2 h kambario temperatūroje. Po reakcijos stry-

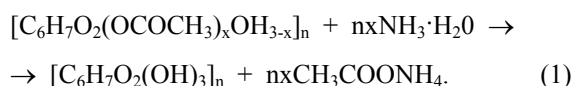
pelis plautas 0,05 M fosfatiniu buferiu (pH 7,4) ir distiliuotu vandeniu.

Kiekybiniam heparino kiekiui nustatyti taikytas metodas, kuris pagrįstas heparino komplekso sudarymu su toluidino mėlynojo dažu [9].

Heparinizuoto celiuliozės strypelio antitrombogeninės savybės tirti naudotas stabilizuotas sveiko gaidžio kraujas. Į stiklinį mėgintuvėlį įpilta 1,8 ml stabilizuoto kraujo, 0,2 ml 0,1 M kalcio chlorido tirpalo ir įdėtas heparinizuotas bandinys. Mėgintuvėlis patalpintas į 38 °C vandens vonią ir sukamaisiais judesiais kas 10 minučių vartytas po 15 sekundžių, vartytas tol, kol kraujas pradėjo krešėti.

Rezultatai ir jų aptarimas

CELIULIOZĖS GELIO GAVIMAS. Gelis gautas zolio-gelio metodu hidrolizuojant acetilgrupes celiuliozės diacetate (DAC) amoniaku acetono tirpale pagal reakciją:



Vykstant hidrolizei, celiuliozės darinys palaipsniui praranda tirpumą reakcijos mišinyje, celiuliozės makromolekulės išsėda ir susidaro gelis.

Viena šio darbo užduočių buvo įvaldyti gelio struktūros formavimosi procesą ir gebėti gauti skirtingo kietumo gelius. Taigi, keičiant santykius amoniakas / acetonas ir amoniakas / DAC, buvo ištirta reakcijos terpės sudėties įtaka susidariusio gelio kontrakcijai (1 lent.) ir įvertintos gautų gelių savybės. Polimero koncentracija tirpale buvo palaikoma pastovi ir sudarė 9,4 masės % tūryje.

1 lentelė. Celiuliozės gelių formavimo sąlygos

NH ₃ ·OH / acetonas, ml/ml	NH ₃ ·OH/DAC, ml/g	Gelio susidarymo trukmė, h	Gelio kietumas*	Gelio kontrakcija, %
0,30	2,4	48	CGM	17,2
0,60	4	24	CGK	24,1
0,89	5	12	CGLK	26,5
0,92	6	10	išsisluoksniavo	–
1,29	6	nesusidarė	–	–

* Celiuliozės gelių pavadinimo trumpiniai: CGM – celiuliozės gelis minkštas; CGK celiuliozės gelis kietas; CGLK – labai kietas.

Iš pateiktų rezultatų matyti, kad amoniako koncentracija reakcijos mišinyje lemia gelio kietumą ir gelio susiformavimo bei sukietėjimo trukmę. Didinant amoniako kiekį, gaunamas kietesnis gelis, bet kartu padidėja jo kontrakcija, t. y. sumažėja jo poros. Tolesniame darbe panaudoti trys pirmieji lentelėje nurodyti geliai, kurie sąlyginai pavadinti CGM, CGK ir CGLK.

CELIULIOZĖS GELIO DŽIOVINIMAS. Buvo pastebėta, kad gelio susitraukimas (kontrakcija) priklauso nuo jo džiovinimo sąlygų, todėl geliai džiovinti kambario

temperatūroje, 100 °C temperatūroje bei išstumiant vandenį organiniais tirpikliais (acetonu, dietileteriu). Rezultatai pateikti 2 lentelėje.

Remiantis gautais duomenimis galima daryti išvadą, kad kuo gelis yra kietesnis, tuo mažiau jis susitraukia džiovinimo metu. CGM susitraukia labiausiai iš visų. Jo kontrakcija džiovinant kambario temperatūroje siekia 93 %.

Greičiausiai dehidratacija vyksta 100 °C temperatūroje. Skirtingus gelius dehidratuojant šioje temperatūroje gaunama vienoda jų kontrakcija. Absoliučiai sauso gelio tūris sudarė tik 8 % nuo pradinio.

2 lentelė. Celiuliozės gelio kontraktija

Džiovinimo sąlygos	Tūrinė kontraktija, %			Džiovinimo trukmė iki pastovaus svorio, h
	CGM	CGK	CGLK	
Kambario temperatūroje	93	92	91	144
100 °C temperatūroje	92	92	92	10
Plovimas organiniais tirpikliais (acetonu, dietileteriu)	89	73	75	424

Mažiausiai geliai susitraukė, šalinant iš jų vandenį organiniais tirpikliais, kurie po to buvo išgarinti kambario temperatūroje. Matyt, organiniai tirpikliai trukdo vandeningiems ryšiams tarp celiuliozės makromolekulių susidaryti, todėl geliai mažiausiai susėda.

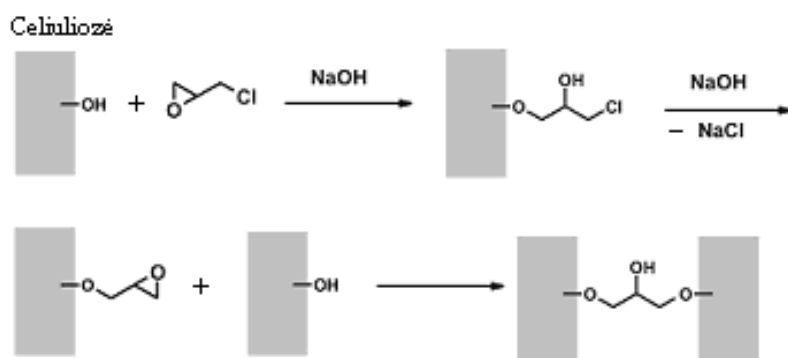
BRINKIMO MATAVIMAI. Nustatytas celiuliozės gelio CGK strypelių, išdžiovinutų įvairiomis sąlygomis bei susiūtų, brinkimas.

Kaip ir tikėtasi, celiuliozės gelio brinkimas priklauso nuo jo struktūros ir džiovinimo sąlygų. Esant kietesniai geliai, t. y. kuo mažesnės jo poros, tuo gelis brinksta mažiau (3 lent.).

3 lentelė. Celiuliozės gelio CGK brinkimas

Gelio džiovinimo sąlygos	Brinkimo vandenyje laipsnis α		
	CGM	CGK	CGLK
Kambario temperatūroje	1,56	1,32	1,12
100 °C temperatūroje	1,15	0,98	0,82
Plauta acetonu, dietileteriu, išdžiovinata ore	0,71	0,63	0,59

Siekiant sutvirtinti makroporėtą celiuliozės struktūrą, celiuliozės makromolekulės buvo susiūtos 1-chlor-2,3-epoksiopropanu pagal reakciją:

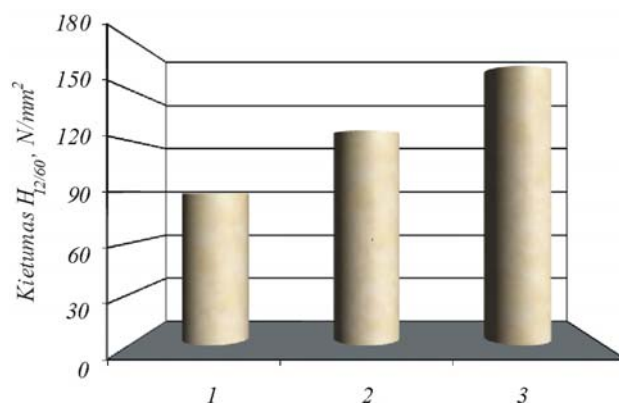


Tyrimai parodė, jog sutinklintos struktūros geliai brinksta mažiau. Mažiausiu brinkimo laipsniu ($\alpha = 0,47$) pasižymi celiuliozės gelio strypeliai, plauti organiniais tirpikliais ir sutinklinti.

CELIULIOZĖS GELIO MECHANINĖS SAVYBĖS. Gelis, skirtas biomedicinos tikslams, turėtų pasižymėti geromis mechaninėmis savybėmis. Atlikus absoliučiai sausų strypelių, suformuotų iš celiuliozės gelių, kietumo pagal Heplerį matavimus (tikroji bandinį veikianti jėga sudarė 12 N) matyti, kad minkšto gelio CGM kietumas yra mažiausias ir siekia 89 N/mm², kieto gelio CGK – 129 N/mm², o labai kieto gelio CGLK – 164 N/mm² (1 pav.).

Atsparumo gniuždymui riba vadinamas medžiagos gebėjimas priešintis gniuždančiai apkrovai iki to momento, kol bandinys suyra arba jame atsiranda plyšių. Jeigu tiriamoji medžiaga nėra trapi, o plastiška, atsparumo gniuždymui riba yra apkrova, kurią pasiekus pastebimas ryškus deformacijos padidėjimas, bandinį toliau gniuž-

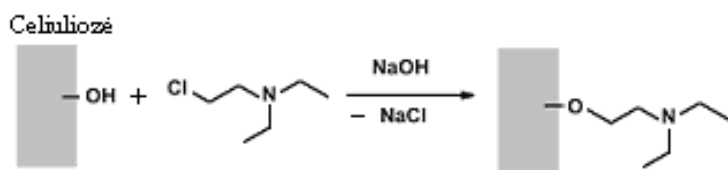
dant tokia pat jėga.



1 pav. Celiuliozės strypelių kietumas pagal Heplerį: 1 – CGM; 2 – CGK; 3 – CGLK

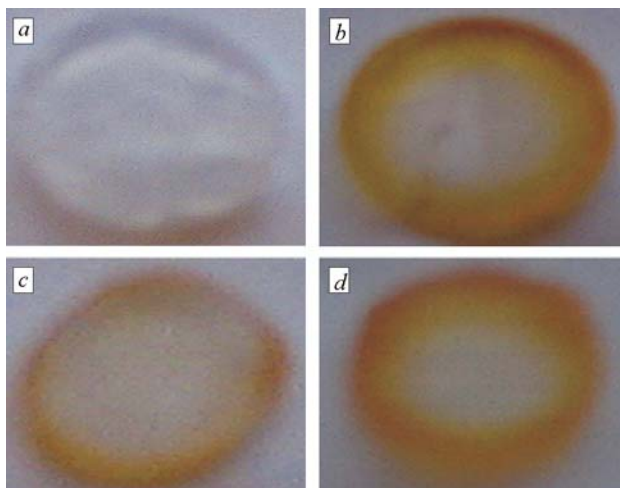
2 paveiksle matyti, kad absoliučiai sausas gelis yra mažiausiai atsparus gniuždymui. Didėjant strypelio drėgniui, jis darosi plastiškesnis, padidėja atsparumo gniuždymui riba.

CELIULIOZĖS GELIO AMININIMAS. Norint įjungti katijonines grupes, kurios galėtų sąveikauti su antikoaguliaciniais junginiais, džiovintų celiuliozės gelių CGK strypelių paviršius modifikuotas chemiškai. Reakcija vykdyta šarminėje terpėje, naudojant amininantį agentą *N*-chloretil-*N,N*-dietilamino hidrochloridą (CIDEAE·HCl), pagal schemą:



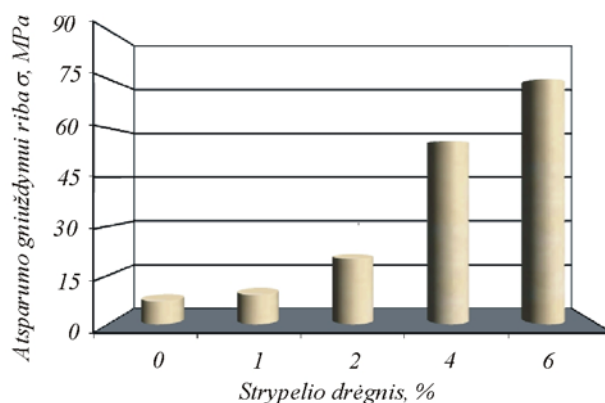
Aminogrupėms kokybiškai nustatyti naudotas rūgštinis dažas Oranžinis 7. Šis dažas stecheometriškai reaguoja su aminogrupėmis. Tyrimai rodo, kad dėl strypelio kietumo ir porėtumo galimas tiek paviršinis, tiek giluminis amininimas (3 pav.).

Daugumos biomedžiagų atveju antitrombogeninėmis savybėmis turi pasižymėti tik jų paviršius. Tokiais atvejais tikslinga modifikuoti tik paviršiniame lygmenyje. Gauti duomenys rodo, kad pagamintą biomedžiagą galima modifikuoti pasirinktinai tiek paviršiuje, tiek gilesniuose sluoksniuose.



3 pav. Celiuliozės strypelio skersinis pjūvis po sąveikos su dažu: *a* – neaminintas; *b* – aminintas, prieš amininimą išdžiovintas kambario temperatūroje; *c* – aminintas, prieš amininimą išdžiovintas 100 °C temperatūroje; *d* – aminintas, prieš amininimą plautas organiniais tirpikliais (acetonu, dietileteriu)

Visais atvejais nustatytas nedidelis azoto kiekis strypelyje. To ir buvo siekta (4 lent.). Kiek daugiau azoto gauta, amininant šlapį celiuliozės gelį. Pažymėtina, kad azoto kiekis nustatytas visame celiuliozės strypelio tūryje,



2 pav. Skirtingo drėgnio CGLK strypelių atsparumas gniuždymui

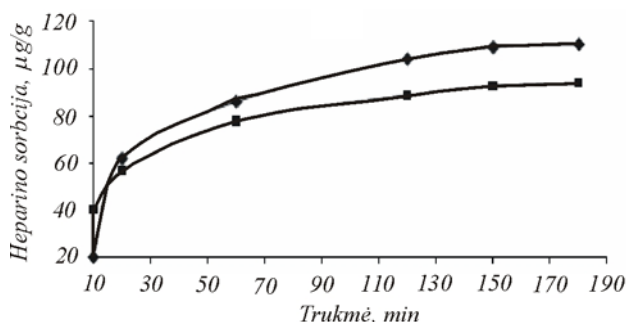
nors, kaip buvo matyti iš anksčiau aprašytų duomenų, amininimas buvo paviršinis.

4 lentelė. Azoto kiekis celiuliozės strypelyje

Celiuliozės strypelio apdorojimas prieš amininimą	Azoto kiekis, %
Šlapias	0,18
Išdžiovintas ore	0,09
Plautas organiniais tirpikliais	0,13
Išdžiovintas 100 °C temperatūroje	0,12

HEPARINO SORBCIJA STRYPELIO PAVIRŠIUJE. Heparinas yra žinomas kraujo antikoaguliantas. Remiantis literatūros šaltiniais [10, 11], buvo ieškota būdų kuo optimaliau prijungti hepariną, išsaugant jo aktyvumą.

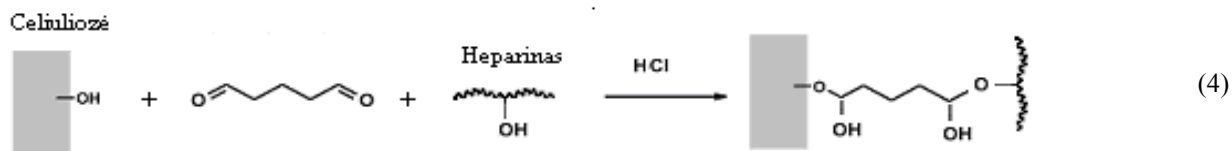
Elektrostatinė sąveika su katijonizuota celiulioze. Nustatyta, kad heparinas sorbuojasi tiek amininto, tiek neamininto strypelio paviršiuje (4 pav.). Neaminintame gelyje vyksta greita fizikinė sorbcija, bet plaunant distiliuotu vandeniu, heparinas lengvai pašalinamas. Tuo tar-



4 pav. Heparino sorbcijos kinetika: *1* – heparino sorbcija amininto strypelio paviršiuje; *2* – heparino sorbcija neamininto strypelio paviršiuje

pu sorbcija amininto strypelio paviršiuje vyksta dėl elektrostatinės sąveikos tarp teigiamą krūvį turinčių amino grupių celiuliozės strypelio paviršiuje ir neigiamai įkrautų heparino grupių. Plaunant vandeniu, heparinas išlieka. Plaunant fiziologiniu 0,9 % NaCl tirpalu, apie pusę sorbuoto heparino pasišalina.

Heparino prijungimas prie celiuliozės glutaro aldehido. Siekiant išvengti heparino desorbcijos, heparinas prie celiuliozės buvo prijungtas glutaro aldehidu (GA). Reakcija vyksta pagal schemą:



Buvo nustatytas prijungto heparino kiekio priklausomumas nuo celiuliozės gelio strypelio

paruošimo sąlygų, reakcijos trukmės ir temperatūros (5 lent.).

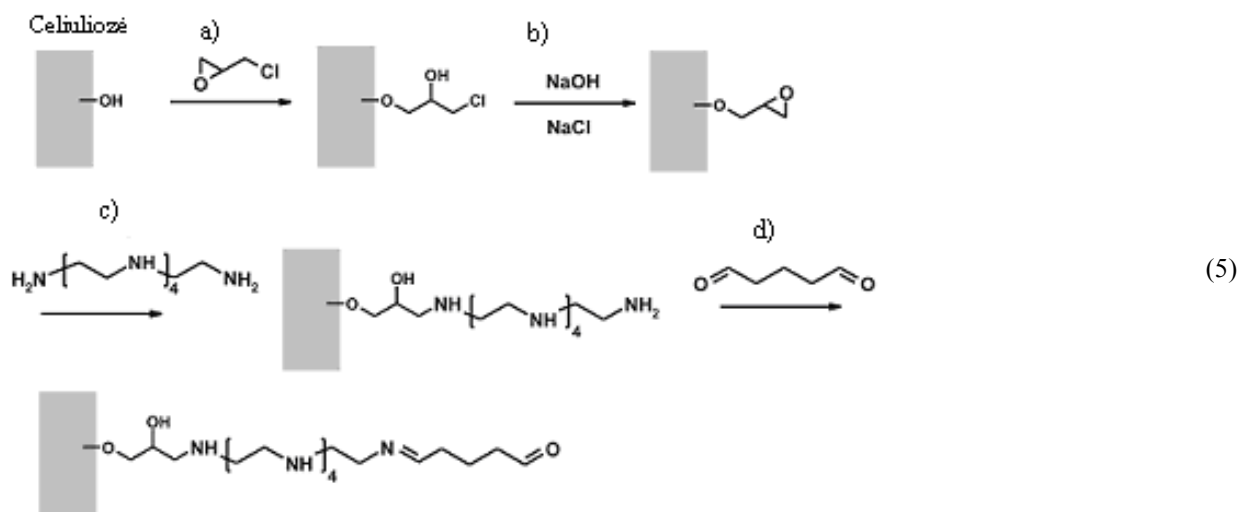
5 lentelė. Prijungto heparino kiekis celiuliozės strypelyje

Celiuliozės strypelis ir jo paruošimo sąlygos	Trukmė, min	Temperatūra, °C	Prijungtas heparinas, µg/g
CGM išdžiovintas ore	30	40	39
	30	50	67
	45	50	71
	45	60	62
	45	70	45
CGLK išdžiovintas ore	45	50	56
	60	50	58

Gauti rezultatai rodo, kad kovalentiniam heparino prijungimui reikšmės turi gelio kietumas, heparinizavimo trukmė bei temperatūra. Nustatyta, kad optimalus prijungto heparino kiekis gaunamas, heparinizuojant minkštą celiuliozės gelį 45 min 50 °C temperatūroje. Reakciją vykdant aukštesnėje (60–70 °C) temperatūroje, heparino prijungiam mažiau.

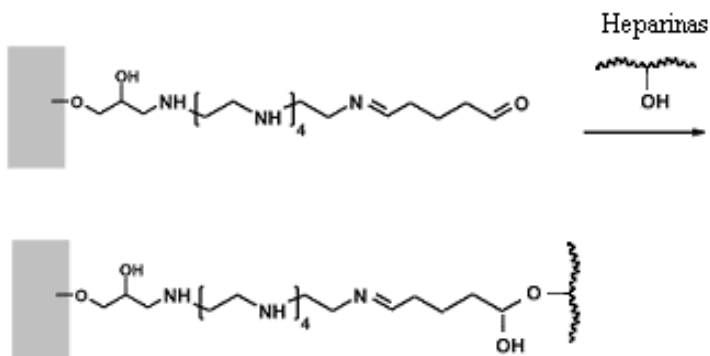
Kovalentinis heparino prijungimas per „petį“. Iš literatūros duomenų [12] žinoma, kad heparinas, prijungtas per lankstų „petį“, suteikiantį jam didesnę judrumą,

pasižymi didesniu antikoaguliaciniu aktyvumu. Todėl bandyta celiuliozės gelį modifikuoti, prijungiant aktyvias aldehido grupes per „petį“. Celiuliozės gelį veikiant pentaetilenheksamino, 1-chlor-2,3-epoksipropano ir natrio šarmo mišiniu (5 schema, a, b, c) įjungiamos pirminės aminogrupės. Reakcijos metu celiuliozės makromolekulės kartu gali būti susiuvamos 1-chlor-2,3-epoksipropanu. Glutaro aldehidui reaguojant su pirminėmis aminogrupėmis, gaunamos aktyvios aldehido grupės, prijungtos per „petį“ (5 schema, d).



Šios reakcijos metu makromolekulės taip pat gali būti sutinklinamos per hidroksi- ar aminogrupes. Reaguojant pirminėms aminogrupėms su glutaro aldehydu,

gaunamos aktyvios aldehido grupės, būtinos heparino prijungimui. Heparino prijungimo reakcija vyksta pagal schemą:



(6)

Naudojant minkštą celiuliozės gelį CGM, prijungto heparino kiekis siekia 14 $\mu\text{g/g}$. Nustatyta, kad kovalentiškai prijungto heparino desorbcija nevyksta, plaunant net 25 % NaCl tirpalu.

KRAUJO KREŠUMO TESTAS. Kambario temperatūroje kraujas sukreša per 4–8 min. Kraujo krešėjimo trukmę gali pailginti koaguliacijai reikalingų krešumo veiksnių trūkumas arba antikoagulantų, pvz., heparino, buvimas. Šiuo atveju kraujo krešėjimo strypelių paviršiuje trukmei pailginti prijungtas heparinas (6 lent.).

6 lentelė. Kraujo krešėjimas ant celiuliozės strypelių

Heparino prijungimo būdas	Bandinys	Heparino kiekis strypelyje, $\mu\text{g/g}$	Kraujo krešėjimo trukmė, min
Elektrostatinė sąveika	Tuščias mėginys	0	5
	Neheparinizuotas strypelis	0	5
	Heparinizuotas strypelis	110	961
Glutaro aldehydu	Heparinizuotas strypelis	39	10
	Heparinizuotas strypelis	71	20
Glutaro aldehydu per „petį“	Heparinizuotas strypelis	14	9

Iš 6 lentelėje pateiktų duomenų matyti, kad kraujo krešumas priklauso nuo heparino kiekio bandinyje. Daugiausia heparino užsilaikė ant amininto strypelio dėl elektrosstatinės sąveikos. Ant tokio strypelio trombai pradėjo formotis tik po 16 h.

Prijungus hepariną kovalentiniais ryšiais, jis savo aktyvumo neprarado, tačiau dėl jo mažos koncentracijos krešėjimo trukmė pailgėjo tik iki 20 min. Priešingai nei heparinizuotas, nemodifikuotas celiuliozės strypelis, patalpintas į kraują, nesustabdė jo krešėjimo.

Galima teigti, kad heparinizuoti strypeliai pasižymi aiškiomis antitrombogeninėmis savybėmis. Didžiausią antitrombogeninį aktyvumą pademonstravo heparinas, prijungtas joniniu ryšiu.

Išvados

Šiame darbe buvo tirtas celiuliozės hidrogelių gavyimas, jų savybės bei galimybė suteikti gelio paviršiui antitrombogenines savybes. Regeneruojant celiuliozę iš celiuliozės diacetato acetono tirpale, gautas celiuliozės gelis, kurio mechaninės savybės priklauso nuo jo formavimo sąlygų.

Ištirtas džiovintų celiuliozės gelio strypelių brankimo priklausomumas nuo jų džiovavimo sąlygų. Mažiausiu brankumu pasižymėjo strypeliai, plauti organiniais tirpikliais ir sutinklininti 1-chlor-2,3-epoksipropenu.

Vykstant reakciją su *N*-chloretil-*N,N*-dietilamino hidrochloridu parodyta galimybė katijonizuoti celiuliozės strypelių paviršių.

Ištirta katijonizuotos celiuliozės sąveika su heparinu. Nustatyta, kad heparinizuotas celiuliozės gelis pasižymi antitrombogeniniu aktyvumu, kuris priklauso nuo prijungto heparino kiekio.

Literatūra

1. Davis M. W., Vacanti J. P. // Biomaterials. 1996. Vol. 17. P. 365–371.
2. Brannon-Peppas L. // Medical Plastics and Biomaterials. 1997. Nov. P. 15–45.
3. Davids S. Polymers: their Properties and Blood Compatibility. London, 1989. Vol. 2. P. 9–13.
4. Praškevičius A., Ivanovienė L., Stasiūnienė N., Burneckienė J., Rodovičius H., Lukoševičius L., Kondratas D. Biochemija. Kaunas, 2003. P. 68–78, 732–742.

5. **Peppas N. A., Khare A. R.** // Advanced Drug Delivery Reviews. 1993. Vol. 11. N 1–2. P. 1–35.
6. Pat. LT2299, Lithuania. 1993.
7. **Anglov T., Petersen I. M., Kristiansen J.** // Accreditation and Quality Assurance. 1999. Vol. 4. P. 504–510.
8. **Aniulyte J., Bryjak J., Liesiene J.** // Proceedings of Estonian Academy of Sciences. 2006. Vol. 55, N 2. P. 61–69.
9. **Byun Y., Jacobs H. A., Sung W. K.** // J. Biomat. Sci. 1995. Vol. 6. P. 1–13.
10. **Seifert B., Groth T.** // J. Biomat. Sci. 1995. Vol. 7. P. 277–287.
11. **Michanetzis G. P. A., Katsala N., Missirlis Y. F.** // Biomaterials. 2003. Vol. 24. N 4. P. 677–688.
12. **Herrmann K., Groth T., Seifert B., Romaniuk P.** // J. Mater. Sci. 1994. Vol. 5. P. 728–731.

O. Petrauskaitė, J. Kazlauskė, J. Liesienė

CELLULOSE GEL FOR BIOMEDICAL APPLICATION

S u m m a r y

Cellulose gel was prepared by the sol-gel method based on cellulose regeneration from its acetylated derivatives. The mechanical characteristics of the gel were found depend on gel formation conditions. Heparinization of the gel surface was performed by three different methods. The gel antithrombogenic properties of the gel were found to depend on the amount of coupled heparin. Blood coagulation on a heparinized surface is slower and takes about 16 hours.

