



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Kraujagyslių regeneravimo konstrukto gamybos technologija

Baigiamasis magistro projektas

Evelina Griciūtė

Projekto autorė

vyr. m. d. dr. Edvinas Krugly

Vadovas

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Kraujagyslių regeneravimo konstrukto gamybos technologija

Baigiamasis magistro projektas

Chemijos inžinerija (6211EX020)

Evelina Griciūte

Projekto autorė

vyr. m. d. dr. Edvinas Krugly

Vadovas

vyr. m. d. dr. Darius Čiužas

Recenzentas

Kaunas, 2021



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Evelina Griciūtė

Kraujagyslių regeneravimo konstrukto gamybos technologija

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama(s) kitų asmenų autorius ar kitų teisių, laikydamasi(s) Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – Universitetas) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei Universiteto akademinės etikos kodekse nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjęs (-usi);
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal Universitete galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta(s) iš Universiteto, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Evelina Griciūtė

Patvirtinta elektroniniu būdu



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Tvirtinu:
Cheminės technologijos fakulteto dekanas
prof. dr. K. Baltakys

Suderinta:
Aplinkosaugos technologijos katedros vedėja
doc. dr. Violeta Kaunelienė

Dekano potvarkis Nr. ST18-F-02-03, 2021-04-15

2021 m. vasario mėn. 25 d.

Baigiamojo magistro projekto užduotis

Projekto tema Kraujagyslių regeneravimo konstrukto gamybos technologija

Darbo tikslas ir uždaviniai

Tyrimo tikslas – sukurti ir cheminiais, fizikiniais, mechaniniais metodais ištirti kraujagyslės regeneracijai skirtą konstrukta ir aprašyti gamybos technologiją. Tikslui pasiekti suformuluoti uždaviniai:

1. parinkti tinkamą polimerą ar jų mišinį ir elektrinio verpimo metodu pagaminti skirtingomis savybėmis pasižyminčius regeneravimo konstruktus;
2. nustatyti ir įvertinti polimerinio tirpalo sudėties įtaką pagamintų konstrukto struktūrai ir terminiam stabilumui;
3. identifikuoti gautų konstrukto cheminę sudėtį;
4. nustatyti ir įvertinti polimerinio tirpalo sudėties įtaką pagamintų konstrukto paviršiaus vilgymui ir mechaninėms savybėms;
5. pateikti rekomendacijas pramoninei konstrukto gamybai ir parengti principinę technologinę schemą.

Reikalavimai ir sąlygos

Turi būti visos privalomos baigiamojo projekto sudėtinės dalys kaip nurodyta dekanu 2021 m. vasario 24 d. potvarkiu Nr. V25-02-03 patvirtintuose „Pirmosios pakopos Cheminė technologija ir inžinerija ir antrosios pakopos Chemijos inžinerija studijų programų baigiamųjų projektų rengimo ir gynimo metodiniuose reikalavimuose“.

Vadovas

vyr. m. d. dr. Edvinas Krugly

2021-02-25

(vadovo pareigos, vardas, pavardė, parašas)

(data)

Užduotį gavau: Evelina Griciūtė
(studento vardas, pavardė)

2021-02-25
(parašas, data)

Griciūtė, Evelina. Kraujagyslių regeneravimo konstrukto gamybos technologija. Magistro baigiamasis projektas / vadovas vyr. m. d. dr. Edvinas Krugly; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): Inžinerijos mokslai, Chemijos inžinerija.

Reikšminiai žodžiai: elektrinis verpimas, širdies ir kraujagyslių audinių inžinerija, regeneracinė medicina, kraujagyslės regeneravimo konstruktas, polikaprolaktonas.

Kaunas, 2021. 77 p.

Santrauka

Širdies ir kraujagyslių ligų keliami pavojai sveikatai yra itin didelė problema visame pasaulyje. Sėkmingas šių ligų gydymas gali būti pasiektas naudojant pažangias inžinerijos technologijas, kurių tikslas yra pagaminti pridėtinę vertę turinčius konstruktus, skatinančius audinių arba organų regeneraciją. Šiam tikslui pasiekti yra naudojama universali elektrinio verpimo technologija. Elektrinio verpimo metu iš polimerinių tirpalų formuojami pluoštiniai konstruktai, galintys atkartoti natūralių kraujagyslių tarpląstelinę matricą. Pastebima, kad pastaruoju metu didelis dėmesys yra skiriamas skirtingų polimerų derinimui, siekiant pagerinti vieno polimerų savybes naudojant kitus polimerus. Todėl ieškoma alternatyvių polimerų mišinių, kurie būtų tinkami kraujagyslių regeneravimo konstrukto gamybai ir pagerintų gautų konstrukto chemines, biologines ir fizines savybes.

Baigiamasis magistro projektas yra skirtas sukurti ir cheminiais, mechaniniais, fizikiniais metodais ištirti kraujagyslių regeneracijai skirtus konstruktus. Tyrimo metu buvo tiriama skirtingų polimerų sumaišymo galimybė ir tokių mišinių pritaikymas elektrinio verpimo procese. Projekto objektas buvo konstruktai, gauti elektrinio verpimo būdu naudojant skirtingų sumaišymo santykių polikaprolaktono (PCL) / želatinos ir PCL / polivinilpirolidono (PVP) tirpalus.

Magistro projekto tyrimo metu analizuota elektrinio verpimo būdu suformuotų konstrukto struktūra ir savybės. Skenuojančiu elektronų mikroskopu nustatyta, kad konstruktus sudarė mikro-nanogijos, kurios buvo išsidėsčiusios įvairiomis kryptimis. PVP arba želatinos priedas polimerų mišinyje teigiamai paveikė konstrukto struktūrą, nes elektrinio verpimo metu suformuoti tankesni pluoštai su vienodomis ir be didesnių praplatėjimų gijomis. Įvertinta, kad PVP ir želatinos priedų koncentracijos didinimas turėjo įtakos gijų ir porų skersmeniui. Nustatyta, kad konstrukto su PVP priedu gijų skersmens mediana svyravo nuo 0,43 μm iki 1,99 μm, želatinos atveju – nuo 0,24 μm iki 1,06 μm. Terminės analizės metu konstruktuose su želatinos priedu masės netekimas stebėtas 100–432 °C temperatūros intervale, su PVP priedu – 353–466 °C temperatūros intervale. FT-IR analizės metu nustatyta, kad konstruktai turėjo PCL, PVP ir želatinai būdingas funkcines grupes. Vilgymo kampo tyrimas parodė, kad PVP ir želatinos priedas polimerų mišinyje turėjo teigiamą įtaką konstrukto paviršiaus savybėms. Nustatyta, kad želatinos priedo koncentracijos didinimas buvo efektyviausias, nes vilgymo kampas sumažėjo nuo 111° iki 23°. Atlikti produktų tempimo bandymai parodė, kad geriausiomis mechaninėmis savybėmis tempiant pasižymėjo konstruktai, suformuoti iš gryno PCL tirpalo, kurių stipris tempiant buvo 3,36 MPa. Pastebėta, kad didinant PVP ir želatinos priedų koncentraciją, konstrukto stipris tempiant atitinkamai sumažėjo 1,4 ir 1,7 kartus. Remiantis gautais rezultatais pateiktos rekomendacijos pramoninei konstrukto gamybai.

Griciūtė, Evelina. Production Technology of Vascular Regeneration Construct. Master's Final Degree Project / supervisor vyr. m. d. dr. Edvinas Krugly; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology.

Study field and area (study field group): Engineering Sciences, Chemical Engineering.

Keywords: electrospinning, cardiovascular tissue engineering, regenerative medicine, vascular regeneration construct, polycaprolactone.

Kaunas, 2021. 77 p.

Summary

Cardiovascular diseases promote health risks that are a major problem worldwide. Successful treatment of these diseases can be achieved through the use of advanced engineering technologies aimed at producing value-added scaffolds that promote tissue or organ regeneration. To achieve this goal, universal electrospinning technology is used. During electrospinning, fibrous scaffolds are formed from polymer solutions that can replicate the extracellular matrix of natural blood vessels. It has been observed that a great deal of attention has recently been paid to the combination of different polymers in order to improve the properties of one polymer using other polymers. Therefore, alternative polymer blends are being sought that are suitable for the production of constructs for vascular regeneration to improve chemical, biological and physical properties of the resulting scaffolds.

The final master's project is designed to create and study constructs for blood vessels regeneration using chemical, mechanical and physical methods. The study investigated the possibility of mixing different polymers and the application of such mixtures in the process of electrospinning. The object of this project was constructs obtained by electrospinning using solutions of polycaprolactone (PCL) / gelatin and PCL / polyvinylpyrrolidone (PVP) with different mixing ratios.

During the research of the master's project the structure and properties of the formed constructs by electrospinning were analyzed. Scanning electron microscopy revealed that scaffolds consisted of randomly oriented micro-nano fibers. The addition of PVP or gelatin in the polymer blend had a positive effect on the structure of the scaffold, as denser fibers mats with uniform fibers were formed during electrospinning. It was estimated that increasing the concentration of PVP and gelatin additives had an effect on the diameter of the fibers and pores. It was found that the median diameter of the fibers of the constructs with PVP additive ranged from 0,43 μm to 1,99 μm , in the case of gelatin – from 0,24 μm to 1,06 μm . During thermal analysis weight loss was observed in the scaffolds with gelatin additive in the temperature range of 100–432 $^{\circ}\text{C}$, with PVP additive in the temperature range of 353–466 $^{\circ}\text{C}$. FT-IR analysis revealed that the constructs had PCL, gelatin and PVP specific functional groups. Water contact angle study showed that the addition of PVP or gelatin in the polymer blend had a positive effect on the surface properties of the constructs. Increasing the gelatin additive concentration was found to be the most effective as the water contact angle decreased from 111 $^{\circ}$ to 23 $^{\circ}$. Tensile tests of the products showed that scaffolds formed from a pure PCL solution with a tensile strength of 3,36 MPa had the best mechanical tensile properties. It was observed that by increasing the concentration of PVP and gelatin additives, the tensile strength of the constructs decreased 1,4 and 1,7 times, respectively. Based on the obtained results, recommendations for the industrial production of constructs were provided.

Turinys

Lentelių sąrašas	9
Paveikslų sąrašas	10
Santrumpų ir terminų sąrašas	13
Įvadas.....	14
1. Literatūros apžvalga	15
1.1. Regeneracinė medicina.....	15
1.1.1. Širdies ir kraujagyslių audinių inžinerija.....	15
1.1.2. Širdies ir audinių inžinerijoje naudojamiems konstruktais keliami reikalavimai	15
1.1.3. Audinių inžinerijoje naudojamų konstruktyvų gamybos būdai.....	16
1.2. Elektrinis verpimas	18
1.3. Elektrinio verpimo tipai.....	19
1.4. Elektrinio verpimo proceso parametrai	21
1.4.1. Tirpalo savybių įtaka konstrukto morfologijai	21
1.4.2. Technologinių proceso parametrų įtaka konstrukto morfologijai	23
1.4.3. Aplinkos sąlygų įtaka konstrukto morfologijai	24
1.5. Polimerų įvairovė elektrinio verpimo procese	25
1.5.1. Sintetiniai polimerai elektrinio verpimo procese	25
1.5.2. Sintetinis polimeras – polikaprolaktonas.....	25
1.5.3. Sintetinis polimeras – polivinilpirolidonas.....	27
1.5.4. Gamtiniai polimerai elektrinio verpimo procese.....	27
1.5.5. Polimerų mišiniai elektrinio verpimo procese.....	28
1.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas	29
2. Tiriamoji dalis.....	30
2.1. Medžiagos ir metodai	30
2.1.1. Polikaprolaktono ir želatinos tirpalų paruošimas	30
2.1.2. Polikaprolaktono / želatinos tirpalų mišinių paruošimas.....	31
2.1.3. Polikaprolaktono ir polivinilpirolidono tirpalų paruošimas	31
2.1.4. Polikaprolaktono / polivinilpirolidono tirpalų mišinių paruošimas.....	31
2.1.5. Neaustinių medžiagų formavimas elektrinio verpimo įrenginiu	32
2.1.6. Polimerinių plėvelių paruošimas	33
2.1.7. Elektrinio verpimo metu suformuotų pluoštinių struktūrų charakterizavimas.....	33
2.1.8. Paviršiaus vilgymo kampo nustatymas	34
2.1.9. Mėginių tyrimas Furjė transformacijos infraraudonojo spektro spektrometru.....	34
2.1.10. Rentgeno spindulių difrakcinė analizė	35
2.1.11. Diferencinė skenuojamoji kalorimetrinė ir termogravimetrinė mėginių analizė	35
2.1.12. Mechaninių savybių tyrimo metodas.....	35
2.2. Rezultatai ir jų aptarimas.....	36
2.2.1. Elektrinio verpimo metu gautų medžiagų struktūros įvertinimas	36
2.2.2. Pluošto gijų ir porų skersmens priklausomybė nuo polikaprolaktono ir polivinilpirolidono polimerų sumaišymo santykio	39
2.2.3. Pluošto gijų ir porų skersmens priklausomybė nuo polikaprolaktono ir želatinos polimerų sumaišymo santykio	41
2.2.4. Pluošto terminės analizės rezultatai.....	43

2.2.5. Vamzdinio konstrukto sienelės storio ir skersmens priklausomybė nuo polimerų mišinio santykio.....	46
2.2.6. Rentgeno spindulių difrakcinės analizės rezultatai	48
2.2.7. Furjė transformacijos infraraudonojo spektro analizės rezultatai	49
2.2.8. Pluošto vilgymo kampo analizės rezultatai	53
2.2.9. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių mechaninių savybių rezultatai.....	58
3. Rekomendacijos.....	61
4. Darbuotojų sauga ir sveikata	64
4.1. Profesinės rizikos veiksniai	64
4.2. Prevencinės priemonės apsaugai nuo profesinės rizikos.....	64
4.3. Tiriamajame darbe naudotų medžiagų pavojingumas.....	65
4.3.1. Ledinė acto rūgštis.....	65
Išvados	67
Mokslinė konferencija.....	68
Literatūros sąrašas	69

Lentelių sąrašas

1.1 lentelė. Audinių inžinerijoje naudojamų konstruktyvų gamybos būdų privalumai ir trūkumai [23, 24, 25, 26, 27].....	17
1.2 lentelė. Polimerinio tirpalo savybių įtaka pluošto morfologijai [32, 33].....	21
1.3 lentelė. Technologinių proceso parametrų įtaka pluošto morfologijai [32, 33].....	23
1.4 lentelė. Aplinkos sąlygų įtaka pluošto morfologijai [32, 33].....	24
2.1 lentelė. Tyrimams naudotos medžiagos, cheminės formulės, medžiagų CAS registracijos numeris ir gamintojas / pardavėjas	30
2.2 lentelė. Polikaprolaktono ir želatinos sumaišymo santykiai mėginiuose.....	31
2.3 lentelė. Polikaprolaktono ir polivinilpirolidono sumaišymo santykiai mėginiuose.....	32
2.4 lentelė. Elektrinio verpimo sąlygos.....	32
4.1 lentelė. Žaliavų kiekiai, kurie reikalingi vamzdinių konstruktyvų, sudarytų iš PCL ir PCL / želatinos, gamybai	62
4.2 lentelė. Žaliavų kiekiai, kurie reikalingi vamzdinių konstruktyvų, sudarytų iš PCL ir PCL / PVP, gamybai	62
4.1 lentelė. Tiriamajame darbe naudotų medžiagų pavojingumas pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008 [113]	65
4.2 lentelė. Ledinės acto rūgšties klasifikacija pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008 [113].....	65

Paveikslų sąrašas

1.1 pav. Polimero lašelio deformacijos: 1 – nėra įtampos, todėl nėra lašelio deformacijos; 2 – krūviai kaupiasi aplink lašelį, kai yra naudojama žema įtampa; 3 – Kuloninis atstūmimas įveikia paviršiaus įtempimą, o lašelis pradeda deformuotis į Taylor'o kūgį; 4 – esant aukštai įtampai iš Taylor'o kūgio išspaudžiama pluošto srovelė [30].....	18
1.2 pav. Principinės vertikalaus, horizontalaus ir atvirkštinio elektrinio verpimo schemas [29]	19
1.3 pav. Koaksialinio elektrinio verpimo schema bei Taylor'o kūgio pokytis elektrinio verpimo proceso metu [29]	20
1.4 pav. Tirpalo klampos priklausomybė nuo polimero koncentracijos. 1 – praskiestas, 2 – pusiau praskiestas I, 3 – pusiau praskiestas II, 4 – koncentruotas režimas [34]	22
1.5 pav. Ryšys tarp elektrinio verpimo metu naudojamos įtampos ir atstumo, kuris yra paliktas tarp adatos ir kolektoriaus, gijų formavimo procese [36].....	24
2.1 pav. Elektrinio verpimo įrenginys.....	32
2.2 pav. Elektrinio verpimo produktai	33
2.3 pav. Vilgymo kampo matavimo metodas [76, 77].....	34
2.4 pav. Vamzdinių konstrukčių ir jų skerspjūvio nuotraukos. A – mėginys P1, B – mėginys P2, C – mėginys P3, D – mėginys P4, E – mėginys P5, F – mėginys Z1, G – mėginys Z2, H – mėginys Z3, I – mėginys Z4, J – mėginys Z5, skalė: 1 DIV = 0,1 mm.....	36
2.5. pav. Medžiagų, gautų iš PCL ir PCL / PVP, SEM nuotraukos. A, B, C – elektrinio verpimo metu gautas pluoštas, mėginys P1; D – petri lėkštelėje gauta polimerinė plėvelė, mėginys P1-P; E, F, G – mėginys P2; H – mėginys P2-P; I, J, K – mėginys P3; L – mėginys – P3-P; M, N, O – mėginys P4; P – mėginys P4-P; R, S, T – mėginys P5; U – mėginys P5-P. Elektrinio verpimo sąlygos: $T = 21 \pm 2$ °C, $\varphi = 45 \pm 5$ %, $U = 20$ kV, $l = 12$ cm, tirpalo debitas – 1,2 ml/h.....	37
2.6 pav. Medžiagų, gautų iš PCL ir PCL / želatinos SEM nuotraukos. A, B, C – elektrinio verpimo metu gautas pluoštas, mėginys Z1; D – petri lėkštelėje gauta polimerinė plėvelė, mėginys Z1-P; E, F, G – mėginys Z2; H – mėginys Z2-P; I, J, K – mėginys Z3; L – mėginys – Z3-P; M; N, O – mėginys Z4; P – mėginys Z4- P; R, S, T – mėginys Z5; U – mėginys Z5-P; Elektrinio verpimo sąlygos: $T = 25 \pm 2$ °C, $\varphi = 55 \pm 5$ %, $U = 30$ kV, $l = 17$ cm, tirpalo debitas – 1,7 ml/h	38
2.7 pav. Pluošto gijų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / PVP polimerų mišinys	39
2.8 pav. Pluošto porų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / PVP polimerų mišinys	40
2.9 pav. Pluošto gijų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / želatinos polimerų mišinys	41
2.10 pav. Pluošto porų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / želatinos polimerų mišinys	42
2.11 pav. PCL ir PCL / želatinos pluoštų, gautų elektrinio verpimo metu, TGA kreivės	43
2.12 pav. PCL ir PCL / PVP pluoštų, gautų elektrinio verpimo metu, TGA kreivės	44
2.13 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių, sudarytų iš PCL ir PCL / želatinos, DSK kreivės	45
2.14 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių, sudarytų iš PCL ir PCL / PVP, DSK kreivės.....	45

2.15 pav. Vamzdinio konstrukto sienelės storio priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / PVP polimerų mišiniai	46
2.16 pav. Vamzdinio konstrukto skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / PVP polimerų mišiniai	46
2.17 pav. Vamzdinio konstrukto sienelės storio priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / želatinos polimerų mišiniai	47
2.18 pav. Vamzdinio konstrukto skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / želatinos polimerų mišiniai	47
2.19 pav. Elektrinio verpimo būdu suformuotų konstrukčių rentgeno spindulių difraktograma; a – pluoštinių produktų, kurie gauti iš PCL tirpalo ir PCL / PVP polimerų tirpalo mišinio, difraktogramos kreivės; b – pluoštinių produktų, kurie gauti iš PCL tirpalo ir PCL / želatinos polimerų tirpalo mišinio, difraktogramos kreivės	48
2.20 pav. Z1, Z2, Z3, Z4 ir Z5 mėginių, gautų elektrinio verpimo metu, FT-IR spektrai	49
2.21 pav. Z1-P, Z2-P, Z3-P, Z4-P ir Z5-P mėginių, gautų liejant polimerų tirpalus <i>petri</i> lėkštelėse, FT-IR spektrai	50
2.22 pav. Z1, Z2, Z3, Z4 ir Z5 mėginių FT-IR spektro fragmentai; a) spektro fragmentas intervale 4000–3000 cm ⁻¹ ; b) spektro fragmentas intervale 3000–2800 cm ⁻¹ ; c) spektro fragmentas intervale 1800–800 cm ⁻¹	50
2.23 pav. P1, P2, P3, P4 ir P5 mėginių, gautų elektrinio verpimo metu, FT-IR spektrai	51
2.24 pav. P1-P, P2-P, P3-P, P4-P ir P5-P mėginių, gautų liejant polimero tirpalus <i>petri</i> lėkštelėse, FT-IR spektrai	52
2.25 pav. P1, P2, P3, P4 ir P5 mėginių FT-IR spektro fragmentai; a) spektro fragmentas intervale 4000–3200 cm ⁻¹ ; b) spektro fragmentas intervale 3000–2800 cm ⁻¹ ; c) spektro fragmentas intervale 1800–800 cm ⁻¹	53
2.26 pav. Vilgymo kampo matavimo metodas; distiliuoto lašo sąveika su skirtingais mėginiais	54
2.27 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių vilgymo kampo priklausomybė nuo PVP priedo koncentracijos polimerų mišinyje.....	55
2.28 pav. Liejimo metu gautų plėvelių vilgymo kampo priklausomybė nuo PVP priedo koncentracijos polimerų mišinyje	55
2.29 pav. Vilgymo kampo matavimo metodas; distiliuoto lašo sąveika su skirtingais mėginiais	56
2.30 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių vilgymo kampo priklausomybė nuo želatinos priedo koncentracijos polimerų mišinyje	57
2.31 pav. Liejimo metu gautų plėvelių vilgymo kampo priklausomybė nuo želatinos priedo koncentracijos polimerų mišinyje.....	57
2.32 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių su PVP priedu tempimo metu gauti rezultatai	58
2.33 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių su želatinos priedu tempimo metu gauti rezultatai	59
3.1 pav. Principinė technologinė gamybos schema: 1 – žaliavų laikymo talpyklos; 2 – dozavimo sistema; 3 – svėrimo bunkeris; 4 – aušinimo sistema; 5 – aukščio matavimo sistema; 6 – variklis su maišymo apskų reguliatoriumi; 7 – termopora maišomo skysčio temperatūrai matuoti; 8 – nerūdijančio plieno maišikliai; 9 – elektrinio verpimo įrenginys; 10 – švirkštas su polimero tirpalu; 11 – švirkštinis siurblys; 12 – kolektoriaus sukimosi greičio, temperatūros ir santykinės drėgmės valdymas; 13 – aukštos įtampos maitinimo šaltinis; 14 – adata; 15 – cilindro formos surinkimo kolektorius; 16 – vakuuminė džiovyklė; 17 – vakuuminis siurblys; 18 – kondensatorius; 19 – siurblys;	

20 – termopora; 21 – vakuumetras, matavimo ribos -0,1–0 MPa; 22 – karšto vandens talpykla; 23 – džiovinimo kamera iš nerūdijančio plieno; 24 – lentynos	61
4.1 pav. Pavojaus piktogramos pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008; a) simbolis – liepsna, GHS02; b) simbolis – korozija, GHS05 [113].....	66

Santrumpų ir terminų sąrašas

Santrumpos:

DSK – diferencinė skenuojanti kalorimetrija;

FT-IR – Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija;

PCL – polikaprolaktonas;

PGS – poli(glicerolio sebacatas);

PLA – poli(pieno rūgštis);

PLGA – poli(pieno-ko-glikolidas);

PVP – polivinilpirolidonas;

RSD – rentgeno spindulių difrakcija;

SEM – skenuojantis elektronų mikroskopas;

TA – terminė analizė;

TGA – termogravimetrinė analizė;

v/v (%) – skysto tirpinio procentinė tūrio dalis;

Ivadas

Senėjanti visuomenė, nuolatinis stresas, rūkymas, nesaikingas alkoholio vartojimas, fizinis pasyvumas, nesubalansuota mityba ir genetika – tai tik keli veiksniai, turintys įtakos žmonių sveikatai ir prisidedantys prie širdies ir kraujagyslių ligų vystymosi, kurios yra pagrindinė mirties priežastis pasaulyje [1, 2]. Dėl aukštų mirtingumo rodiklių ypač didelis dėmesys skiriamas šių ligų gydymui, kurio metu gali prireikti atlikti chirurginę intervenciją pažeistų kraujagyslių ar organų persodinimui [3]. Tačiau problemos, susijusios su tinkamo donoro trūkumu, trombozės ar persodintų kraujagyslių atmetimo rizikos, skatina mokslininkus ieškoti naujų būdų kaip sukurti kraujagyslių pakaitalus. Todėl širdies ir kraujagyslių audinių inžinerija buvo pasiūlyta kaip mažiau rizikingas metodas pažeistoms kraujagyslėms pakeisti ir regeneruoti [4].

Širdies ir kraujagyslių audinių inžinerijoje didelis dėmesys skiriamas vamzdinių konstrukčių, primenančių kraujagyslę ir galinčių imituoti natūralią tarpląstelinę matricą, projektavimui ir gamybos proceso optimizavimui. Elektrinis verpimas yra alternatyvi ir perspektyvi technologija kraujagyslių regeneravimui skirtų konstrukčių gamyboje. Gamybos metu konstruktai turi būti suprojektuoti taip, kad skatintų ląstelių sukibimą, dauginimąsi ir palengvintų audinių atsinaujinimą. Tačiau tinkamos polimerinės medžiagos parinkimas ir konstrukto, kuris skatintų kraujagyslių regeneracijos procesą, kūrimas vis dar didelis iššūkis [5, 6]. Natūralios kraujagyslės yra įvairaus dydžio ir pasižymi skirtingomis savybėmis, todėl pagaminti tinkamą konstrukta iš vieno polimero, kuris pasižymėtų geromis biologinėmis, cheminėmis ir fizinėmis savybėmis yra sudėtinga [7]. Siekiant pašalinti vienu polimeru trūkumus ir išnaudoti kitų polimerų pranašumus, daug dėmesio yra skiriama įvairių polimerų derinimui [8]. Projektuojant konstruktus taip pat turi būti atsižvelgta ne tik į naudojamų polimerų ar jų mišinių savybes, bet ir į proceso technologinius ir aplinkos parametrus, kurių optimizavimas turės įtakos gauto konstrukto struktūrai [9]. Todėl audinių inžinerijos srityje yra svarbus elektrinio verpimo proceso tobulinimas, tinkamų medžiagų parinkimas ir parametrų optimizavimas, nes šie veiksniai turės įtakos suformuoto vamzdinio konstrukto savybėms, sėkmingam konstrukto panaudojimui klinikiniuose tyrimuose ir pažeistų kraujagyslių gydyme [10, 11].

Tyrimo tikslas – sukurti ir cheminiais, fizikiniais, mechaniniais metodais iširti kraujagyslės regeneracijai skirtą konstrukta ir aprašyti gamybos technologiją.

Tikslui pasiekti suformuluoti uždaviniai:

1. parinkti tinkamą polimerą ar jų mišinį ir elektrinio verpimo metodu pagaminti skirtingomis savybėmis pasižyminčius regeneravimo konstruktus;
2. nustatyti ir įvertinti polimerinio tirpalo sudėties įtaką pagamintų konstrukčių struktūrai ir terminiam stabilumui;
3. identifikuoti gautų konstrukčių cheminę sudėtį;
4. nustatyti ir įvertinti polimerinio tirpalo sudėties įtaką pagamintų konstrukčių paviršiaus vilgymui ir mechaninėms savybėms;
5. pateikti rekomendacijas pramoninei konstrukčių gamybai ir parengti principinę technologinę schemą.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Regeneracinė medicina

Senėjančios ir sergančios visuomenės sveikatos priežiūros gerinimas – pasaulinis iššūkis [12]. Pacientai, kenčiantys nuo įvairių ligų, traumų ar įgimtų anomalijų, turi pasikliauti chirurgine intervencija, kad pažeisti organai ar audiniai galėtų atgauti savo funkcijas. Tačiau atliekant chirurginę intervenciją, funkcijos grąžinimas yra ribotas, pacientus dažnai vargina po chirurginės imuninės reakcijos, be to, sudėtinga rasti tinkamus donorus, todėl tūkstančiai pacientų yra organų laukiančiųjų sąrašuose. Siekiant išspręsti šias problemas, regeneracinė medicina pasirodė kaip tarpdisciplininė tyrimų sritis, taikanti inžinerijos ir gyvybės mokslų principus regeneracijai skatinti ir paciento būklei gerinti [13].

Regeneracinės medicinos tikslas – atstatyti sutrikusios funkcijos audinius ar organus, pažeistus amžiaus, ligų ar traumų, naudojant inžinerinius konstruktus ir regeneracinius procesus. Šiuo metu sparčiai besivystančios regeneracinės medicinos srities pažanga ypač siejama su širdies ir kraujagyslių audinių inžinerija [14, 15].

1.1.1. Širdies ir kraujagyslių audinių inžinerija

Visame pasaulyje širdies ir kraujagyslių ligos yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis [16]. Kasmet tūkstančiai žmonių miršta dėl miokardo infarkto, širdies nepakankamumo, insulto, kraujagyslių ligų. Pacientai, sergantys širdies ir kraujagyslių ligomis, yra gydomi chirurginiais metodais, atliekant šuntavimo operacijas arba taikant kraujagyslių transplantaciją. Tačiau dėl donorų trūkumo, trombozės, infekcijos ar transplantuotų kraujagyslių atmetimo rizikos, dirbtinių kraujagyslių poreikis yra jaučiamas labiau nei bet kada. Šiuo atveju kraujagyslių rekonstrukcijai gali būti naudojama audinių inžinerijos technologija [17].

Audinių inžinerija yra alternatyvus gydymo būdas, taikantis biologijos, chemijos ir inžinerijos mokslų principus kuriant pažeistų audinių ar organų funkcinius konstruktus, pagamintus pagal reikiamus audinių ir organų ypatumus, siekiant pakeisti pažeistus audinius [17].

Vienas iš pagrindinių audinių inžinerijos iššūkių yra suprojektuoti ir pagaminti tinkamus konstruktus, kurie atkartotų tikslią natūralią tarpląstelinę matricą, būtų saugūs ir lengvai prieinami pacientams, turintiems pažeistus organus ar audinius. Norint pasiekti pageidaujamą audinio ar organo, kurį reikia pakeisti, funkcionalumą, konstruktus reikia kruopščiai sukonstruoti, parenkant tinkamą konstrukto gamybos būdą, optimalias sąlygas ir parametrus, kad iš vietinių ląstelių ir organų sistemų atsirastų specifinis atsakas [18].

1.1.2. Širdies ir audinių inžinerijoje naudojamiems konstrukto keliami reikalavimai

Kuriant perspektyvius konstruktus regeneracinės širdies ir kraujagyslių sistemoms, turi būti atsižvelgta į konstrukto biologinį suderinamumą, poringumą, porų dydį, paviršiaus savybes, biologinį skaidumą bei mechanines savybes [19].

Biologinis suderinamumas yra vienas iš pagrindinių kraujagyslių konstrukto vertinimo kriterijų. Jeigu naudojamas konstruktas nepasižymės biologiniu suderinamumu, po transplantacijos bus skatinama imuninė reakcija, pasireiškęs uždegimas, kas lems ląstelių mirtį. Todėl konstrukto formavimo metu

svarbu naudoti medžiagas, kurios nebūtų toksiškos, nes bus užtikrinamas biologinis suderinamumas ir gauti konstruktai galės sąveikauti su audiniais nesukeldami žalingo imuninio atsako [19].

Kuriami kraujagyslių konstruktai turi būti porėti su tarpusavyje sujungtomis ertmėmis – poromis. Didelis šių konstrukto paviršiaus ir tūrio santykis turi įtakos ląstelių sukibimui, augimui bei vienodam pasiskirstymui. Taip pat poringumas turi įtakos skirstant dujas, maistines medžiagas bei šalinant atliekas, todėl norint gauti tinkamą kraujagyslių struktūrą reikia optimizuoti konstrukto poringumą [19].

Porų dydis taip pat turi didelę įtaką regeneracijos procesui. Konstruktai su mažesniu porų dydžiu gali paveikti ląstelių apkrovą ir blokuoti ląstelių įsiskverbimo kelią. Ląstelių nebuvimas sumažina bendrą ląstelių tankį, kas turi įtakos tarpląstelinės matricos gamybai ir kraujagyslių įsiskverbimui į konstrukto [19].

Kraujagyslių konstrukto paviršiaus topografinės ir cheminės savybės turi įtakos ląstelių prijungimui bei jų dauginimuisi. Paviršiaus cheminės savybės lemia ląstelių sukibimą su sintetiniais paviršiais, o topografinės savybės turi įtakos ląstelių diferenciacijos greičiui [19].

Konstrukto projektavimo metu taip pat labai svarbu atkreipti dėmesį į biologinį skaidumą. Norint sudaryti reikiamas natūralaus audinio augimo sąlygas, konstruktai atsinaujinant audiniams turi būti suardomi. Kiekvieno konstrukto greitis turi atitikti audinio augimo greitį. Taip pat svarbu atkreipti dėmesį į konstrukto šalutinius atliekų produktus. Didelė šalutinių produktų koncentracija turės įtakos regeneracijos procesui, nes konstrukto skaidymas bus žalingas ir toksiškas [19].

Idealus audinių inžinerijoje naudojamas konstruktas turėtų užtikrinti pakankamą mechaninį stiprumą ir standumą, kad išlaikytų pažeisto audinio ar organo mechaninę funkciją ir turėtų gebėti biologiškai funkcionuoti implanto vietoje. Mechaninis stabilumas priklauso nuo naudojamos medžiagos, konstrukto struktūros bei ląstelių ir medžiagų sąveikos [19, 20].

1.1.3. Audinių inžinerijoje naudojamų konstrukto gamybos būdai

Audinių inžinerijoje naudojami konstruktai, turintys porėtą struktūrą, kad būtų pasiektas didelis paviršiaus ploto ir tūrio santykis, leidžiantis ląstelėms palaikyti tarpusavio sąveiką [21].

Konstruktai gaminami įvairiais metodais, kurie gali būti skirstomi į:

- fizinius,
- tekstilės,
- sparčių prototipų kūrimo metodus.

Fiziniams metodams galima priskirti fazių atskyrimą, džiovinimą šaldant (liofilizacija), tirpiklių liejimą. Tradiciniams metodams priskiriamas sausas, šlapias arba lydinio verpimas, audimas ir mezgimas. Spartieji prototipų sudarymo metodai apima tokias technologijas kaip trimatį spausdinimą, stereolitografiją, selektyvųjį kietinimą lazeriu, lydžios masės formavimą ir elektrinį verpimą [22].

Keletas konstrukto gamybos būdų bei jų privalumai ir trūkumai pateikti 1.1 lentelėje.

1.1 lentelė. Audinių inžinerijoje naudojamų konstrukčių gamybos būdų privalumai ir trūkumai [23, 24, 25, 26, 27]

Gamybos būdas	Privalumai	Trūkumai
Džiovinimas šaltyje (liofilizacija)	Naudojamas įvairiems tikslams; porų dydis kontroliuojamas keičiant šaldymo temperatūrą	Proceso metu sunaudojama daug energijos; nereguliaraus dydžio poros (paprastai nuo 15 iki 35 μm)
Fazių atskyrimas	Paprastas metodas; gaunamas termoplastinis kristalinio polimero konstruktas; esant žemai temperatūrai galima panaudoti biologiškai aktyvias molekules; didelis pluošto poringumas; kontroliuojama struktūra ir dydis, keičiant paruošimo sąlygas	Tinkamas tik termoplastikams; mažos apimties gamyba; galimos tirpiklio liekanos
Elektrinis verpimas	Esminė pluoštinių konstrukčių, skirtų naudoti audinių inžinerijoje, formavimo technika; universali pluošto kompozicija; pagerintos mechaninės savybės; sąlyginai pigus ir paprastas procesas; galimybė didinti gamybos tempą; didelis paviršiaus ploto ir tūrio santykis; galimybė reguliuoti gijų skersmenį ir orientaciją, keičiant proceso parametrus; signalinių molekulių įterpimo lengvumas	Panaudoti tirpikliai gali būti toksiški; procesas priklauso nuo daugelio kintamųjų
Savitarkos principas	Lengva gauti mažo skersmens nanogijas	Didelė biomedžiagų sintezės kaina riboja jų taikymą
Stereolitografija	Leidžia įveikti iššūkius, susijusius su gamybos metodų švaistymu; didelė skiriamoji geba; porų sujungimo vienodumas; pakankamai lengva pašalinti pagalbines medžiagas	Turi ribojimų fotopolimerizacijos procese; norint pagerinti monomerų konversiją, reikalingas didelis kiekis monomerų ir apdorojimas po polimerizacijos
Selektyvus kietinimas lazeriu	Reguliuojant proceso parametrus, galima kontroliuoti pagamintų konstrukčių struktūras; naudojama norint gauti pageidaujamas konstrukčių savybes; didesnis medžiagų pasirinkimas	Naudojama aukšta darbinė temperatūra
Lydžios masės formavimas	Naudingas konstrukčių projektavimui pagal skirtingus konstrukčių gamybos principus; konstrukčių su kontroliuojamomis mechaninėmis savybėmis modeliavimo universalumas	Apribojimai naudojant biologiškai skaidžius polimerus
Trimatis spausdinimas (3DP)	Tikslus konstrukčių struktūros valdymas; gauti konstruktai primena natūralią audinio struktūrą; galimybė naudoti įvairias medžiagas	Ribotas audinio, kurį siekiama pakeisti, ekstraląstelinės matricos savybių imitavimas
Trimatis biospausdinimas	Mažos išlaidos; didelis spausdinimo greitis, kuris palaiko aukštą ląstelių gyvybingumą; didesnis tikslumas; individualizuota medicina, naudojant techninę ląstelių augimo formą	Trūkumai priklauso nuo naudojamų ląstelių

Pastaraisiais metais perspektyvi elektrinio verpimo technika sulaukė vis daugiau dėmesio biomedicinoje dėl sparčios konstrukčių gamybos, galimybės reguliuoti pluoštinių konstrukčių mechanines savybes, gijų dydį, orientaciją bei dėl galimybės naudoti įvairius polimerus [22, 24].

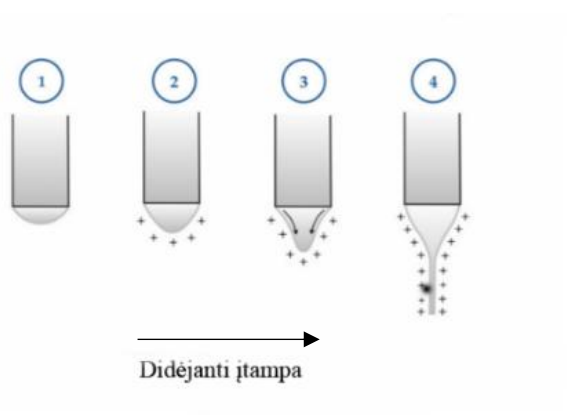
Elektrinio verpimo būdu gauti konstruktai naudojami audinių inžinerijoje, nes imituoja tarpląstelinę matricą ir suteikia erdvinę mikroaplinką, kurioje ląstelės gali įgyti reikiamą formą, pasiskirstyti ir augti. Taip pat skirtingi konstrukčių substratai, turintys tinkamas fizikines ir chemines savybes, skatina ląstelių biologinį aktyvumą ir diferenciaciją, kas turi įtakos pažeisto audinio atstatomajam poveikiui. Dėl šių privalumų ir didėjančio dirbtinių kraujagyslių poreikio, širdies ir kraujagyslių inžinerijoje didelis dėmesys yra skiriamas kraujagyslių regeneravimo konstrukčių gamybai elektrinio verpimo būdu [19, 22, 24].

1.2. Elektrinis verpimas

Per pastarąjį dešimtmetį buvo sukurta keletas novatoriškų audinių inžinerijos metodų, tačiau elektrinis verpimas ir toliau naudojamas dažniausiai. Universalumas, lankstumas ir galimybė naudoti įvairius polimerų derinius yra vieni iš pagrindinių elektrinio verpimo privalumų [29].

Elektrinis verpimas – procesas, kurio metu veikiant elektrostatinėms jėgoms yra suformuojami pluoštai iš gijų, kurių skersmens pasiskirstymas yra nuo nanometrų iki mikrometrų. Elementarus elektrinis verpimo įrenginys yra sudarytas iš aukštos įtampos šaltinio, siurblio, pipetės (švirkšto arba purkštuko) su polimero tirpalu ir įžeminto kolektoriaus (surinkimo plokštės), kuris skirtas pluoštui surinkti [29]. Elektrinio verpimo procesas susideda iš trijų pagrindinių etapų: polimerinio tirpalo lašelio susidarymo, Taylor'o kūgio formavimosi ir įelektrintos polimero tirpalo srovelės susiformavimo bei nanopluosto susidarymo. Reakcijos inicijavimo procesas prasideda susiformavus Taylor'o kūgiui, kai elektrinis laukas viršija kritinę įtampos vertę. Kritinė įtampos vertė yra pagrįsta polimero tirpalo paviršiaus įtempimu ir jo srautu [29].

Polimeras visiškai ištirpinamas tirpiklyje prieš elektrinio verpimo procesą. Tada gautas polimero tirpalas įleidžiamas į švirkšto vamzdelį, kad būtų galima atlikti elektrinį verpimą. Elektrinio verpimo metu yra naudojamas maitinimo šaltinis ir elektrodai, todėl tarp adatos ir kolektoriaus sudaromas aukštos įtampos elektrinis laukas. Palaipsniui stumiant polimerinį tirpalą adatos gale yra suformuojamas pusrutulio formos lašelis [29].



1.1 pav. Polimero lašelio deformacijos: 1 – nėra įtampos, todėl nėra lašelio deformacijos; 2 – krūviai kaupiasi aplink lašelį, kai yra naudojama žema įtampa; 3 – Kuloninis atstūmimas įveikia paviršiaus įtempimą, o lašelis pradeda deformuotis į Taylor'o kūgį; 4 – esant aukštai įtampai iš Taylor'o kūgio išspaudžiama pluošto srovelė [30]

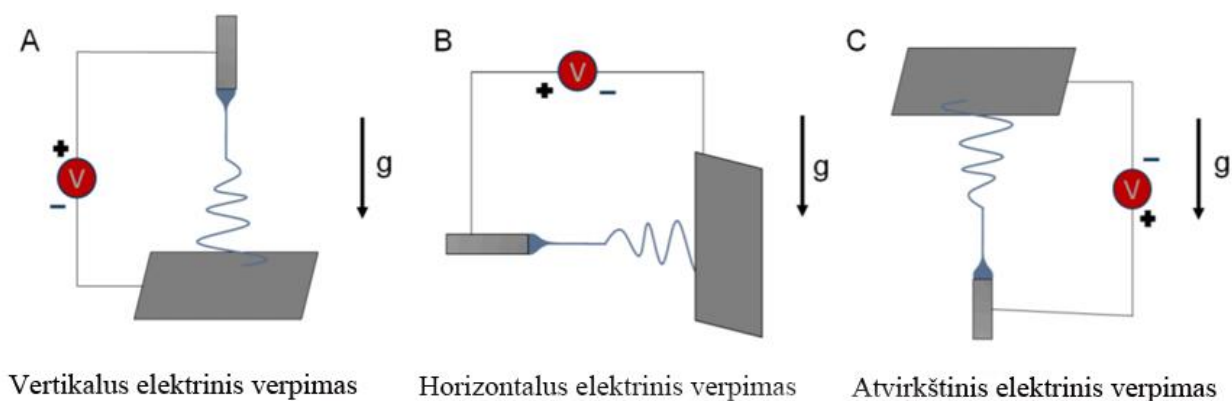
Polimero lašelis patiria keturias deformacijas, kai yra naudojama aukšta įtampa ir baigiasi pluošto srovės susidarymu (žr. 1.1 pav.). Esant įtampai, polimero tirpale yra indukuojami elektros krūviai, todėl aplink polimero lašą kaupiasi įkrauti jonai. Didinant įtampą, atsiranda Kulono stūmos jėgos, kurios atstumia jonus, siekiant įveikti paviršiaus įtempimą. Tuomet polimero lašas pailgėja, deformuojasi, sudarydamas kūginę formą, kuri žinoma kaip Taylor'o kūgis. Polimero srovelė pradeda formuotis iš Taylor'o kūgio smaigaliu, kai yra įveikiamas polimero lašelio paviršiaus įtempimas, nes susidariusi elektrostatinė jėga yra didesnė už polimero tirpalo paviršiaus įtempį. Formuojama pluošto srovelė skyla į gijas, kurios gali būti nanometrų arba mikrometrų intervale, priklausomai nuo proceso parametrų [30].

Tirpiklio garavimas priklauso nuo atstumo tarp antgalio ir kolektoriaus, tirpalo garų slėgio ir vidinės kameros temperatūros. Tirpiklis garuoja tuo metu, kai srovelė juda link įžeminto kolektoriaus, todėl susidaro sausas ir tankus pluoštinis tinklas. Todėl norint gauti geros kokybės pluoštus, sudarytus iš tolygių gijų, svarbios stabilios aplinkos ir technologinių procesų sąlygos [30].

1.3. Elektrinio verpimo tipai

Elektrinio verpimo būdu galima gauti specifinius, tam tikro dydžio ar formos konstruktus, keičiant kolektorių ant kurio renkami pluoštai. Pavyzdžiui, naudojant besisukantį kolektorių, sudarytą iš įžeminto cilindro, valdomo išoriniu varikliu, ir keičiant kolektoriaus sukimosi greitį, galima keisti gaunamo pluošto gijų morfologiją [29, 30].

Elektrinis verpimas gali būti skirstomas pagal švirkšto ir kolektoriaus geometrinę padėtį. Dažnai atliekamas vertikalus elektrinis verpimas, kai polimerinio tirpalo lašą veikia gravitacija. Tačiau galimos ir kitos verpimo alternatyvos, tokios kaip horizontalus ar atvirkštinis elektrinis verpimas [29, 30]. Principinės vertikalus, horizontalus ir atvirkštinio elektrinio verpimo schemas pateiktos 1.2 paveiksle.

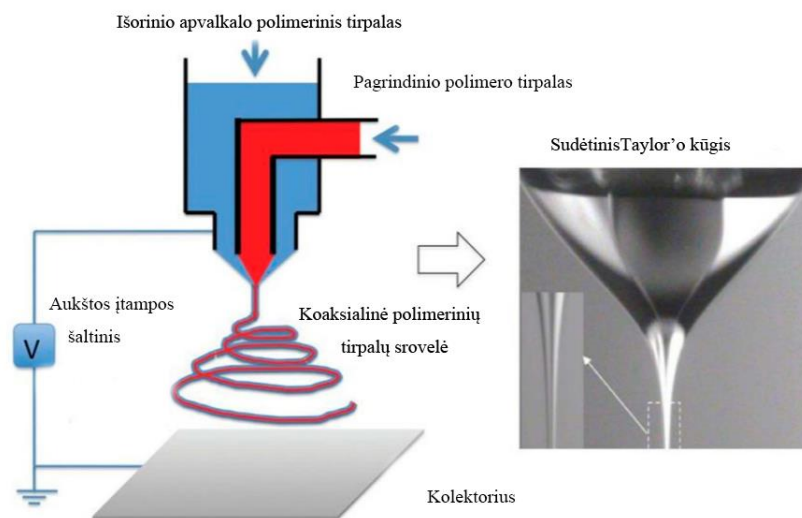


1.2 pav. Principinės vertikalus, horizontalus ir atvirkštinio elektrinio verpimo schemas [29]

Vertikalus elektrinio verpimo metu švirkšto padėtis yra lygiagrečiai kolektoriaus viršuje. Proceso metu polimerinio tirpalo srovelę veikia gravitacinės jėgos (g), kurios turi įtakos tirpalo srovės pailgėjimo greičiui [29, 30]. Horizontalus elektrinio verpimo įrenginyje švirkštas ir kolektorius yra išdėstyti išilgai tos pačios ašies, lygiagrečiai su žeme. Gravitacinės jėgos veikia lašelį žemyn, todėl reikalingas didesnis elektrinis laukas, norint įveikti polimero tirpalo paviršiaus įtempimą ir gravitacines jėgas [29, 30].

Atvirkštinis elektrinis verpimas yra vertikalaus elektrinio verpimo metodo atvirkštinis variantas. Šiuo atveju švirkšto padėtis yra statmena žemei ir švirkštas yra po kolektoriumi, kurio padėtis yra lygiagreti žemės atžvilgiu. Švirkštas ir kolektorius yra vienoje vertikaloje ašyje. Polimero tirpalo lašelis yra veikiamas didžiausia gravitacine jėga ir veikia prieš jį. Todėl, norint inicijuoti Taylor'o kūgio susidarymą, reikalingas didesnis elektrinis laukas, lyginant su vertikaliu ar horizontaliu elektrinio verpimo procesu [29, 30].

Galimos elektrinio verpimo modifikacijos. Pavyzdžiui, koaksialinio elektrinio verpimo metu gaunami nanopluoštai iš koaksialinių gijų. Principinė proceso schema pateikta 1.3 paveiksle. Proceso metu naudojami atskiri švirkštai ir siurbliai, kurie skirti įvesti polimerų tirpalus į vidinį ir išorinį kapiliarą. Vidinis kapiliaras padeda formuoti pagrindiniam polimerui, kuris sudaro gijos šerdį, o išorinis kapiliaras padeda suformuoti apvaskalą, kuris gaubia šerdį. Proceso metu atskiri polimerai sąveikauja, todėl polimero tirpalo savybės, tokios kaip maišomumas, virimo temperatūra ir klampa, turi įtakos proceso eigai. Svarbus tinkamas visų parametrų suderinimas, nes tuo pačiu metu verpiami skirtingomis savybėmis pasižymintys polimerų tirpalai. Vienas iš iššūkių yra polimerinio tirpalo srovelių sukietėjimas skirtinguose taškuose. Taip pat netinkamai parinktas atskirų polimero tirpalų debito santykis turės neigiamos įtakos elektrinio verpimo procesui [29, 30].



1.3 pav. Koaksialinio elektrinio verpimo schema bei Taylor'o kūgio pokytis elektrinio verpimo proceso metu [29]

Koaksialinio elektrinio verpimo privalumas yra tas, kad iš jo gaunami skirtingų savybių polimerų pluoštai. Šerdies ir apvaskalo polimerai išlaiko savo ir kai kuriais atvejais pagerina gauto pluošto savybes [29, 30].

Elektrinis verpimas taip pat gali būti atliekamas naudojant kelias adatas. Taikant šį metodą gali būti naudojamas vienas arba keli skirtingo tipo polimerų tirpalai. Pagrindinis šio proceso privalumas – galimybė sumaišyti skirtingus polimerus reikalingu santykiu [31]. Alternatyvus elektrinio verpimo procesas gali būti atliekamas nenaudojant adatų. Tokiu atveju polimero srovelė generuojama iš laisvo skysčio paviršiaus. Toks procesas suteikia galimybę gauti plataus masto nanopluoštus. Pagrindinė šio elektrinio verpimo problema – sudėtingas proceso kontroliavimas, nes procesas vyksta ant laisvo skysčio paviršiaus [31].

Elektrinio verpimo metu pagaminti konstruktai paprastai pasižymi poringa struktūra su dideliu paviršiaus ir tūrio santykiu, kas lemia geresnę sąveiką su ląstelėmis, todėl tokie konstruktai gali būti naudojami audinių inžinerijos tikslams. Tačiau norint gauti tinkamus, geros kokybės konstruktus, privaloma tinkamai parinkti naudojamas medžiagas ir atsižvelgti į tam tikrus proceso parametrus, turinčius įtakos konstrukto struktūrai ir savybėms [32].

1.4. Elektrinio verpimo proceso parametrai

Eksperimentinė elektrinio verpimo įranga yra nesudėtinga, tačiau elektrinio verpimo procesui, pluoštų susidarymui, konstrukto struktūrai ir savybėms įtakos turi daugybė parametrų. Universalus elektrinio verpimo modelio nėra, tačiau procesą sieja pagrindiniai parametrai [32, 33].

Pagrindiniai parametrai skirstomi į tris grupes. Pirmąją grupę sudaro polimero tirpalo savybės kaip tirpiklio garų slėgis, tirpalo laidumas, paviršiaus įtempimas, klampumas ir tirpalo molekulinė masė (žr. 1.2 lentelė). Antrąją parametrų grupę sudaro technologiniai faktoriai, tokie kaip įtampa, atstumas tarp adatos ir kolektoriaus, polimero tirpalo debitas (žr. 1.3 lentelė). Trečiąją grupę sudaro aplinkos sąlygos, kurias apima aplinkos temperatūra ir santykinė drėgmė (žr. 1.4 lentelė) [32, 33].

1.4.1. Tirpalo savybių įtaka konstrukto morfologijai

Elektrinio verpimo metu, siekiant gauti vienodus nanopluošto konstruktus, būtina parinkti tinkamą polimerinio tirpalo koncentraciją. Jeigu naudojamo tirpalo koncentracija per maža, elektrinis laukas tarp adatos ir kolektoriaus keičia lašo paviršiaus įtempimą ir sukelia dalinį srovelės fragmentavimąsi, todėl gali susidaryti nepageidaujami praplatėjimai gijose. Jeigu naudojamo polimerinio tirpalo koncentracija yra per didelė, gauto konstrukto struktūra gali būti problematiška ir verpiamo pluošto gijų skersmuo bus didesnis nei pageidautina [34].

1.2 lentelė. Polimerinio tirpalo savybių įtaka pluošto morfologijai [32, 33]

Tirpalo parametrai	Poveikis pluošto morfologijai / pluošto savybėms
Tirpiklio garų slėgis	Didesnis poringumas su didesniu nepastovumu
Polimero koncentracija	Didėja gijų skersmuo atitinkamai didėjant koncentracijai (optimalus intervalas)
Tirpalo klampa	Didėja gijų skersmuo atitinkamai didėjant klampai (optimalus intervalas)
Tirpalo paviršiaus įtempis	Mažesnė paviršiaus įtampa lemia tinkamą srovės inicijavimą
Tirpalo laidumas	Mažėja gijų skersmuo didėjant laidumui

Vienodų gijų konstruktus galima gauti parinkus tinkamos molekulinės masės polimerus. Naudojant didelės molekulinės masės polimerinius tirpalus gali būti gaunamos didesnio skersmens gijos. Mažos molekulinės masės polimerų tirpalai gali turėti įtakos praplatėjusių gijų susidarymui konstruktuose [34].

Tirpalo klampa turi įtakos gijų dydžiui ir morfologijai, o polimero molekulinė masė ir koncentracija yra tiesiogiai susijusi su klampa. Tinkamas klampumas yra būtinas elektrinio verpimo procesui, nes su labai mažo klampumo tirpalais negalima suformuoti vienodų ir lygių pluoštų, o dėl per didelės

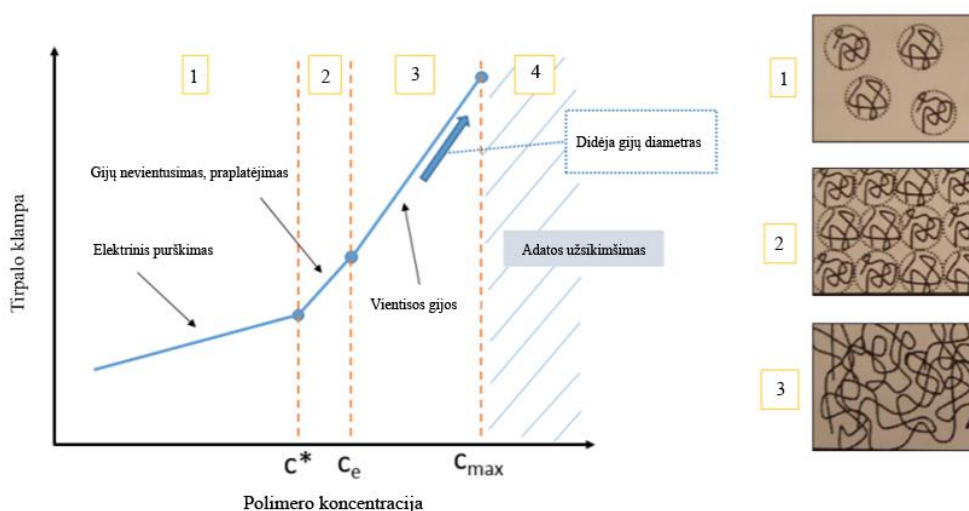
klamos neįmanoma gaminti konstrukto. Kompleksinės klamos keitimas, kai naudojama ideali tirpalo koncentracija, padeda nustatyti tinkamiausią klamos intervalą, tinkantį elektriniam verpimui [34].

Polimero tirpalas turi keturis režimus: 1) praskiestą; 2) pusiau praskiestą I; 3) pusiau praskiestą II; ir 4) koncentruotą.

1.4 paveiksle pavaizduoti klampumo režimai, priklausantys nuo polimero koncentracijos. Praskiesto režimo atveju ($C < C^*$) tirpale esančios polimero molekulės yra izoliuotos, grandinės yra toli viena nuo kitos, todėl retai sąveikauja ir tirpalas nerodo viskoelastingo elgesio. Kritinė koncentracija C^* yra riba tarp praskiesto ir pusiau praskiesto režimo. Šiame režime skatinamas lašelių susidarymas, todėl vyksta elektrinio purškimo procesas ir nėra gaunami pluoštiniai konstruktai [34, 35].

Esant pusiau praskiestam I režimui, polimero koncentracija yra didesnė nei praskiesto režimo metu. Koncentracijos vertė yra tarp kritinės koncentracijos C^* ir kritinės susipainiojimo koncentracijos C_e ($C^* < C < C_e$). Polimerų grandinės pradeda jungtis ir sąveikauja esant kritinei koncentracijai, tačiau nėra didelio polimero grandinių susipynimo. Šio režimo metu gaunami pluoštai su nevientisomis gijomis ir stebimas gijų praplatėjimas įvairiose vietose [34, 35]

Padidėjus polimero koncentracijai yra pasiekiamas pusiau praskiestas II režimas, kai $C > C_e$. Polimerinės grandinės sąveikauja, yra susiraizgiusios ir pasižymi viskoelastingu elgesiu, todėl gaunama stabili polimerinio tirpalo srovė ir suformuojami pluoštai, kuriuose nėra praplatėjusių gijų zonų. Pasiekus didžiausią koncentracijos vertę yra gaunamas labai klampus polimerinis tirpalas. Tirpiklis proceso metu greitai išgaruoja, adatos gale kaupiasi polimeras ir adata užsikemša, todėl nevysta elektrinio verpimo procesas [34, 35].



1.4 pav. Tirpalo klamos priklausomybė nuo polimero koncentracijos. 1 – praskiestas, 2 – pusiau praskiestas I, 3 – pusiau praskiestas II, 4 – koncentruotas režimas [34]

Taip pat verpiamo tirpalo paviršiaus įtempis turi įtakos elektrinio verpimo procesui ir gali paveikti konstrukto gamybos procesą. Nestabili polimero tirpalo srovė ir lašų dispersija gali atsirasti, kai yra naudojamas tirpalas su dideliu paviršiaus įtempiumi. Mažesnis paviršiaus įtempimas gali palengvinti elektrinio verpimo procesą naudojant mažesnę elektrinį lauką. Todėl svarbu atkreipti dėmesį tirpalo paviršiaus įtempį, kuris turi įtakos polimero srovėlės srauto stabilumui bei formai [34, 35].

Tirpiklio lakumas taip pat turi įtakos elektrinio verpimo procesui. Svarbu, kad polimeras būtų visiškai ištirpęs tirpiklyje. Taip pat jis turi būti vidutinio virimo taško, kad visiškai išgaruotų verpimo metu, kai tirpalo srovelė juda nuo adatos galiuko iki kolektoriaus. Todėl pirmenybė teikiama lakiems tirpikliams. Tačiau per greitas tirpiklio garavimas gali sukelti polimero džiūvimą adatos gale, todėl bus blokuojamas polimero srautas ir elektrinio verpimo procesas bus nestabilus [34, 35].

Dauguma polimero tirpalų yra laidūs, o tai yra būtina savybė nanopluosto gamybos metu. Tirpalo laidumą lemia polimero cheminės savybės, tirpiklio tipas ir jonų buvimas. Šis parametras turi įtakos Taylor'o kūgio formavimuisi ir suformuoto pluošto gijų skersmeniui [36]. Jeigu elektrinio verpimo metu bus naudojamas mažo laidumo polimero tirpalas, tai proceso metu nesusidarys Taylor'o kūgis, nes lašo paviršiuje nebus pakankamo krūvio. Jonai padidina elektros krūvį, todėl padidėjus tirpalo laidumui prasidės elektrinio verpimo procesas. Tačiau laidumui viršijus kritinę ribą, taip pat nesusidarys Taylor'o kūgis ir nevyks elektrinio verpimo procesas. Todėl tinkamas polimero tirpalo laidumas yra būtinas pluošto gamybos metu [36].

1.4.2. Technologinių proceso parametrų įtaka konstrukto morfologijai

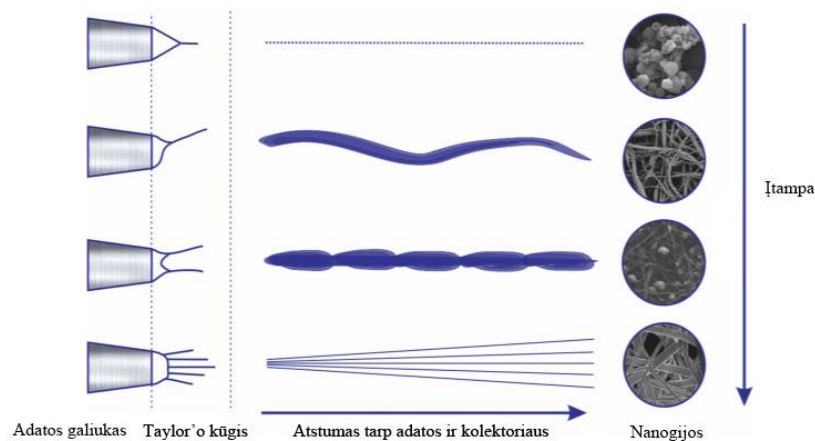
Elektrinio verpimo metu pluoštai gali būti gaunami tuomet, kai yra įveikiama slenkstinė įtampa dėl kurios proceso metu atsiranda dideli tirpalo krūvio skirtumai. Įtampos didinimas gali sumažinti gijų skersmenį dėl padidėjusio polimero tirpalo srovelės tempimo. Tačiau per didelę įtampa gali sukelti gijų deformaciją dėl padidėjusio srauto greičio, kas lemia Taylor'o kūgio formos pasikeitimą, nes kūgis tampa asimetriškas (žr. 1.5 pav.). Jeigu naudojama per maža įtampa, gali prasidėti elektrinio purškimo procesas. Todėl optimizuojant elektrinio verpimo procesą būtina tinkamai pasirinkti įtampos vertę [36].

1.3 lentelė. Technologinių proceso parametrų įtaka pluošto morfologijai [32, 33]

Technologiniai proceso parametrai	Poveikis pluošto morfologijai / pluošto savybėms
Įtampa	Tikimybė, kad naudojant didesnę įtampą susiformuos praplatėjusios gijų zonos
Polimero tirpalo debitas	Didėja gijų skersmuo ir praplatėjusių gijų zonų formavimas, kai didėja debitas (virš minimalaus debito)
Atstumas tarp adatos ir kolektoriaus	Mažėja gijų skersmuo, kai yra didesnis atstumas (optimalus intervalas)

Taip pat vienas iš technologinių proceso parametrų yra naudojamo polimero tirpalo tiekimo debitas. Siekiant gauti stabilią polimero tirpalo srovelę su Taylor'o kūgio konfiguracija, reikia tinkamai parinkti tirpalo debitą ir įtampą. Didelis tirpalo debitas lems polimero skysčio kaupimą, todėl susidarys neišverpti lašeliai, kurie konstrukto struktūroje sudarys įvairiose vietose praplatėjusias gijas. Esant mažesniai debitui ilgėja laikas per kurį gali išgaruoti tirpiklis. Elektrinio verpimo metu paprastai naudojamas mažesnis debitas, siekiant užtikrinti visišką tirpiklio išgaravimą iš tiekiamos tirpalo srovelės [34, 35].

Atstumas tarp švirškšto metalinės adatos galiuko ir kolektoriaus taip pat turi įtakos konstrukto gijų skersmeniui bei morfologijai [36].



1.5 pav. Ryšys tarp elektrinio verpimo metu naudojamos įtampos ir atstumo, kuris yra paliktas tarp adatos ir kolektoriaus, gijų formavimo procese [36]

Atstumas yra specifinis dydis kiekvienam polimero tirpalui ir yra tiesiogiai susijęs su tirpiklio garavimu prieš pasiekiant kolektorių. Kai atstumas nėra didelis yra gaunami pluoštai su didesniu gijų skersmeniu, nes gijos neturi pakankamai laiko sustingti, kol yra pasiekiamas kolektorius. Kai yra paliekamas didesnis atstumas tarp adatos galiuko ir kolektoriaus, gali būti gaunami pluoštai su smulkesnėmis gijomis [34, 37].

1.4.3. Aplinkos sąlygų įtaka konstrukto morfologijai

Konstrukto gamybos metu reikia atsižvelgti ne tik į tirpalo savybes ir elektrinio proceso parametrus. Aplinkos parametrai kaip santykinė oro drėgmė ir temperatūra daro didelę įtaką gaminant pluoštinius konstruktus. Santykinė drėgmė tiesiogiai susijusi su gijų kietėjimo trukme, todėl per didelė drėgmė gali turėti įtakos praplatėjusių gijų susidarymui ir trukdyti elektrinio verpimo procesui [34, 37].

1.4 lentelė. Aplinkos sąlygų įtaka pluošto morfologijai [32, 33]

Aplinkos parametrai	Poveikis pluošto morfologijai / pluošto savybėms
Temperatūra	Mažėja gijų skersmuo didėjant temperatūrai
Santykinė drėgmė	Didesnė drėgmė gali turėti įtakos praplatėjusių gijų susidarymui

Temperatūra yra dar vienas veiksnys, darantis įtaką konstrukto morfologijai. Remiantis temperatūrų skirtumais yra skiriamos dvi pluoštų morfologijos rūšys: skirtingose vietose praplatėjusios gijos, susidarančios žemoje temperatūroje, ir plokšti pluoštai, susidarantys aukštoje temperatūroje. Temperatūra yra atvirkščiai proporcinga klampai, todėl padidinus temperatūrą sumažėja polimero tirpalo klampa ir yra gaunamos mažo skersmens gijos. Esant žemesnei temperatūrai klampa padidėja, sumažėja srauto debitas ir atsiranda tikimybė, kad užsikimš adata, todėl bus sutrikdytas elektrinio verpimo procesas [34, 37].

Elektrinio verpimo procesui ir formuojamo konstrukto struktūrai įtakos turi naudojamų tirpalų savybės, technologiniai proceso parametrai ir aplinkos sąlygos. Produktų formavimo metu svarbu tinkamai optimizuoti šiuos veiksnius, nes nuo jų priklausys ar bus gaunami pridėtinę vertę turintys konstruktai.

1.5. Polimerų įvairovė elektrinio verpimo procese

Širdies ir kraujagyslių ligų atveju dažnai pažeistą kraujagyslę tenka pakeisti dirbtiniu implantu, todėl projektuojant konstruktus tinkamos medžiagos parinkimas yra itin svarbus. Per daugelį metų šiam tikslui buvo išbandyti įvairūs sintetiniai ir gamtiniai polimerai ar jų mišiniai. Elektrinio verpimo metu gautos nanopluošto struktūros yra itin svarbios audinių inžinerijoje, nes gauti konstruktai primena natūralią tarpląstelinę matricą [38]. Tačiau polimerinių medžiagų, pasižyminčių tinkamomis mechaninėmis savybėmis, biologiniu suderinamumu ir skaidumu, identifikavimas, panaudojimas elektrinio verpimo procese ir gautų konstrukčių pritaikymas audinių inžinerijoje vis dar laikomas pagrindiniu iššūkiu [39].

Kuriant dirbtinius konstruktus būtina atsižvelgti į konstrukto atmetimo rizikos sumažinimą iki mažiausios, siekiant išvengti galimų uždegiminių reakcijų. Polimerinio konstrukto irimo greitis turėtų atitikti audinių regeneracijos greitį ir mechanines savybes, kurios padėtų palaikyti audinių formavimąsi irimo metu. Taip pat vykstant irimui, naudojamų konstrukčių fizikinės, cheminės ir mechaninės savybės gali pasikeisti. Todėl būtina tinkamai parinkti konstrukto medžiagą, remiantis kokiai paskirčiai bus naudojamas elektrinio verpimo metu suformuotas konstruktas [39, 40].

1.5.1. Sintetiniai polimerai elektrinio verpimo procese

Sintetiniai polimerai plačiai tiriama kraujagyslių audinių inžinerijoje. Sintetinių polimerų konstruktai paprastai yra lengvai gaunami taikant įvairias gamybos technologijas, kurių procesus galima optimizuoti, siekiant gauti tam tikrų savybių konstruktus. Sintetiniai polimerai pasižymi geromis mechaninėmis savybėmis, tačiau paprastai neturi pakankamai specifinių jungimosi vietų su kuriomis galėtų sąveikauti ląstelės [39, 40].

Širdies ir kraujagyslių audinių inžinerijoje dažnai naudojamos sintetinės medžiagos, tokios kaip poli(pieno rūgštis) (PLA) ir jų kopolimeras poli(pieno-ko-glikolidas) (PLGA), polikaprolaktonas (PCL) ir poli(glicerolio sebacatas) (PGS). Šiems polimerams būdingi tampros moduliai, kurių intervalas gali būti nuo 0,2 iki 10 GPa, kuris yra žymiai didesnis už natūralių kraujagyslių (apie 1 MPa) [39, 40]. Todėl konstruktai, kurie gauti naudojant šiuos sintetinius polimerus, gali atitikti fizines vietinių kraujagyslių savybes [41]. Be minėtų polimerų polivinilpirolidonas (PVP), pasižymintis universaliomis savybėmis, taip pat naudojamas biomedicininiais tikslais širdies ir audinių inžinerijoje [42].

1.5.2. Sintetinis polimeras – polikaprolaktonas

Polikaprolaktonas yra perspektyvus, plačiai audinių inžinerijoje naudojamas, biologiškai skaidus, sintetinis, alifatinis poliesteris, pasižymintis biologiniu suderinamumu, netoksiškumu ir geromis mechaninėmis savybėmis [43].

Polimeras pasižymi lėtu irimu. Irimo greitis, priklausomai nuo naudojamo polimero molekulinės masės, gali būti nuo dviejų iki keturių metų [43]. PCL irimo metu *in vivo* susidarantys skilimo produktai yra kaprono, gintaro, valerijono ir sviesto rūgštys [10]. Skilimo produktai, kaip kaprono rūgštis, metabolizuojami per trikarboksi rūgšties ciklą arba tiesiogiai pašalinami sekrecijos metu, nesukeliant jokio žalingo poveikio [44, 45, 46]. Be to, JAV maisto ir vaistų administracija (FDA) patvirtino PCL kaip tinkamą naudoti medicinos srityje, todėl PCL nanopluoštai tiriama kaip

konstruktai medicinos reikmėms – vaistų tiekimui, raumenų, kaulų, inkstų, odos bei širdies ir kraujagyslių audinių inžinerijai [47, 48].

PCL pasižymi geru tirpumu įprastuose organiniuose tirpikliuose. Ši savybė leidžia gauti skirtingų polimerų mišinių tirpalus, siekiant optimizuoti konstrukto mechanines savybes bei sureguliuoti irimo laiką, maišant PCL su greičiau skaidomais polimerais [49].

Pagrindinis PCL trūkumas yra didelis hidrofobiškumas. Konstruktai turi sąveikauti su skysčiais ir ląstelėmis, o ląstelių nepritapimas, biologiškai aktyvių paviršiaus funkcinių grupių trūkumas, sąveikos nebuvimas tarp dirbtinio implanto ir biologinės aplinkos gali stipriai sumažinti regeneracijos proceso efektyvumą [50]. Todėl siekiama sumažinti konstrukto hidrofobines savybes, nes hidrofiliški paviršiai pagerina baltymų adsorbciją, nekeičiant jų natūralios konformacijos. Tokiu atveju padidinamas ląstelių afinitetas paviršiaus atžvilgiu, todėl stebimas geresnis ląstelių sukibimas ir ląstelių poliferacija [51].

Paviršiaus modifikavimas gali sumažinti hidrofobines PCL savybes ir pagerinti ląstelių ir konstrukto sąveiką. Taikant paviršiaus modifikavimo metodus gali būti pakeistos paviršiaus cheminės ir (arba) fizinės savybės [35]. Kraujagyslių formavimui skatinti PCL paviršius gali būti modifikuotas paveikiant konstruktus plazma, kai paviršiuje suformuojamos deguonies turinčios funkcinės karboksilo arba amino grupės, kurias galima panaudoti biologiškai aktyvių medžiagų prijungimui [52]. Taip pat gali būti atliktas cheminis PCL apdorojimas reagentais, pavyzdžiui, natrio hidroksidu, siekiant padidinti drėkinimą. Paviršiaus padengimo natūraliais tarpląstelinės matricos baltymais metu yra suteikiamos ląstelių atpažinimo vietos, todėl pagerinama ląstelių ir medžiagų sąveika [53].

Siekiant pagerinti PCL konstrukto savybes kraujagyslių audinių inžinerijai, mokslininkai iš Irano paveikė PCL paviršių deguonies plazma. Šio tyrimo tikslas buvo pagerinti PCL antitrombogeniškumą atliekant akrilamido monomero kopolimerizaciją ant deguonies plazma paveikto polikaprolaktono paviršiaus. Tyrimo metu naudotas akrilamidas, kaip monomeras, dėl kurio PCL paviršiuje atsirado polinės karboksilo funkcinės grupės. Atlikti vilgymo kampo tyrimai parodė, kad polikaprolaktono-plazmos-akrilamido mėginio hidrofiliškos savybės pagerėjo, lyginant su gryno PCL vilgymo kampo rezultatais. Taip pat nustatyta, kad polikaprolaktono-plazmos-akrilamido mėginys pasižymi tinkamomis mechaninėmis savybėmis, lyginant su natūraliomis kraujagyslėmis, todėl tokį konstrukto būtų galima pritaikyti kraujagyslių transplantavimui [54].

Zheng'as ir kt. mokslininkai sukūrė nedidelio skersmens PCL pagrindu pagamintus kraujagyslių konstruktus, kurie buvo paveikti arginino-glicino-asparto rūgšties (RGD) peptidu ir implantuoti į triušio arterijas, siekiant iširti modifikuoto PCL konstrukto savybes. Modifikavimo metu peptido molekulės kaupiamos ant pluošto paviršiaus, todėl susidaro biologiškai aktyvus dangos sluoksnis ir pagerinama ląstelių ir konstrukto sąveika. Taip pat nustatyta, kad ląstelių pasiskirstymas buvo vienodesnis ant RGD modifikuotų konstrukto lyginant su konstruktu pagamintu iš gryno PCL. Atlikti tyrimai įrodė, kad PCL konstrukto paveikimas arginino-glicino-asparto rūgšties peptidu pagerino kraujagyslių regeneracijos galimybes [55].

Taip pat, siekiant pašalinti PCL konstrukto, kurie naudojami audinių inžinerijoje, problemas, jų savybės gali būti modifikuotos derinant sintetinius polimerus su palankiomis savybėmis pasižyminčiomis natūraliomis medžiagomis [56].

1.5.3. Sintetinis polimeras – polivinilpirolidonas

Polivinilpirolidonas (PVP) yra sintetinis ir vandenyje tirpus polimeras. PVP gerai tirpsta skirtingo poliškumo tirpaluose, pasižymi hidrofiliškumu ir sudaro stabilius kompleksus su daugeliu veiklių medžiagų [57].

PVP gali būti gaunamas atliekant N-vinilpirolidono polimerizaciją suspensijoje arba tirpale. Tokiu būdu pagaminami polimerai, kurių polimerizacijos laipsnis yra nuo 10^4 iki 10^5 . Pramonėje paprastai naudojami PVP polimerai, kurių molekulinė masė yra $2,5 \cdot 10^3$ – 10^6 g/mol [57]. Taip pat PVP yra biologiškai suderinamas ir netoksiškas polimeras, kuris JAV maisto ir vaistų administracijos buvo pripažintas saugiu naudoti biomedicinos srityje, todėl PVP plačiai naudojamas farmacijos ir medicinos pramonėje [58].

Universalios cheminės ir fizikinės PVP savybės lėmė platų polimero panaudojimą įvairiose srityse ir skatina mokslininkus gaminti potencialius konstruktus širdies ir audinių inžinerijos reikmėms [59].

1.5.4. Gamtiniai polimerai elektrinio verpimo procese

Gamtiniai polimerai dažnai naudojami dėl stipraus biologinio suderinamumo [60]. Natūralios medžiagos yra geriau suderinamos su organizmo biologinėmis savybėmis, nes ląstelės gali tokias medžiagas modifikuoti, o gamtinių medžiagų skilimo produktus organizmas gali pasisavinti arba metabolizuoti ir pašalinti į aplinką. Tikimybė, kad konstruktas, kuris bus pagamintas iš gamtinio polimero, sukels imuninį atsaką ar trombozę bus nedidelė. Audinių inžinerijoje elektrinio verpimo metu konstruktam formuoti buvo naudotos natūralios medžiagos, tokios kaip kolagenas, chitozanas, fibrinas, alginatas ir želatina [40].

Tarp jų želatina yra perspektyvi medžiaga audinių regeneracijai, kurios pagrindu pagaminti konstruktai primena tarpląstelinę matricą [61]. Želatinos savybės priklauso nuo kolageno šaltinio (paprastai galvijų ar kiaulių), gyvūno amžiaus, kolageno rūšies, kolageno virtimo želatina tipo (rūgštinė ir bazinė hidrolizė) ir nuo konstrukto formavimo sąlygų (tirpiklio rūgštingumas). Galima gauti dviejų rūšių želatiną, o želatinos tipas priklausys nuo išankstinio apdorojimo proceso. A tipo želatina gaunama vykdant rūgštinį apdorojimą. B tipo želatina gaunama šarminio apdorojimo metu, kai procesas nukreiptas į asparagino ir glutamino amido grupes ir hidrolizuoja jas karboksilo grupėmis, todėl daugelis šių likučių paverčiami aspartatu ir glutamatu. Želatina, kaip baltymų mišinys, pasižymi amfoteriniu elgesiu dėl rūgščių ir bazių funkcinių grupių [62].

Želatina sudaryta iš unikalios aminorūgščių sekos, kuri gaunama kolageno hidrolizės metu kolageniui praradus pradinę α -spiralės konformaciją, kai nutraukiami tarpmolekuliniai ryšiai. Želatinos pirminės struktūros sudėtyje yra 20 skirtingų aminorūgščių. Ši pirminė struktūra suteikia RGD (l-arginino-glicino-l-asparto rūgštis), trijų amino rūgščių, atpažinimo seką, skirtą integrino receptoriui, kuris užtikrina ląstelių sukibimą [62]. Todėl želatina naudojama kaip audinių inžinerijos komponentas, nes pasižymi dideliu biologiniu suderinamumu ir hidrofiliškumu. Taip pat naudojant želatiną yra gerinamas ląstelių sukibimas, dėl esančio integrino (ląstelių adhezijos molekulių receptoriaus), plitimas ir poliferacija ant konstrukto [63].

Gamtiniai polimerai yra biologiškai suderinami, tačiau lyginant su sintetiniais polimerais, pasižymi blogesnėmis mechaninėmis savybėmis. Taip pat natūralių medžiagų naudojimas reikalauja sudėtingų ir daug laiko užimančių gryninimo ir išskyrimo procesų. Sintetiniai polimerai pasižymi geresnėmis

mechaninėmis savybėmis, tačiau dėl mažo hidrofiliškumo neturi ląstelių afiniteto [64]. Dėl šių priežasčių konstruktai, kurie yra pagaminti tik iš vieno gamtinio ar sintetinio polimero, neatitinka visų konstruktais keliamų reikalavimų [65].

Šiuo metu tiriamos skirtingų polimerų maišymo galimybės, siekiant optimizuoti ir pagerinti chemines, fizines ir biologines galutinio konstrukto savybes. Tai gali būti tinkamas sprendimas gaminant kraujagyslių konstruktus elektrinio verpimo metu [66, 67].

1.5.5. Polimerų mišiniai elektrinio verpimo procese

Skirtingų polimerų maišymas yra veiksminga inžinerinių konstrukčių gamybos strategija, kurios metu įtraukiamos ir derinamos unikalios polimerų komponentų savybės. Sudėtiniai nanoplaušto konstruktai, gauti elektrinio verpimo metu, kurie būtų sudaryti iš dviejų sintetinių arba dviejų gamtinių polimerų, arba, pageidautina, sintetinio ir gamtinio polimero, pasižymėtų geresnėmis savybėmis. Polimerų maišymas naudingas, nes sujungtų reikšmingas ir pageidautinas gamtinių polimerų biologines savybes, pagerintų biologinį suderinamumą ir suteiktų sintetinių polimerų mechanines savybes [68, 69, 70].

Mokslininkai atliko eksperimentą su želatina ir PCL. Atliekant bandymą želatina ir PCL buvo sumaišyti skirtingais santykiais ir gauti želatinos ir PCL polimerinių tirpalų mišiniai, kurie naudoti elektrinio verpimo procese, siekiant gauti PCL / želatinos konstruktus. Tyrimų metu nustatyta, kad želatinos priedas turėjo teigiamos įtakos, nes suformuoti konstruktas turėjo daugiau jungimosi vietų, kurios yra svarbios sąveikoje su ląstelėmis, lyginant su grynu PCL konstruktu. Gauti rezultatai parodė, kad konstrukto paviršius iš hidrofobinio (vilgymo kampas $>90^\circ$) pasikeitė į hidrofilių (vilgymo kampas $<90^\circ$). Taip pat buvo atlikti tyrimai su kamieninėmis ląstelėmis, kurie parodė, kad ląstelės palankiau sąveikavo su PCL / želatinos konstruktais, lyginant su PCL konstruktais. Todėl paviršiaus savybių pasikeitimas, sumaišant PCL su želatina, yra naudingas audinių regeneracijos metu, nes palaikomas geresnis ląstelių prisijungimas, augimas ir plitimas [71].

M. Shevach'as ir kt. elektrinio verpimo būdu gavo polikaprolaktono ir želatinos mišinio konstruktus su vidutiniu 250 nm gijų skersmeniu, kurių paviršius vėliau buvo padengtas aukso nanodalelėmis. Aukso nanodalelės naudotos elektrinių signalų perdavimui ir širdies ląstelių laidumui gerinti. Širdies ląstelės buvo pasėtos ant polikaprolaktono / želatinos konstrukčių, padengtų auksinėmis nanodalelėmis. Rezultatai parodė, kad konstruktai skatino širdies ląstelių augimą ir pasižymėjo didesniu susitraukimo intervalu, lyginant su konstruktais be aukso dalelių [72].

Aydogdu'as ir kt. mokslininkai atliko eksperimentą, kuriame elektrinio verpimo metu, keičiant polimerų koncentracijas, buvo naudotas PCL, pirmo tipo kolageno ir etilceliuliozės mišinys, siekiant gauti konstruktus, imituojančius mažo skersmens kraujagysles. Atlikti tyrimai ir gauti rezultatai parodė, kad suformuotų konstrukčių minimalus gijų skersmuo buvo 39,33 nm, vidutinis skersmuo 104,98 nm, Jungo modulis – 3,2 MPa bei nustatytas santykinis ląstelių gyvybingumas, kuris buvo 135 %. Be to, atlikus diferencinę skenuojamąją kalorimetrinę (DSK) analizę patvirtinta, kad gautus konstruktus galima naudoti žmogaus organizme. Atsižvelgus į gautus rezultatus, kraujagyslių implantų gamybos metu, naudojant PCL, pirmo tipo kolageną ir etilceliuliozės mišinį, gaunami konstruktai su smulkiomis gijomis, geresnėmis paviršiaus savybėmis, todėl pagerinamas ląstelių sukibimas ir sumažinama trombozės rizika. Todėl tokie konstruktai, kurių savybės buvo pagerintos, potencialiai galėtų būti naudojami kraujagyslių audinių inžinerijoje [73].

Mokslininkai taip pat atliko bandymus su PCL ir chitozano mišiniu. Buvo įvertinta galimybė naudoti šį polimerų mišinį elektrinio verpimo metu, siekiant gauti gerų savybių konstruktus, kurie galėtų pakeisti pažeistas kraujagysles. Įvertintos gautų konstrukčių morfologinės, mechaninės ir fizinės savybės. Tyrimų metu nustatyta, kad PCL / chitozano konstruktai gerai sąveikauja su ląstelėmis, palaiko ląstelių augimą ir poliferaciją. Taip pat buvo atlikti vilgymo kampo tyrimai ir nustatyta polimerų įtaka paviršiaus savybėms. Grynas PCL yra hidrofobiškas, tačiau tyrimų rezultatai parodė, kad PCL kartu su chitozanu sudaro konstrukta, kurio išorinio paviršiaus vilgymo kampas buvo $71,99 \pm 9,00^\circ$ ir vidinio paviršiaus vilgymo kampas buvo $64,55 \pm 17,23^\circ$. Nustatytas vilgymo kampas abiem atvejais yra $< 90^\circ$, todėl PCL / chitozano konstrukto paviršius yra hidrofilinis. Rezultatai parodė, kad PCL drėkinimo pobūdį galima pagerinti polimerą sumaišant su chitozanu, todėl papildomas apdorėjimas, prieš ląstelių sėjimą, nebereikalingas. Atsižvelgus į visus gautus rezultatus, PCL / chitozano konstruktai turi daug perspektyvių savybių, dėl kurių tokius konstruktus būtų galima naudoti dirbtinių kraujagyslių gamybai [56].

S. Goreninski's ir kt. elektrinio verpimo būdu pagamino PCL / PVP konstruktus, naudojant skirtingus polimerų santykius. Elektrinio verpimo proceso metu naudoti tie patys parametrai, nes tyrimo tikslas buvo nustatyti polimerų sumaišymo santykio įtaką gautų konstrukčių savybėms. Atlikus tyrimus nustatyta, kad pagerėjo PCL / PVP (santykis 1:1) konstrukto savybės. Tokiame konstrukte PVP padidino tampros (Jungo) modulį, kuris buvo $105,4 \pm 8,4$ MPa ir net šešis kartus didesnis, lyginant su grynu PCL konstruktu. Tyrimų su ląstelėmis metu buvo nustatytas didesnis ląstelių gyvybingumas konstruktuose, kurių sudėtyje buvo PVP priedo. Taip pat konstruktai, kuriuose buvo PVP, pasižymėjo dideliu hidrofilškumu. Gauti tyrimų rezultatai patvirtino, kad PVP priedas turėjo teigiamos įtakos suformuotų konstrukčių mechaninėms, biologinėms ir paviršiaus savybėms [74].

1.6. Literatūros apžvalgos apibendrinimas

Pastebimas vis didesnis susidomėjimas elektrinio verpimo technologija, todėl tobulinami elektrinio verpimo procesai, prisidedantys prie žmonių gyvenimo kokybės gerinimo, o kraujagyslių regeneravimo konstrukčių gamyba yra itin plati sritis, kuri nuolatos pildoma naujomis idėjomis.

Elektrinio verpimo metodo optimizavimas ir tinkamų medžiagų parinkimas padėtų perspektyviai pritaikyti konstruktus regeneracinės medicinos tikslams. Optimizuojant vamzdinių konstrukčių gamybą yra svarbu parinkti tinkamus polimerus ir tirpiklius. Parinkus polimerus ir tirpiklius yra būtina parinkti tinkamas verpimo procese naudojamų polimerų ir tirpiklių koncentracijas, polimerų tirpalų sumaišymo santykius ir pritaikyti vykdomo elektrinio verpimo proceso sąlygas, kad būtų suformuotas gerų savybių konstruktas, tinkantis regeneruoti kraujagyslę. Klinikinis tokio konstrukto pritaikymas priklausys nuo visų aukščiau minėtų parametrų optimizavimo.

2. Tiriamoji dalis

2.1. Medžiagos ir metodai

2.1 lentelėje pateiktos medžiagos, kurios buvo naudotos tyrimų metu.

2.1 lentelė. Tyrimams naudotos medžiagos, cheminės formulės, medžiagų CAS registracijos numeris ir gamintojas / pardavėjas

Pavadinimas	Cheminė formulė	CAS Nr.	Gamintojas / pardavėjas
Polikaprolaktonas, molekulinė masė – 80 000 g/mol	(C ₆ H ₁₀ O ₂) _n	24980-41-4	Sigma-Aldrich, Vokietija
Polivinilpirolidonas, vidutinė molekulinė masė 1,3·10 ⁶ g/mol	(C ₆ H ₉ NO) _n	9003-39-8	Sigma-Aldrich, Vokietija
Želatina iš kiaulės odos, A tipas	-	9000-70-8	Sigma-Aldrich, Vokietija
Ledinė acto rūgštis an. gr.	CH ₃ COOH	64-19-7	UAB Eurochemicals, Vilnius

Tyrimų metu naudota įranga pateikta žemiau:

- analitinės svarstyklės „AP250D“ („Ohaus“, JAV);
- chromatografijos (HPLC) sistema su diodų fluorescenciniu detektoriumi;
- skenuojantis elektroninis mikroskopas „QUANTA 200 FEG“, („FEI“, JAV);
- skaitmeninis mikroskopas („Adnostar“, Kinija);
- sistema SPECTRUM GX 2000, horizontalaus atspindžio sistema HART ACCESSORY FOR SPECTRUM GX;
- FT-IR spektrometras „Tensor 27“ („Bruker“, Lenkija);
- rentgeno difraktometras „ADVANCE D8“ („Bruker“, JAV);
- „DSC 8500“ analizatorius („Perkin Elmer“, JAV);
- „TGA 4000“ analizatorius („Perkin Elmer“, JAV);
- vilgymo kampo matavimo prietaisas „Theta Lite TL 101“ („Biolin Scientific“, Suomija);
- mechaninės savybės tirtos „BDO-FB 0,5 TH“ („ZwickRoell“, Vokietija) įrenginiu;
- magnetinė maišyklė su kaitinimu „SH-4C“ („ChemLand“, Lenkija);
- vakuuminė džiovyklė „FCD-3000“ („ChemLand“, Lenkija);
- elektrinio verpimo prietaisas (KTU, Cheminės technologijos fakultetas, Lietuva).

2.1.1. Polikaprolaktono ir želatinos tirpalų paruošimas

Paruoštas 20 proc. polikaprolaktono tirpalas. Polimerų svėrimui naudotos analitinės svarstyklės „AP250D“ („Ohaus“, JAV). Į stiklinį buteliuką atsverta 20 g PCL granulių ir ant jų pipete užlašinta 80 g ledinės acto rūgšties. Į stiklinį buteliuką įdėtas magnetas, buteliukas užkimštas pastatytas ant magnetinės maišyklės su kaitinimu („ChemLand“, „SH-4C“). Polimero tirpalas maišytas esant 25 °C temperatūrai ir 250 aps./min. Tirpalas maišytas 24 val.

Paruoštas 20 proc. A tipo želatinos tirpalas. Į stiklinį buteliuką pasverta 10 g želatinos miltelių ir ant jų pipete užpilta 40 g 80 proc. acto rūgšties. 80 proc. acto rūgšties tirpalas paruoštas naudojant

98 proc. ledinę acto rūgštį. Į buteliuką su želatinos tirpalu įdėtas magnetas, tada buteliukas užkimštas ir pastatytas ant magnetinės maišyklės. Tirpalas maišytas esant 25 °C temperatūrai ir 250 aps./min. Tirpalas maišytas 24 val.

2.1.2. Polikaprolaktono / želatinos tirpalų mišinių paruošimas

Paruošti polikaprolaktono / želatinos mišinio tirpalai, kurie vėliau naudoti elektrinio verpimo procese ir plėvelių liejime. Pagrindiniu kintamuoju tyrime laikytas tirpalų sumaišymo santykis. Po 24 val. atskirų polimerų tirpalų maišymo, PCL ir želatinos tirpalai skirtingais santykiais supilti į atskirus buteliukus ir maišyti dar 4 val. tokiomis pačiomis (25 °C temperatūra ir 250 aps./min.) sąlygomis.

Polikaprolaktono ir želatinos tirpalų santykiai bei gautų polimerinių tirpalų mišinių mėginių kodai pateikti 2.2 lentelėje.

2.2 lentelė. Polikaprolaktono ir želatinos sumaišymo santykiai mėginiuose

Polikaprolaktonas / želatina					
Nr.	Mėginio kodas	Polikaprolaktono tirpalo dalis v/v, %	Polikaprolaktono tirpalo tūris mišinyje, ml	Želatinos tirpalo dalis v/v, %	Želatinos tirpalo tūris mišinyje, ml
1.	Z1	100	20	0	0
2.	Z2	75	15	25	5
3.	Z3	50	10	50	10
4.	Z4	35	7	65	13
5.	Z5	20	4	80	16

2.1.3. Polikaprolaktono ir polivinilpirolidono tirpalų paruošimas

Paruoštas 20 proc. polikaprolaktono tirpalas. Į stiklinį buteliuką atsverta 20 g PCL granulių ir ant jų pipete užlašinta 80 g ledinės acto rūgšties. Į stiklinį buteliuką įdėtas magnetas, buteliukas užkimštas pastatytas ant magnetinės maišyklės. Polimerinis tirpalas maišytas esant 25 °C temperatūrai ir 250 aps./min. Tirpalas maišytas 24 val.

Paruoštas 9 proc. polivinilpirolidono tirpalas. Į stiklinį buteliuką pasverta 4,5 g PVP miltelių ir ant jų pipete užpilta 45,5 g 80 proc. acto rūgšties. 80 proc. acto rūgšties tirpalas paruoštas naudojant 98 proc. ledinę acto rūgštį. Į buteliuką su PVP tirpalu įdėtas magnetas, tada buteliukas užkimštas ir pastatytas ant magnetinės maišyklės. Tirpalas maišytas esant 25 °C temperatūrai ir 250 aps./min. Tirpalai maišyti 24 val.

2.1.4. Polikaprolaktono / polivinilpirolidono tirpalų mišinių paruošimas

Paruošti PCL / PVP mišinio tirpalai, kurie vėliau naudoti elektrinio verpimo procese ir plėvelių liejime. Pagrindiniu kintamuoju tyrime taip pat laikytas tirpalų sumaišymo santykis. Homogeniški PCL ir PVP tirpalai skirtingais santykiais buvo supilti į atskirus buteliukus ir maišyti dar 4 val. esant tokiomis pačiomis sąlygoms.

Polikaprolaktono ir polivinilpirolidono tirpalų santykiai ir gautų polimerinių tirpalų mišinių mėginių kodai pateikti 2.3 lentelėje.

2.3 lentelė. Polikaprolaktono ir polivinilpirolidono sumaišymo santykiai mėginiuose

Polikaprolaktonas / polivinilpirolidonas					
Nr.	Mėginio kodas	Polikaprolaktono tirpalo dalis v/v, %	Polikaprolaktono tirpalo tūris mišinyje, ml	Polivinilpirolidono tirpalo dalis v/v, %	Polivinilpirolidono tirpalo tūris mišinyje, ml
1.	P1	100	20	0	0
2.	P2	75	15	25	5
3.	P3	50	10	50	10
4.	P4	35	7	65	13
5.	P5	20	4	80	16

2.1.5. Neaustinių medžiagų formavimas elektrinio verpimo įrenginiu



2.1 pav. Elektrinio verpimo įrenginys

Paruošti polimerų tirpalai ir jų mišiniai buvo naudoti elektrinio verpimo procese. Elektrinio verpimo metu naudota įranga pateikta 2.1 paveiksle. Tyrimų metu naudotas elektrinio verpimo įrenginys yra Kauno technologijos universitete, Cheminės technologijos fakultete. Proceso metu suformuotos neaustinės medžiagos ir vamzdiniai konstruktai iš PCL, PCL / PVP ir PCL / želatinos gijų.

2.4 lentelė. Elektrinio verpimo sąlygos

Mėginiai	Įtampa, kV	Atstumas tarp adatos ir kolektoriaus, cm	Adatos dydis	Oro temperatūra, °C	Santykinė drėgmė, %	Polimero tiekimo debitas, ml/h	Kolektoriaus sukimosi greitis, aps./min.
Z1, Z2, Z3, Z4, Z5	30	17	Adatos kalibras –23 (išorinis adatos skersmuo – 0,642 mm, vidinis adatos skersmuo – 0,337 mm)	25±2	55±5	1,7	400
P1, P2, P3, P4, P5	20	12		21±2	45±5	1,2	400

Atliktas elektrinis verpimas su mėginiais Z1, Z2, Z3, Z4, Z5 ir P1, P2, P3, P4, P5. Sąlygos, kurios naudotos elektrinio verpimo metu neaustiniams pluoštams gauti pateiktos 2.4 lentelėje. Elektrinio verpimo metu buvo naudoti du kolektoriai: ritinys, kuris buvo padengtas folija ir plieninis virbas ant kurio formuoti vamzdiniai pluoštiniai konstruktai (žr. 2.2 pav.). Visų mėginių formavimo trukmė – 1 valanda.



2.2 pav. Elektrinio verpimo produktai

Elektrinio verpimo produktai džiovinti vakuuminėje džiovykloje („ChemLand“, „FCD-3000“) 40 °C temperatūroje 24 val.

2.1.6. Polimerinių plėvelių paruošimas

Paruoštos polimerinės plėvelės plastikinėse *petri* lėkštelėse. Kiekvieno polimerinio tirpalo mėginio (Z1, Z2, Z3, Z4, Z5 ir P1, P2, P3, P4, P5) imta po 5 ml. Polimeriniai tirpalai supilstyti į plastikines *petri* lėkšteles ir tolygiai, sukamuoju judesiu, paskirstyti *petri* lėkštelėje. *Petri* lėkštelės paliktos traukos spintoje 24 val., kad išgaruotų tirpiklis. Po 24 val. mėginiai išnešti į džiovyklą ir papildomai džiovinti 40 °C temperatūroje 24 val.

Gautų plėvelių mėginių kodai: Z1-P, Z2-P, Z3-P, Z4-P, Z5-P ir P1-P, P2-P, P3-P, P4-P, P5-P.

Išdžiovintos medžiagos paruoštos SEM (skenuojančių elektronų mikroskopas), FT-IR (Furjė transformacijos infraraudonojo spektro spektrometras), TGA (termogravimetrinė analizė), DSK (diferencinė skenuojamoji kalorimetrija), RSD (rentgeno spindulių difrakcija), vilgymo kampo analizei ir mechaninių savybių tyrimui.

2.1.7. Elektrinio verpimo metu suformuotų pluoštinių struktūrų charakterizavimas

Skenuojančių elektronų mikroskopija (SEM) – universalus ir populiarus tyrimo metodas, kurio metu naudojamas didelės energijos elektronų srautas vietoje šviesos šaltinio. Tyrimo metu gauti analizuojamų medžiagų vaizdai pasižymi didele skiriamąja geba bei vaizdo gyliu. SEM tyrimai naudingi nustatant elektrinio verpimo metu gautų pluoštų skersmenį ir porų dydį [75].

Elektrinio verpimo metu gautų pluoštų morfologija ir gijų geometrinės savybės analizuotos skenuojančiu elektronų mikroskopu „QUANTA 200 FEG“, („FEI“, JAV). SEM analizės parametrai: greitinanti įtampa – 3 kV, vaizdo didinimas nuo 500 iki 5000 kartų, darbinis atstumas (angl. *WD*) – 8,6–9,7 mm. Analizei naudotas 1x1 cm dydžio pluoštas, kuris gautas elektrinio verpimo metu, ir tokių pat matmenų *petri* lėkštelėje išlieta polimerinė plėvelė.

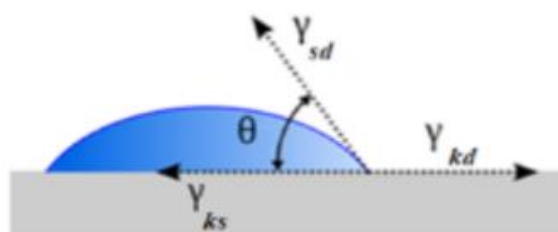
Gijų skersmeniui ir porų dydžiui nustatyti naudota kompiuterinė programa *ImageJ*. Buvo išmatuota kiekvieno mėginio 140 skirtingų gijų ir 80 porų skersmenų. Matavimai atlikti naudojant vienodo mastelio ir vienodo didinimo SEM nuotraukas.

Elektrinio verpimo metu gautų vamzdinių konstrukčių sienelių storiui ir skersmeniui nustatyti visi konstruktai buvo sukarpyti į 4 atskirus, ~ 0,5 cm aukščio, mėginius. Kiekvienas ~ 0,5 cm vamzdinis konstruktas buvo fotografuotas naudojant „Adnostar“ skaitmeninį mikroskopą. Sienelės storis ir skersmuo buvo išmatuoti kompiuterine programa *ImageJ*.

2.1.8. Paviršiaus vilgymo kampo nustatymas

Atlikti polimerinių plėvelių ir elektrinio verpimo metu gautų pluoštų vilgymo kampo tyrimai, siekiant įvertinti mėginių paviršių, kuris gali būti hidrofobinis arba hidrofilinis.

Vilgymo kampas θ susidaro skystosios (s), kietosios (k) ir dujinės (d) fazių sąlyčio viršūnėje (žr. 2.3 pav.). Fazių sąlyčio vietos pasižymi tam tikru paviršiaus įtempiumi γ_{sd} , γ_{ks} , γ_{kd} (sd – sąsaja tarp skystos ir dujinės fazės, ks – kietos ir skystos fazės, kd – kietos ir dujinės fazės) [76, 77].



2.3 pav. Vilgymo kampo matavimo metodas [76, 77]

Kieto kūno paviršius yra hidrofobiškas ir nevilgomas skysčiu, kai $\gamma_{kd} < \gamma_{ks}$ ir vilgymo kampas yra $\theta > 90^\circ$. Paviršius yra hidrofilinis ir vilgomas skysčiu, kai $\theta < 90^\circ$ [76, 77].

Tyrimo metu naudotas optinis įrenginys „Theta Lite TL 101“ („Biolin Scientific“, Suomija). Piltas 20 μ l distiliuoto vandens lašas ant mėginių paviršiaus. Tyrimas buvo atliktas kambario temperatūroje (20 ± 1 °C). Paviršiaus sąlyčio su vandeniu kampas matuotas pridėta programine įranga „OneAttension v1.0“ („Biolin Scientific“, Suomija).

2.1.9. Mėginių tyrimas Furjė transformacijos infraraudonojo spektrometru

Furjė transformacijos infraraudonųjų spindulių spektroskopija (FT-IR) yra universali analitinė priemonė, kuri naudojama grynų medžiagų, mišinių ar priemaišų identifikavimui [78]. FT-IR metodu

atliekama polimerinių mėginių analizė yra paprasta, greita ir gauti spektrai suteikia informacijos apie polimerų mišinyje esančias chemines jungtis ir jų virpesius, funkcinės grupes ar sąveikas [79, 80].

FT-IR spektrinei analizei naudotas nuplėštas, 4x4 cm dydžio, pluoštas, kuris gautas elektrinio verpimo metu bei tokių pat matmenų *petri* lėkštelėje išlieta polimerinė plėvelė. Mėginiai tirti spektrometru „Tensor 27“ („Bruker“, Lenkija) infraraudonojo (IR) spektro intervale nuo 4000 iki 650 cm^{-1} . Bangos ilgio tikslumas buvo $<0,01 \text{ cm}^{-1}$. Skiriamoji geba: $>0,4 \text{ cm}^{-1}$.

2.1.10. Rentgeno spindulių difrakcinė analizė

Rentgeno spindulių difrakcija (RSD) – paprasta, patikima ir nedestruktyvi analizės technika, kuri naudojama medžiagos struktūrai identifikuoti ir charakterizuoti [81]. Analizė pagrįsta abipusiu poveikiu tarp rentgeno spindulių ir tiriamosios medžiagos kristalinės gardelės. Kristalinė medžiagos sandara ir rentgeno spindulių bangos ilgis turi įtakos gautam difrakciniam vaizdai [82, 83].

RSD padeda įvertinti tiriamos medžiagos kristalinę struktūrą, kristalines ar amorfinės sritis, kristalų dydį ir jų išsidėstymą, todėl struktūriniai pokyčiai, kurie gali atsirasti maišant kelias skirtingas medžiagas, gali būti identifikuoti taikant šį metodą [83].

Elektrinio verpimo metu gautų pluoštų struktūrai nustatyti naudotas rentgeno difraktometras „ADVANCE D8“ („Bruker“, JAV) su Ni filtruota $\text{CuK}\alpha$ spinduliuote. RSD analizės parametrai: anodo įtampa 40 kV, naudoto detektoriaus judėjimo žingsnis – $0,02^\circ$, srovės stiprumas $I = 40 \text{ mA}$, matavimo trukmė žingsnyje – 38,4 s. Analizės tikslumas buvo $2\theta = 0,01^\circ$. Analizei naudotas nuo folijos nuplėštas 4x4 cm dydžio pluoštas (2 sluoksniai).

2.1.11. Diferencinė skenuojamoji kalorimetrinė ir termogravimetrinė mėginių analizė

Terminės analizės (TA) metu įvertintos elektrinio verpimo būdu gautų konstrukto šiluminės savybės, keičiant analizės metu naudojamą temperatūrą. Diferencinės skenuojamos kalorimetrijos (DSK) būdu nustatyti šilumos srauto pokyčiai. Mėginių masės pokytis įvertintas termogravimetrinės analizės (TGA) būdu. DSK ir TGA analizei atlikti atkirpti 1 cm ilgio vamzdiniai, elektrinio verpimo metu gauti, konstruktai.

DSK analizė atlikta naudojant „DSC 8500“ („Perkin Elmer“, JAV). DSK analizės parametrai: temperatūros didinimo greitis analizės metu – $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, temperatūros intervalas – $0\text{--}270 \text{ }^\circ\text{C}$, atmosfera – inertinės dujos (azotas).

TGA atlikta naudojant „TGA 4000“ („Perkin Elmer“, JAV) analizatorių. Analizės parametrai: temperatūros didinimo greitis analizės metu – $10 \text{ }^\circ\text{C}/\text{min}$, temperatūros intervalas – $0\text{--}800 \text{ }^\circ\text{C}$, bandinio aplinka – inertinės dujos (azotas).

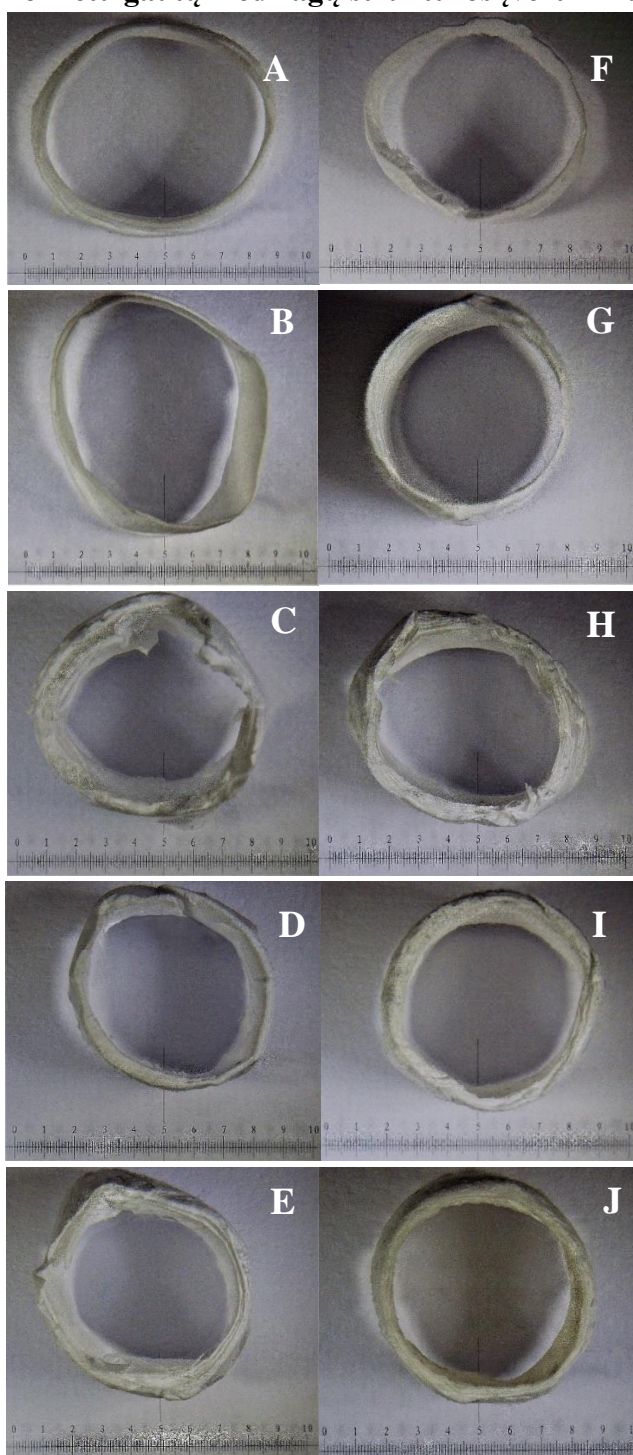
2.1.12. Mechaninių savybių tyrimo metodas

Konstrukto stipris tempiant (σ , MPa) buvo nustatytas naudojant universalią medžiagų bandymo mašiną „BDO-FB 0,5 TH“ („ZwickRoell“, Vokietija) kontroliuojamoje aplinkoje pagal standartą ASTM D882.

Mechaninių savybių tyrimams naudoti stačiakampio formos mėginiai, kurių matmenys: plotis ~ 10 mm, ilgis ~ 60 mm, storis $0,09\pm 0,01 \text{ mm}$. Vidutinės matmenų vertės apskaičiuotos iš trijų matavimų.

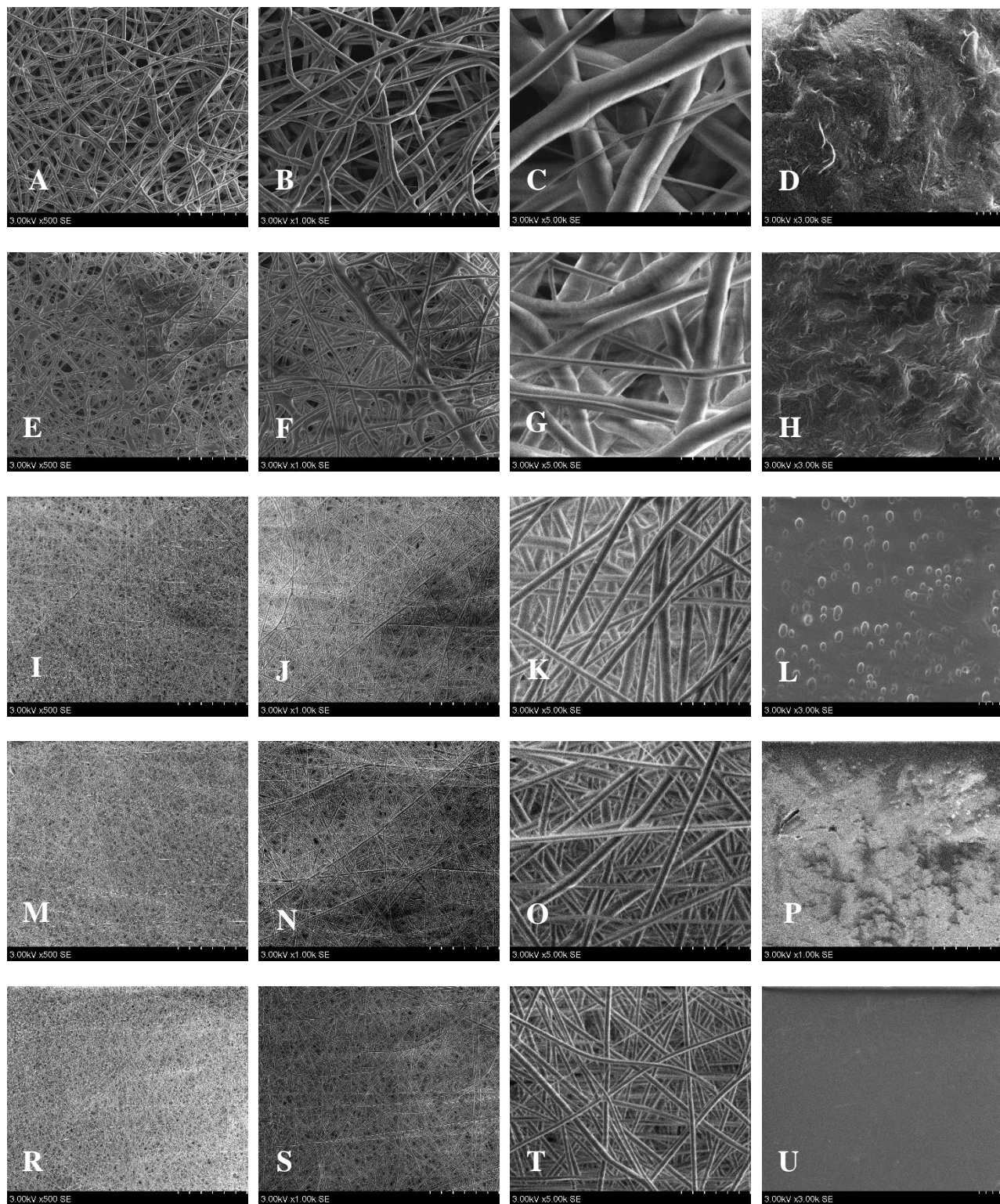
2.2. Rezultatai ir jų aptarimas

2.2.1. Elektrinio verpimo metu gautų medžiagų struktūros įvertinimas

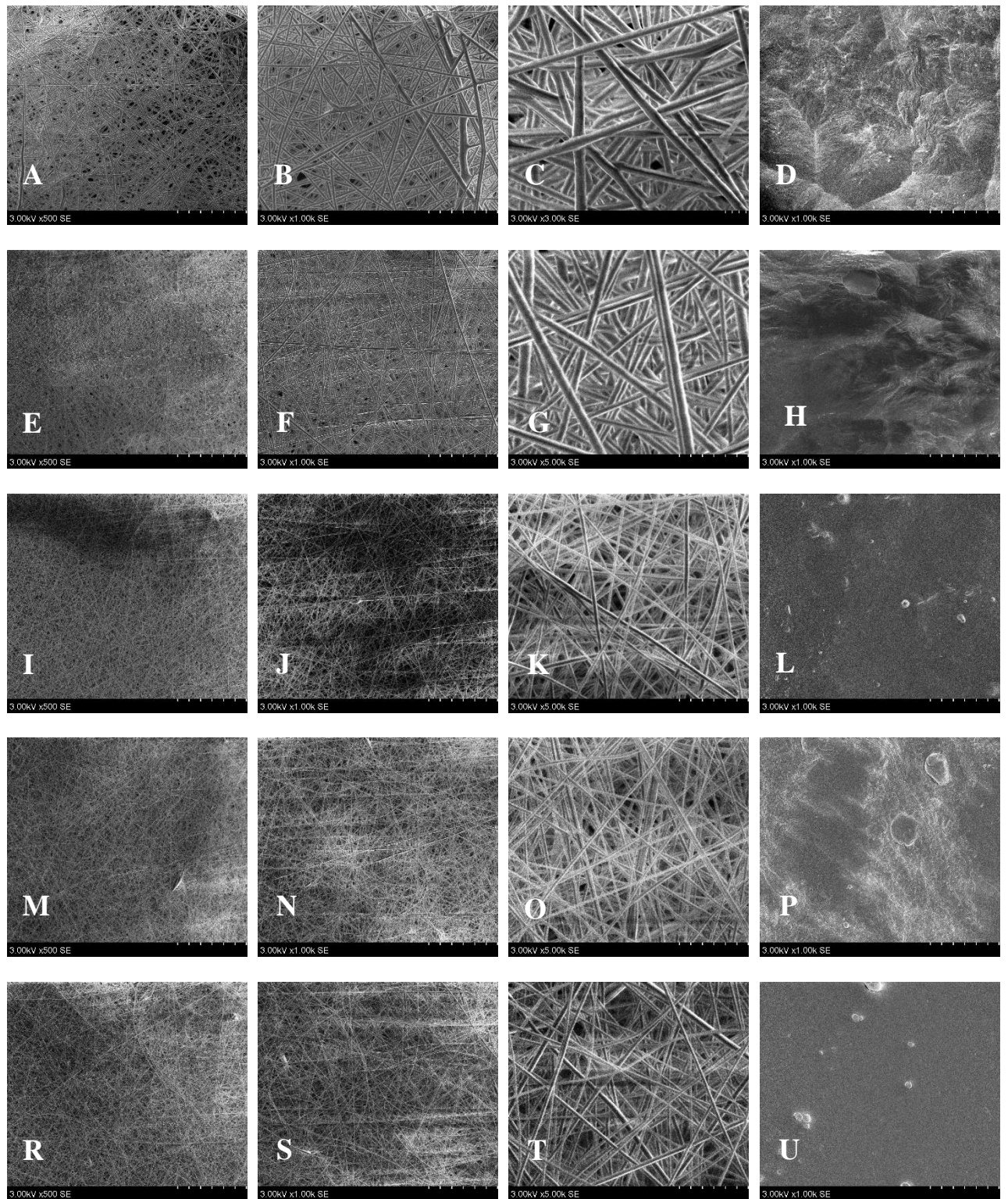


2.4 pav. Vamzdinių konstrukčių ir jų skerspjūvio nuotraukos. A – mėginys P1, B – mėginys P2, C – mėginys P3, D – mėginys P4, E – mėginys P5, F – mėginys Z1, G – mėginys Z2, H – mėginys Z3, I – mėginys Z4, J – mėginys Z5, skalė: 1 DIV = 0,1 mm

2.4 paveiksle pateiktos elektrinio verpimo metu gautų vamzdinių konstrukčių skerspjūvio nuotraukos, kuriose matyti, kad priklausomai nuo naudotų polimerų ir jų santykio, skiriasi konstrukčių sienelės storis. Elektrinio verpimo metu gauti vamzdiniai konstrukčiai buvo daugiasluoksniai ir sudaryti iš neaustinių gijų. Siekiant geriau įvertinti konstrukčių paviršiaus morfologiją, gijų dydį ir porų skersmenį, naudota SEM analizė.



2.5. pav. Medžiagų, gautų iš PCL ir PCL / PVP, SEM nuotraukos. A, B, C – elektrinio verpimo metu gautos pluoštas, mėginys P1; D – *petri* lėkštelėje gauta polimerinė plėvelė, mėginys P1-P; E, F, G – mėginys P2; H – mėginys P2-P; I, J, K – mėginys P3; L – mėginys – P3-P; M, N, O – mėginys P4; P – mėginys P4-P; R, S, T – mėginys P5; U – mėginys P5-P. Elektrinio verpimo sąlygos: $T = 21 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$, $\varphi = 45 \pm 5 \%$, $U = 20 \text{ kV}$, $l = 12 \text{ cm}$, tirpalo debitas – 1,2 ml/h



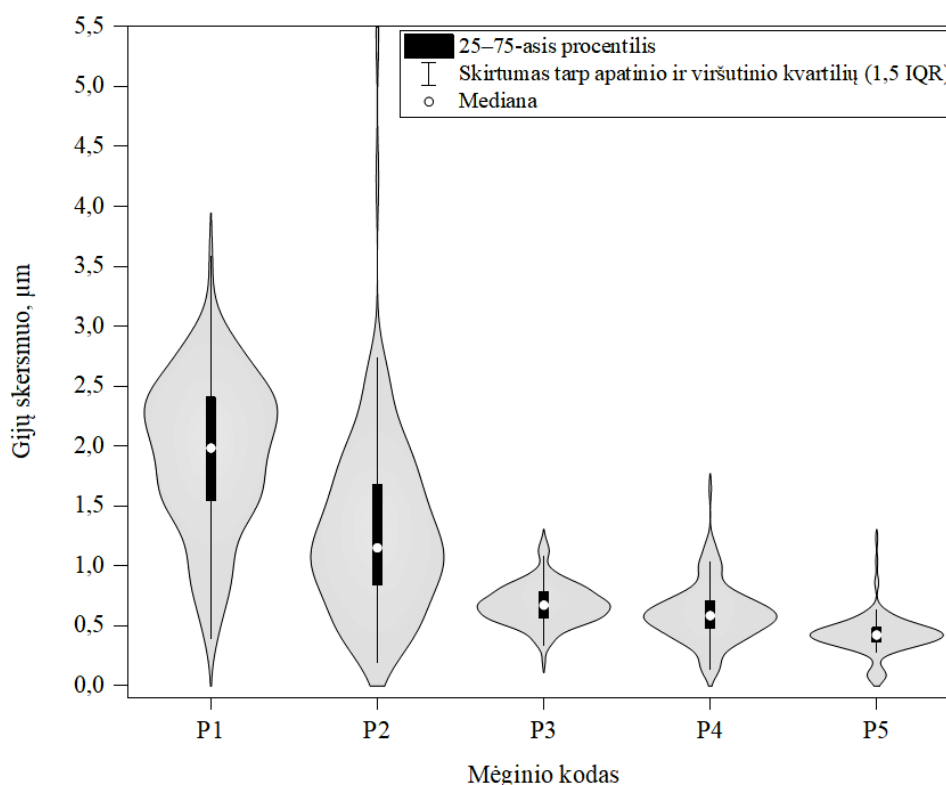
2.6 pav. Medžiagų, gautų iš PCL ir PCL / želatinos SEM nuotraukos. A, B, C – elektrinio verpimo metu gautas pluoštas, mėginys Z1; D – *petri* lėkštelėje gauta polimerinė plėvelė, mėginys Z1-P; E, F, G – mėginys Z2; H – mėginys Z2-P; I, J, K – mėginys Z3; L – mėginys – Z3-P; M; N, O – mėginys Z4; P – mėginys Z4- P; R, S, T – mėginys Z5; U – mėginys Z5-P; Elektrinio verpimo sąlygos: $T = 25 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$, $\varphi = 55 \pm 5 \%$, $U = 30 \text{ kV}$, $l = 17 \text{ cm}$, tirpalo debitas – 1,7 ml/h

2.5 paveiksle pateiktos elektrinio verpimo metu gautų pluoštų ir *petri* lėkštelėse liejimo metu gautų polimerinių plėvelių SEM nuotraukos, kai medžiagos buvo gautos naudojant skirtingus PCL ir PVP polimerų tirpalų santykius. 2.5 paveiksle matyti, kad elektrinio verpimo būdu gautų mėginių gijos yra

išsidėsčiusios įvairiomis kryptimis. Nustatyta, kad PCL ir PVP tirpalų santykis turėjo įtakos pluoštinei struktūrai, nes esant didesniai PVP tirpalo kiekiui gautos lygios ir visiškai išsisklaidžiusios gijos. Be to, didinant PVP kiekį elektrinio verpimo mišinyje buvo suformuotos tankesnės pluošto struktūros (žr. 2.5 pav. G, K, O, T). Priešingai, esant mažam PVP kiekiui (žr. 2.5 pav. C, E, F, G), nustatyta, kad tam tikrose vietose gijos yra netolygios ir ne iki galo išsisklaidžiusios. Visais atvejais, nepriklausomai nuo tirpalų sumaišymo santykio, elektrinio verpimo būdu buvo suformuotos pluoštinės struktūros. Taip pat iš pateiktų SEM analizės nuotraukų matyti, kad mėginių P3, P4 ir P5 (žr. 2.5 pav. K, O, T) gijos smulkesnės nei P1 ir P2 mėginių (žr. 2.5 pav. C ir G). Tokie rezultatai parodė, kad PVP kiekio didinimas turėjo teigiamos įtakos verpiamo pluošto struktūrai.

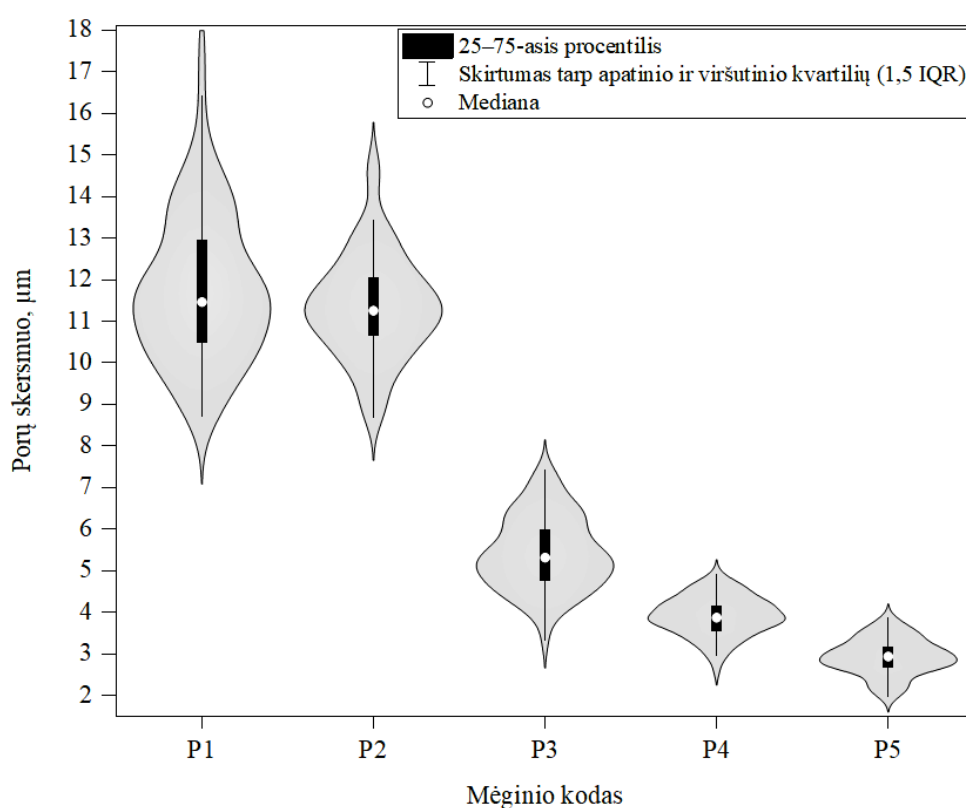
2.6 paveiksle pateiktos elektrinio verpimo metu gautų pluoštų ir *petri* lėkštelėse liejimo metu gautų polimerinių plėvelių SEM nuotraukos, kai produktai buvo gauti naudojant skirtingus PCL ir želatinos polimerinių tirpalų santykius. 2.6 paveiksle matyti, kad elektrinio verpimo būdu suformuotų mėginių gijos išsidėsčiusios įvairiomis kryptimis ir visais atvejais buvo suformuotos pluoštinės struktūros. Lyginant pluoštus, kuriuose buvo PVP priedo, pastebėta, kad naudojant želatinos ir PCL tirpalų mišinius buvo gautos vienodesnės ir visiškai išsisklaidžiusios gijos, išskyrus gryną PCL (žr. 2.6 pav. B ir C), kur buvo suformuotos didesnio skersmens gijos. Lyginant mėginius P1 (žr. 2.5 pav. A, B, C) ir Z1 (žr. 2.6 pav. A, B, C) nustatyta, kad elektrinio verpimo sąlygos turėjo didelę įtaką pluošto struktūrai. Mėginiai P1 ir Z1 žymi konstruktus, kurie gauti iš gryno PCL polimero tirpalo. Pluoštų formavimo metu buvo naudotos skirtingos elektrinio verpimo sąlygos, todėl konstrukto Z1 pluoštas buvo tankesnis ir gijos daug siauresnės, lyginant su P1 mėginio pluoštu ir gijomis.

2.2.2. Pluošto gijų ir porų skersmens priklausomybė nuo polikaprolaktono ir polivinilpirolidono polimerų sumaišymo santykio



2.7 pav. Pluošto gijų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / PVP polimerų mišinys

2.7 paveiksle pateiktas elektrinio verpimo metu suformuotų PCL ir PCL / PVP pluošto gijų skersmens pasiskirstymas, kai buvo naudoti skirtingi polimerų santykiai mišiniuose. Pagal pateiktą grafiką (žr. 2.7 pav.) nustatyta, kad gijų skersmuo mažėjo didinant PVP priedo kiekį polimerų mišinyje. Intensyvus gijų skersmens sumažėjimas stebėtas tarp mėginių P1, P2 ir P3, kai į gryną PCL polimero tirpalą buvo įmaišyta PVP polimero tirpalo. P1 mėginio atveju 75 % gijų skersmens reikšmių ne mažesnės už 1,55 μm ir 75 % ne didesnės už 2,40 μm . Atitinkamai mėginio P2 atveju 75 % gijų skersmens reikšmių ne mažesnės už 0,8 μm , o 75% gijų skersmens reikšmių yra ne didesnės už 1,65 μm . P3 mėginio atveju 75 % gijų skersmens reikšmių ne mažesnės už 0,60 μm ir 75 % ne didesnės už 0,80 μm . Minimalus gijų skersmens sumažėjimas stebėtas tarp mėginių P3, P4 ir P5. Didžiausias mažiausio skersmens gijų pasiskirstymas nustatytas P5 mėginio atveju, kai polimero mišinys buvo gautas sumaišius PCL ir PVP polimerų tirpalus santykiu 1:4. Šiame mėginyje 75 % gijų skersmens reikšmių buvo ne mažesnės už 0,40 μm ir 75 % ne didesnės už 0,45 μm . Tarpusavyje lyginant P1 ir P5 mėginius, gijų skersmuo sumažėjo 5 kartus.



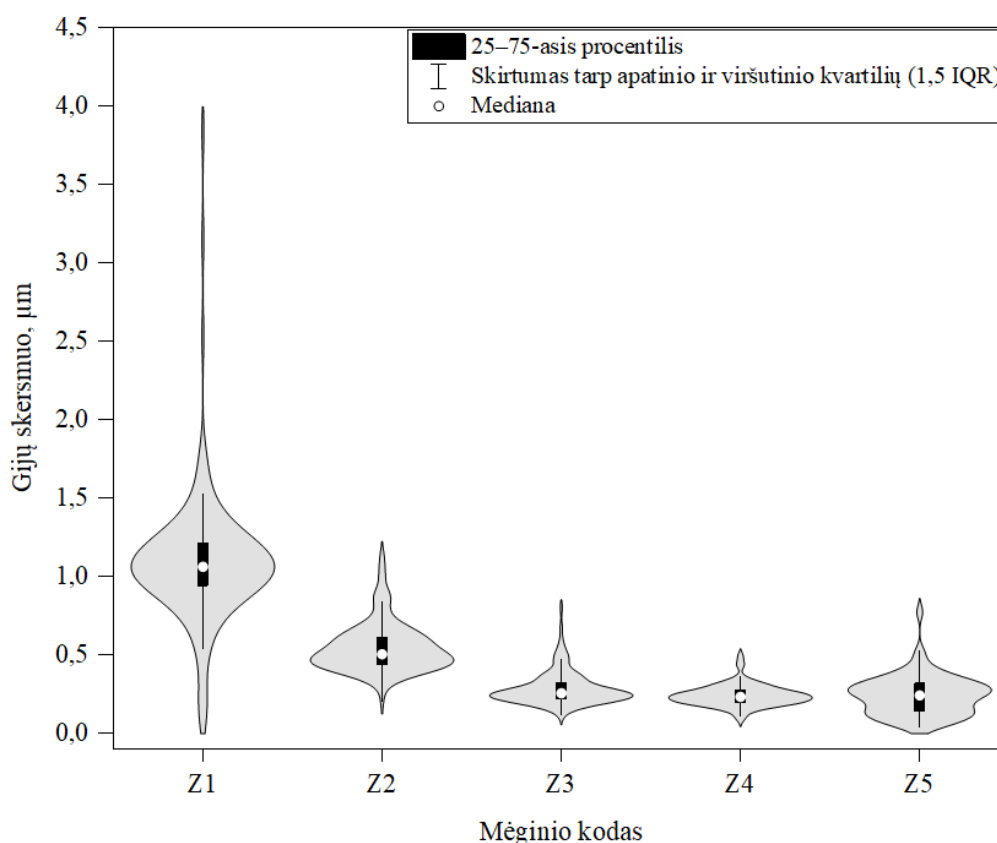
2.8 pav. Pluošto porų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / PVP polimerų mišinys

2.8 paveiksle pateikta pluošto porų skersmens priklausomybė nuo polimerų santykio mišinyje, kai naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / PVP polimerų mišinys. Pagal pateiktus duomenis buvo apskaičiuota porų skersmens mediana, kuri buvo nuo 2,9 μm iki 11,5 μm . Taip pat nustatyta, kad į PCL tirpalą įmaišius nedidelį kiekį PVP priedo nebuvo pastebėtas intensyvus porų skersmens pasikeitimas tarp mėginių P1 ir P2. Tačiau sumaišius PCL ir PVP polimerų tirpalus santykiu 1:1 (mėginys P3) stebėtas staigus porų skersmens sumažėjimas. P1 mėginio atveju 75 % porų skersmens reikšmių buvo ne mažesnės už 10,4 μm ir 75 % ne didesnės už 12,9 μm . P3 mėginio atveju 75 % porų skersmens reikšmių buvo ne mažesnės už 4,8 μm , o 75 % porų skersmens reikšmių ne didesnės už 6 μm . Pastebėta, kad didinant PVP priedo kiekį polimerų mišinyje porų skersmuo

atitinkamai mažėjo. Mažiausias porų skersmuo nustatytas mėginyje P5, kur porų skersmuo buvo pasiskirstęs intervale 2,8–3 μm . Lyginant P1 ir P5 mėginius, porų skersmuo sumažėjo beveik 4 kartus.

2.2.3. Pluošto gijų ir porų skersmens priklausomybė nuo polikaprolaktono ir želatinos polimerų sumaišymo santykio

2.9 paveiksle pateiktas elektrinio verpimo metu suformuotų PCL ir PCL / želatinos pluošto gijų ir porų skersmens pasiskirstymas naudojant skirtingus polimerų santykius mišiniuose. Pagal gautus rezultatus stebėtas tolygus elektrinio verpimo metu gautų gijų skersmens mažėjimas, kai buvo didinamas želatinos priedo kiekis mišinyje. Staigus gijų skersmens sumažėjimas stebėtas, kai į PCL polimero tirpalą įmaišyta nedidelė dalis želatinos (mėginys Z2) santykiu 3:1 (PCL:želatina). Gijų skersmuo mėginyje Z2 sumažėjo 2,2 kartus lyginant su Z1 mėginiu.

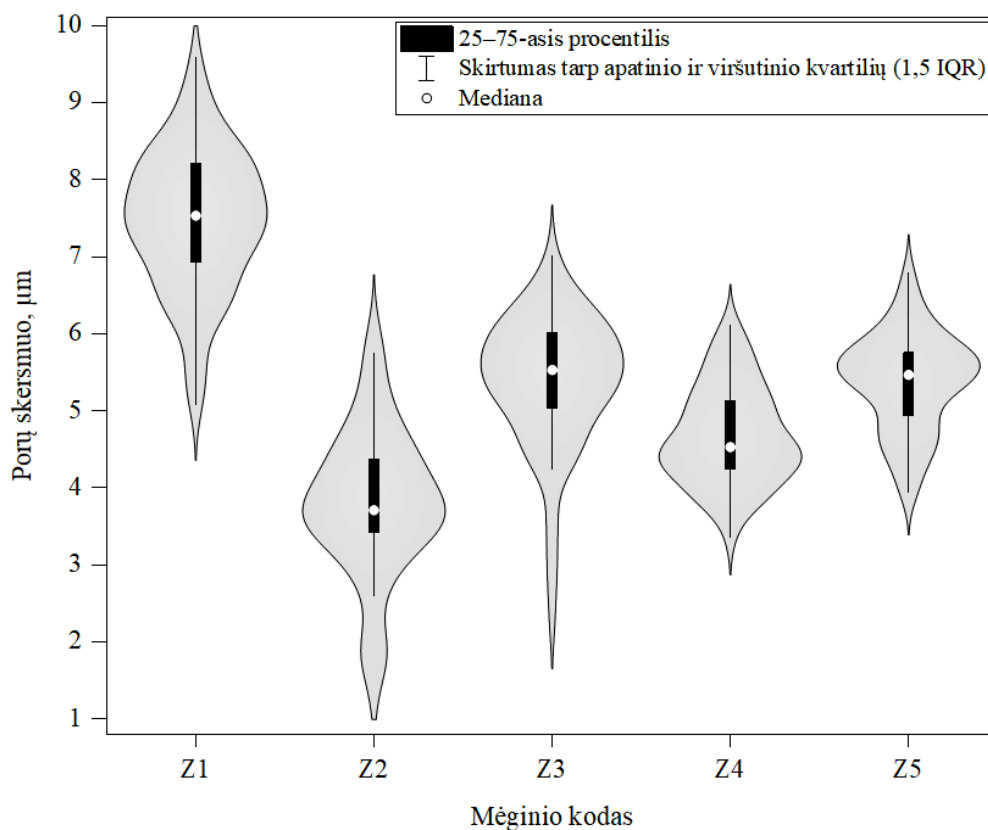


2.9 pav. Pluošto gijų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / želatinos polimerų mišinys

Atlikus skaičiavimus nustatyta, kad daugiausia didžiausio skersmens gijų buvo suformuota iš polimero tirpalo Z1, kur 75 % gijų skersmens reikšmių buvo ne mažesnės už 0,90 μm ir 75 % ne didesnės už 1,25 μm . Taip pat Z1 mėginyje, lyginant su Z2, Z3, Z4 ir Z5 mėginiais, rasta didžiausio 3,84 μm ir mažiausio 0,12 μm skersmens gijų. Didžiausia dalis mažiausio skersmens gijų buvo suformuota iš polimero tirpalo Z4, kur stebėtas siauriausias gijų skersmens pasiskirstymo intervalas, kai 75 % gijų skersmens reikšmių buvo ne mažesnės už 0,20 μm ir 75 % ne didesnės už 0,30 μm .

2.10 paveiksle pateikta pluošto porų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio, kai naudotas grynas PCL ir skirtingų santykių PCL / želatinos polimerų mišinys. Pagal pateiktus duomenis buvo apskaičiuota porų skersmens mediana, kuri buvo nuo 3,7 μm iki 7,5 μm . Įvertinus

gautus rezultatus nustatyta, kad į PCL tirpalą (mėginio kodas Z1) įmaišius nedidelį kiekį želatinos priedo, stebėtas intensyvus porų skersmens sumažėjimas. Lyginant mėginį Z1 su mėginiu Z2 porų skersmuo sumažėjo beveik 2 kartus. Tačiau sumaišius PCL ir želatinos polimerų tirpalus santykiu 1:1 (mėginys P3) stebėtas porų skersmens padidėjimas. Toliau didinant želatinos kiekį polimerų mišinyje porų skersmuo atitinkamai mažėjo ir naudojant didžiausią želatinos priedo koncentraciją mišinyje (mėginys Z5) buvo nustatytas porų skersmens padidėjimas, lyginant su mėginiu Z4. Mažiausias porų skersmuo rastas mėginyje Z2, kuriame porų skersmens dydžio pasiskirstymas stebėtas 1,3–6,0 μm intervale.



2.10 pav. Pluošto porų skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje. Elektrinio verpimo metu naudotas grynas PCL tirpalas ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / želatinos polimerų mišinys

Tarpusavyje lyginant 2.7 ir 2.9 paveiksluose pateiktus rezultatus nustatyta, kad elektrinio verpimo metu naudojant PCL / želatinos mišinį gauto pluošto gijų skersmuo daug mažesnis už konstruktyvų, sudarytą iš polimerinių mišinių su PVP priedu. Taip pat nustatytas aiškus skirtumas tarp gijų skersmens dydžio ir jo pasiskirstymo mėginiuose P1 ir Z1, kur elektrinio verpimo metu abiem atvejais naudotas tokios pat koncentracijos ir sudėties tirpalas (grynas PCL tirpalas). Tačiau pluoštų gamybos metu buvo naudotos skirtingos elektrinio verpimo sąlygos, tokios kaip temperatūra, atstumas tarp kolektoriaus, įtampa, tirpalo tiekimo debitas ir drėgmė. Todėl Z1 mėginio atveju mažesnio skersmens gijos galėjo susidaryti dėl didesnio atstumo tarp adatos ir kolektoriaus bei padidintos įtampos.

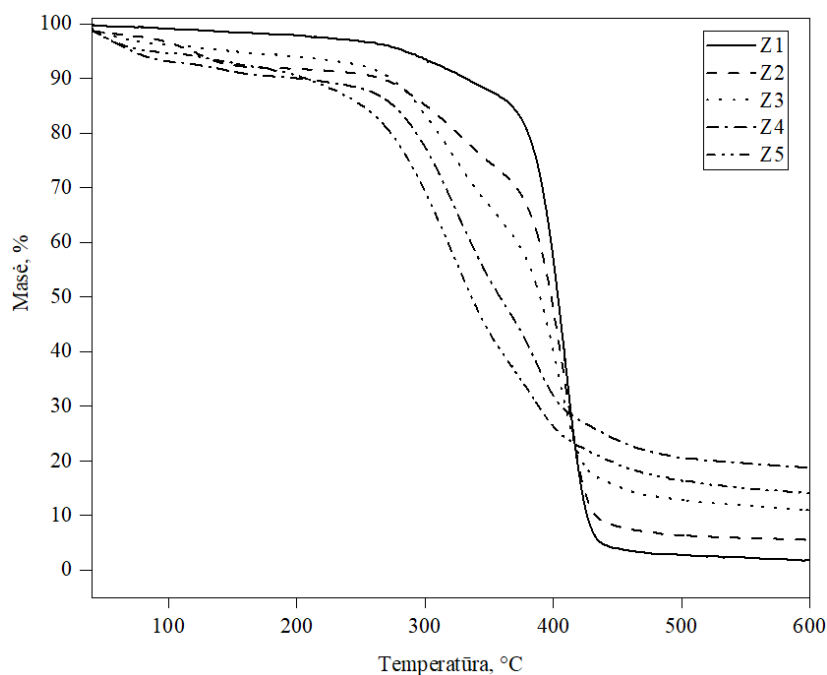
Remiantis gautais grafikų rezultatais galime teigti, kad suformuotos pluoštinės medžiagos gijų ir porų skersmuo priklausė nuo naudotų polimerų tirpalų sumaišymo santykio ir parinktų elektrinio verpimo proceso parametrų. PVP ir želatinos priedų koncentracijos didinimas teigiamai paveikė konstruktyvų

struktūrą. Tarpusavyje lyginant priedų įtaką buvo nustatyta, kad želatina turėjo didesnę poveikį gijų skersmeniui, nes buvo gautos geriau išsisklaidžiusios, lygios ir mažesnio skersmens gijos.

2.2.4. Pluošto terminės analizės rezultatai

Polimerų maišymas gali turėti teigiamą arba neigiamą įtaką elektrinio verpimo metu gautų pluoštų terminiam stabilumui. Elektrinio verpimo būdu suformuotų konstrukčių šiluminis stabilumas įvertintas atliekant terminę analizę (atlikta TGA ir DSK). Tyrimų metu gauti TGA rezultatai pateikti 2.11 ir 2.12 paveiksluose.

Želatinos priedo įtaka polimerinio pluošto, gauto elektrinio verpimo būdu, terminiam stabilumui pateikta 2.11 paveiksle, kuriame pavaizduotos mėginių TGA kreivės. Iš pateiktų duomenų matyti, kad mėginiui Z1 buvo būdingas vienos stadijos skilimas. Šio bandinio irimas pradėtas fiksuoti ties 368 °C temperatūra ir proceso pabaigta fiksuota ties 432 °C temperatūra. Įvertinti mėginio masės nuostoliai 368–432 °C temperatūros intervale ir apskaičiuota, kad proceso metu mėginio Z1 masės nuostoliai sudarė 92,7 %. Remiantis literatūros šaltiniais nustatyta, kad konstruktas terminio PCL skilimo metu netenka masės, nes nutrūksta poliesterio grandinės susidarant H₂O, CO₂ ir metilpentanoatui [84].



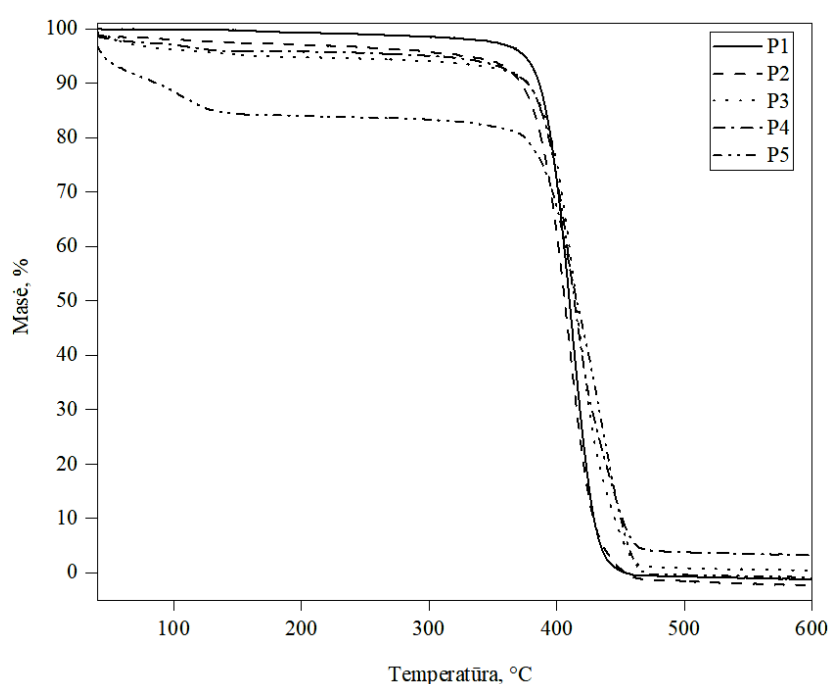
2.11 pav. PCL ir PCL / želatinos pluoštų, gautų elektrinio verpimo metu, TGA kreivės

PCL pluošto terminės analizės tyrimo rezultatus patvirtina Luiso Lozano-Sánchez'o ir kt. mokslininkų atliktas šiluminių ir struktūrinių savybių tyrimas su polikaprolaktonu, kuriame nustatytas panašus polimero masės netekimo ir skilimo intervalas [85]. Pluoštai iš PCL ir želatinos polimerų mišinių pasižymėjo trimis skilimo stadijomis, kurios nustatytos TGA kreivėse 2.11 paveiksle (Z2, Z3, Z4 ir Z5 mėginių kreivės). Pirmas masės netekimo etapas pluoštuose su želatina vyksta dėl želatinos absorbuoto vandens netekimo, antras etapas siejamas su polimerų grandinių skilimu, o paskutinis etapas – su terminiu polimero skaidymu.

Mišiniai su želatina, lyginant su grynu PCL pluoštu, pasižymėjo prastesniu šiluminiu stabilumu, tačiau visais atvejais pirmas masės netekimo etapas prasidėjo viršijus 50 °C temperatūrą. Normali

žmogaus kūno temperatūra yra 36,5–37,5 °C intervale, todėl galima teigti, kad visi elektrinio verpimo metu gauti konstruktai galėtų būti panaudoti biomedicinos tikslams ir implantuoti į žmogaus organizmą, nes atlaikytų terminius pokyčius [86].

Išanalizavus 2.12 paveiksle pateiktus duomenis nustatyta, kad mėginys P1 (grynas PCL) pasižymi vienos stadijos skilimo profiliu, kurio irimas prasideda ties 369,84 °C temperatūra ir mėginys visiškai suyra ties 449,72 °C temperatūra. Konstruktuose P2, P3, P4 ir P5, kuriuose yra PVP priedo, pradinis svorio netekimas stebėtas 40–150 °C temperatūros intervale. Šiame temperatūros intervale vandens netenkama dėl PVP priedo, kuris pasižymi hidrofilišėmis savybėmis [87]. Pagal 2.12 paveiksle gautas TGA kreives matyti, kad PVP kiekis neturėjo didelės įtakos pluošto terminiam stabilumui, nes konstrukto be PVP priedo (mėginys P1) terminė destrukcija stebėta 369,84–449,72 °C temperatūros intervale, tuo tarpu konstrukto su PVP priedu (mėginiai P2, P3, P4 ir P5) terminė destrukcija stebėta 352,39–466,47 °C temperatūros intervale.

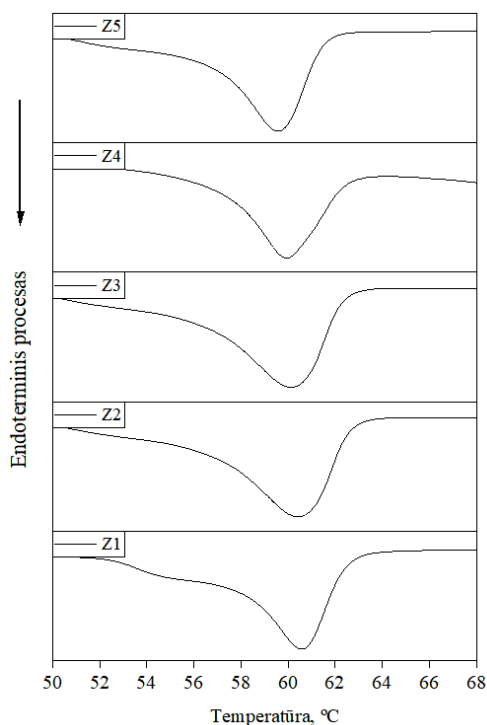


2.12 pav. PCL ir PCL / PVP pluoštų, gautų elektrinio verpimo metu, TGA kreivės

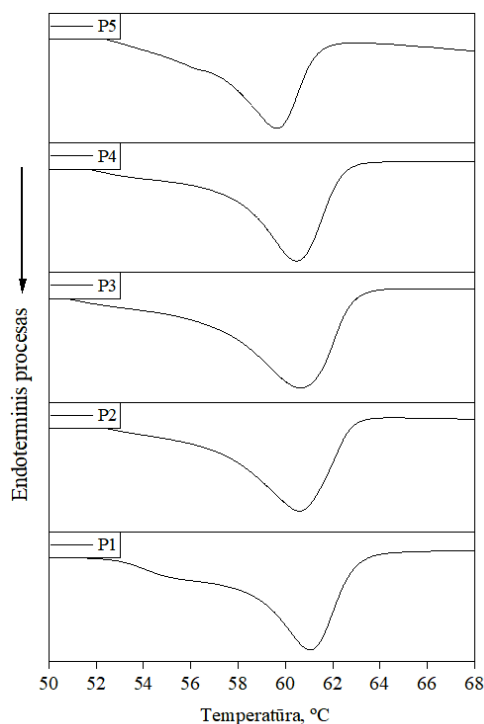
Terminis stabilumas yra vertinga savybė, kuri turi įtakos elektrinio verpimo konstrukto panaudojimui biomedicinos tikslams. Remiantis gautais rezultatais ir tarpusavyje lyginant TGA kreives 2.11 ir 2.12 paveiksluose buvo nustatyta, kad skiriasi pluoštinių konstrukto, kurie sudaryti iš polimerų mišinių, terminis stabilumas. Pluoštai su PCL ir želatinos priedu netenka masės žemesnėje temperatūroje, lyginant su PCL ir PVP pluoštais. Tačiau visi gauti konstruktai yra stabilūs aplinkos temperatūroje, todėl gali būti sterilizuoti pakankamai aukštoje temperatūroje ir implantuoti į žmogaus organizmą.

Atlikta DSK analizė su elektrinio verpimo produktais ir gauti rezultatai pateikti 2.13 ir 2.14 paveiksluose. Įvertinus gautus rezultatus buvo nustatyta, kad visų konstrukto kaitinimo metu rasta endoterminė smailė, kuri yra susijusi su PCL kristalų lydymusi 59–64 °C temperatūros intervale [88]. Gautos DSK kreivės parodė, kad želatinos (žr. 2.13 pav.) ir PVP (žr. 2.14 pav.) priedo koncentracijos didinimas turėjo įtakos endoterminės smailės padėčiai ir konstrukto lydymosi temperatūrai. 2.13 paveiksle Z1 mėginio atveju lydymosi temperatūros smailė, temperatūra apie 61,5 °C, didinant

želatinos kiekį nedaug pasislinko į kairę pusę, lyginant su mėginiu Z5, kurio lydymosi temperatūra buvo apie 59,6 °C. 2.14 paveiksle P1 mėginio lydymosi temperatūros smailė, kurios temperatūra apie 61,3 °C, didinant PVP kiekį taip pat pasislinko į kairę pusę, lyginant su mėginiu P5, kurio lydymosi temperatūra buvo apie 59,7 °C.



2.13 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių, sudarytų iš PCL ir PCL / želatinos, DSK kreivės



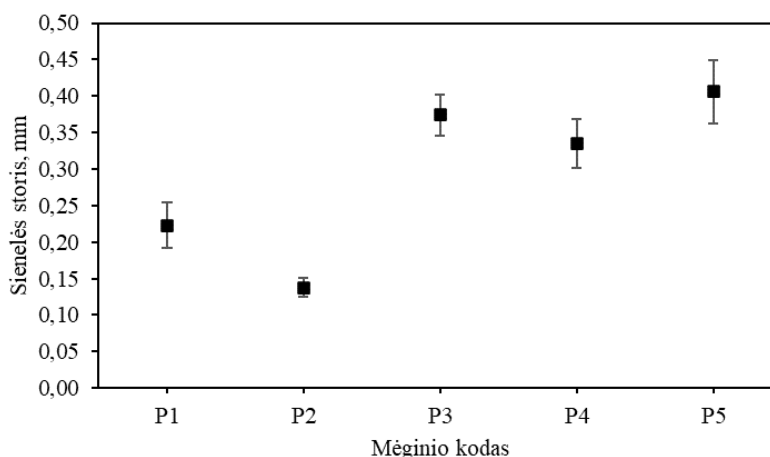
2.14 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių, sudarytų iš PCL ir PCL / PVP, DSK kreivės

Tyrimo metu taip pat pastebėta, kad endoterminių smailių, kurios rodo PCL lydymosi temperatūrą, reikšmės nebuvo vienodos visuose tirtuose vamzdiniuose konstrukčiuose. Pasikeitusi smailių padėtis

parodė sąveiką tarp PCL ir želatinos bei PCL ir PVP polimerų. Skirtingų polimerų maišymas ir jų sąveika turėjo įtakos gautų konstrukčių šiluminėms savybėms, kurias galima reguliuoti keičiant naudojamų polimerų sumaišymo santykius.

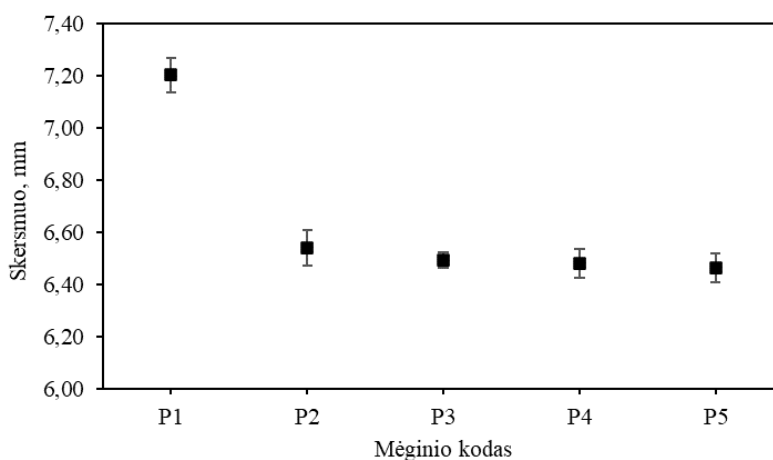
2.2.5. Vamzdinio konstrukto sienelės storio ir skersmens priklausomybė nuo polimerų mišinio santykio

Išmatuoti elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių sienelių storiai ir skersmenys. Konstrukčių, gautų naudojant PCL ir skirtingų sumaišymo santykių PCL / PVP polimerų mišinius, sienelės storis buvo nuo 0,14 mm iki 0,41 mm (žr. 2.15 pav.). Didesnio sienelės storio (0,41 mm) produktas buvo gautas naudojant mėginį P5, kai PVP priedo koncentracija mišinyje buvo 7,2 %.



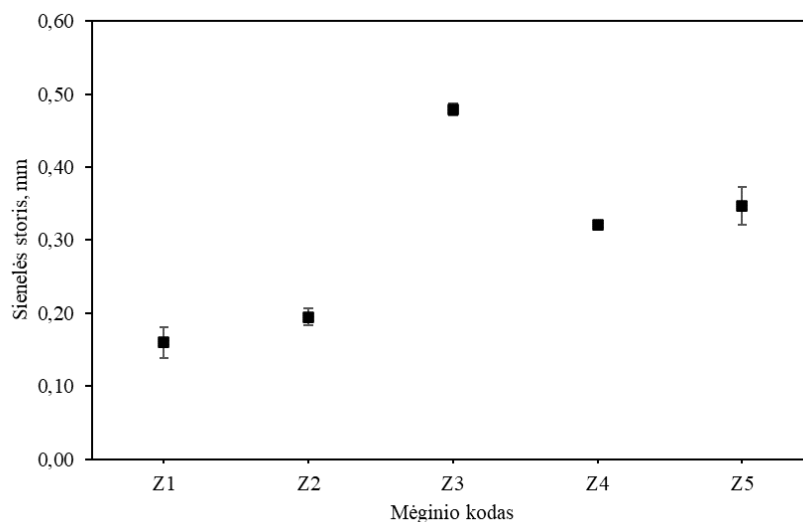
2.15 pav. Vamzdinio konstrukto sienelės storio priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / PVP polimerų mišiniai

Nustatytas vamzdinių konstrukčių, gautų naudojant PCL ir PCL / PVP polimerų mišinius, skersmens intervalas, kuris buvo 6,46–7,20 mm (žr. 2.16 pav.). Pastebėta, kad didinant PVP priedo kiekį mišinyje, konstrukto skersmuo sumažėjo ir mėginių su PVP priedu skersmuo svyravo nuo 6,46 mm iki 6,54 mm.

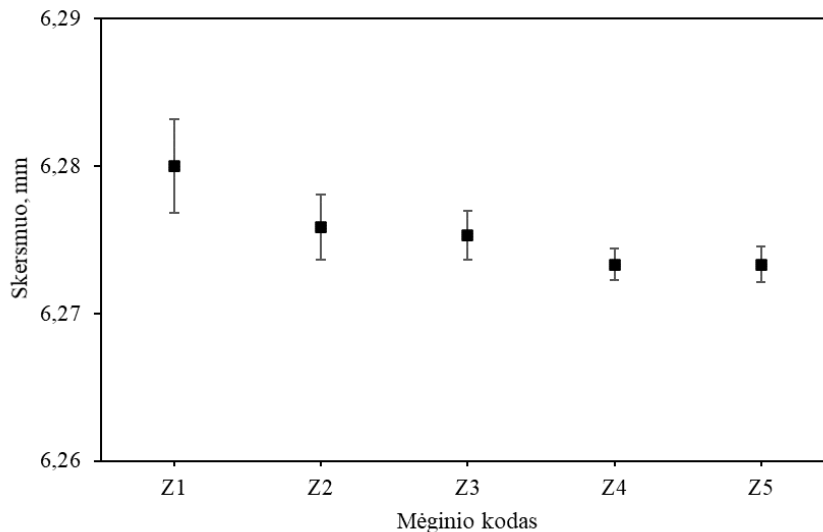


2.16 pav. Vamzdinio konstrukto skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / PVP polimerų mišiniai

Konstruktų, gautų naudojant PCL ir PCL / želatinos polimerų mišinius, sienelės storis buvo nuo 0,16 mm iki 0,48 mm (žr. 2.17 pav.). Didesnio sienelės storio (0,48 mm) vamzdinis konstruktas buvo gautas naudojant mėginį Z3, kai želatinos priedo koncentracija polimerų mišinyje buvo 10 %. Vamzdinių konstrukčių, gautų naudojant želatinos priedą, skersmuo buvo apie 6,28 mm (žr. 2.18 pav.). Pastebėta, kad didinant želatinos priedo kiekį mišinyje, Z4 ir Z5 konstrukto skersmuo, lyginant su Z1 konstruktu, sumažėjo 0,13 %.



2.17 pav. Vamzdinio konstrukto sienelės storio priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / želatinos polimerų mišiniai

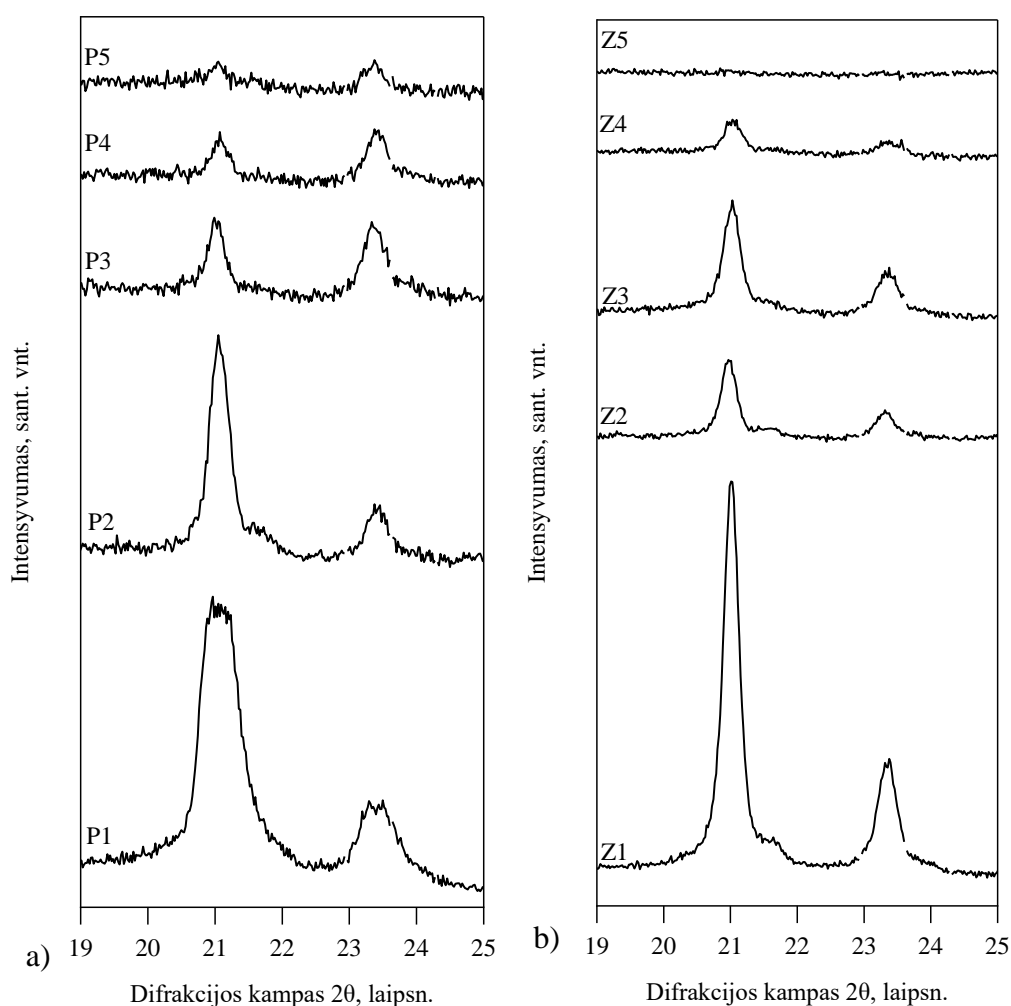


2.18 pav. Vamzdinio konstrukto skersmens priklausomybė nuo polimerų sumaišymo santykio mišinyje, verpimo metu naudotas PCL tirpalas ir PCL / želatinos polimerų mišiniai

Tarpusavyje lyginant 2.15 ir 2.17 paveiksluose pateiktus rezultatus nustatyta, kad konstrukčių, gautų naudojant polimerų mišinius su želatinos priedu, sienelės storis buvo kiek mažesnis nei konstrukčių su PVP priedu. Sienelės storiui įtakos turėjo gijos iš kurių buvo sudarytas pluoštinis konstruktas. Gijų su želatinos priedu skersmuo buvo mažesnis nei gijų su PVP priedu, dėl šios priežasties konstruktai su želatina turėjo plonesnes sienes.

2.2.6. Rentgeno spindulių difrakcinės analizės rezultatai

Elektrinio verpimo metu gautų pluoštų struktūra įvertinta rentgeno spindulių difrakcinės analizės metodu. 2.19 paveiksle a pateikta pluoštų, gautų iš PCL ir PCL / PVP mišinio, rentgeno spindulių difraktograma. P1 mėginio (grynas PCL polimero tirpalas) atveju grafike rasta intensyvi smailė ties $21,05^\circ 2\theta$ ir sąlyginai mažo intensyvumo smailė ties $23,15^\circ 2\theta$. Gauti konstruktai išlaikė polikaprolaktonui būdingą pusiau kristalinį pobūdį, nes nustatytos smailės yra būdingos PCL polimerui [89]. Didėjant PVP kiekiui polimerų mišinyje, piko poslinkių nepastebėta, tačiau smailių intensyvumas ties $21,05^\circ$ ir $23,15^\circ 2\theta$ itin sumažėjo. PVP priedo koncentracijos didinimas polimerų mišinyje sumažino konstrukto kristališkumą, todėl gauti elektrinio verpimo produktai pasižymėjo amorfine struktūra. Kitų mokslininkų atlikti tyrimai taip pat parodė, kad PVP priedo naudojimas turėjo įtakos konstrukto kristališkumo sumažėjimui [90].



2.19 pav. Elektrinio verpimo būdu suformuotų konstrukčių rentgeno spindulių difraktograma; a – pluoštinių produktų, kurie gauti iš PCL tirpalo ir PCL / PVP polimerų tirpalo mišinio, difraktogramos kreivės; b – pluoštinių produktų, kurie gauti iš PCL tirpalo ir PCL / želatinos polimerų tirpalo mišinio, difraktogramos kreivės

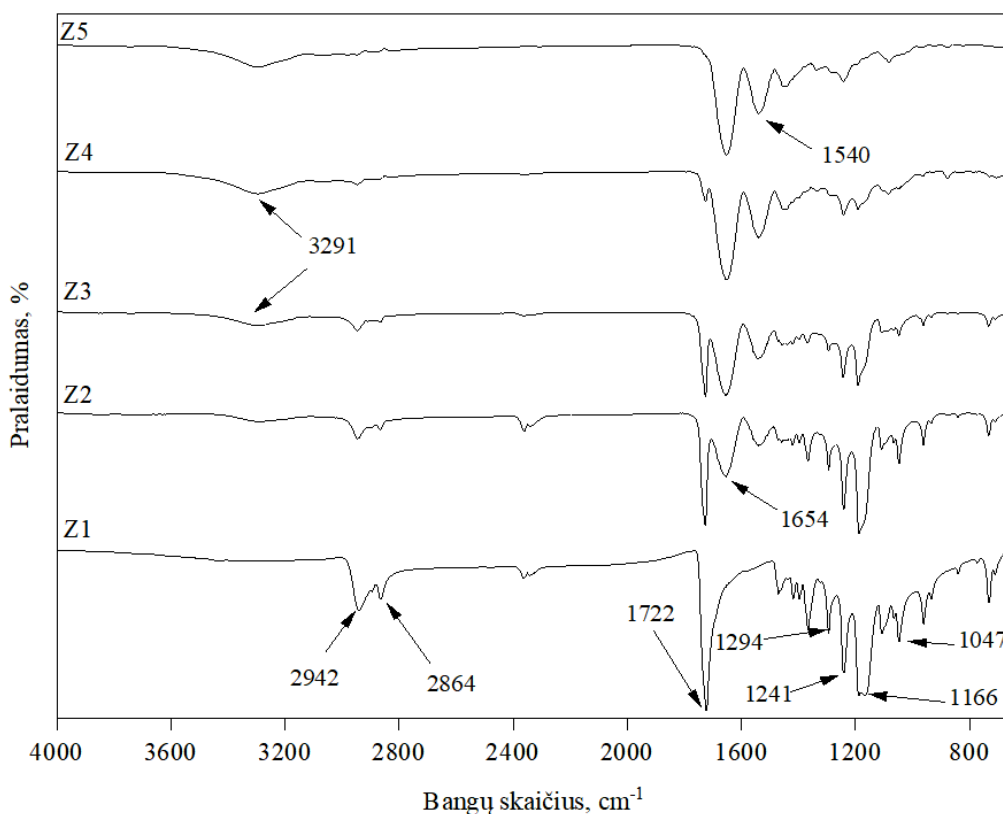
Qian'as ir kt. mokslininkai taip pat atliko rentgeno spindulių difrakcinės analizės tyrimus su grynu PCL bei su PCL ir kitų polimerų mišiniais. Tyrimo metu buvo gauta beveik identiška rentgeno spindulių difraktograma pagal kurią nustatyti gryno PCL smailių difrakcijos laipsniai, kurie buvo 21° ir $23,5^\circ 2\theta$ [91]. 2.19 paveiksle b pateikta pluoštų, gautų iš PCL ir PCL / želatinos mišinio, rentgeno

spindulių difraktograma. Z1 mėginio (grynas PCL polimero tirpalas) atveju rasta intensyvi smailė ties $21,0^\circ$ ir santykinai mažo intensyvumo smailė ties $23,4^\circ$ 2θ . Didėjant želatinos priedo koncentracijai polimerų mišinyje smailių intensyvumas ties $21,0^\circ$ ir $23,4^\circ$ sumažėjo, o Z5 mėginio atveju smailių šiose difrakcijos kampo reikšmėse nerasta.

Pagal gautus rezultatus nustatyta, kad elektrinio verpimo metu gautų pluoštų kristališkumo laipsnis priklauso nuo polimerų sumaišymo santykio. Konstruktai, kurie buvo gauti iš polimerinių tirpalų su PVP arba želatinos priedu, tapo amorfiškesni. Toks struktūros pasikeitimas turi įtakos biologinio skaidymo proceso intensyvumui, nes hidrolizės atveju pirmiausia bus veikiamos amorfinės sritys [92]. Todėl formuojant konstruktus iš polimerų mišinių yra būtina atsižvelgti į atskirų polimerų įtaką struktūros savybėms.

2.2.7. Furjė transformacijos infraraudonojo spektro analizės rezultatai

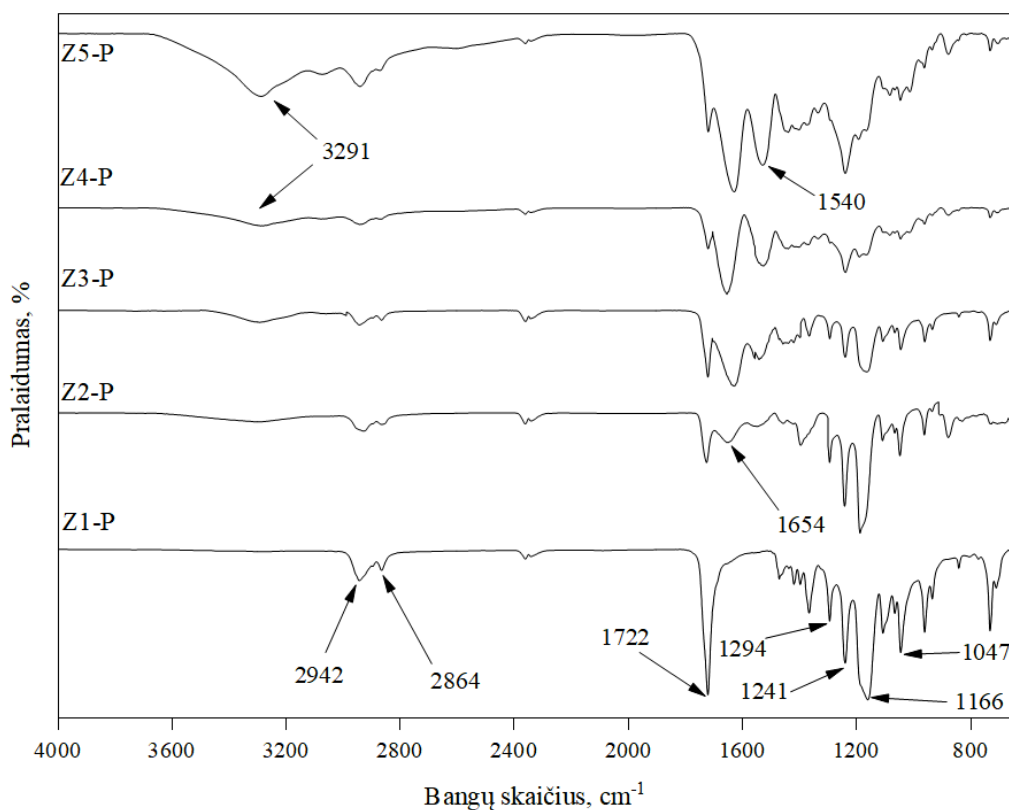
Siekiant identifikuoti polimerų funkcines grupes ir patvirtinti PCL sąveiką su PVP arba želatina, elektrinio verpimo būdu gauti konstruktai iš PCL, PCL / PVP ir PCL / želatinos mišinių buvo tirti FT-IR metodu.



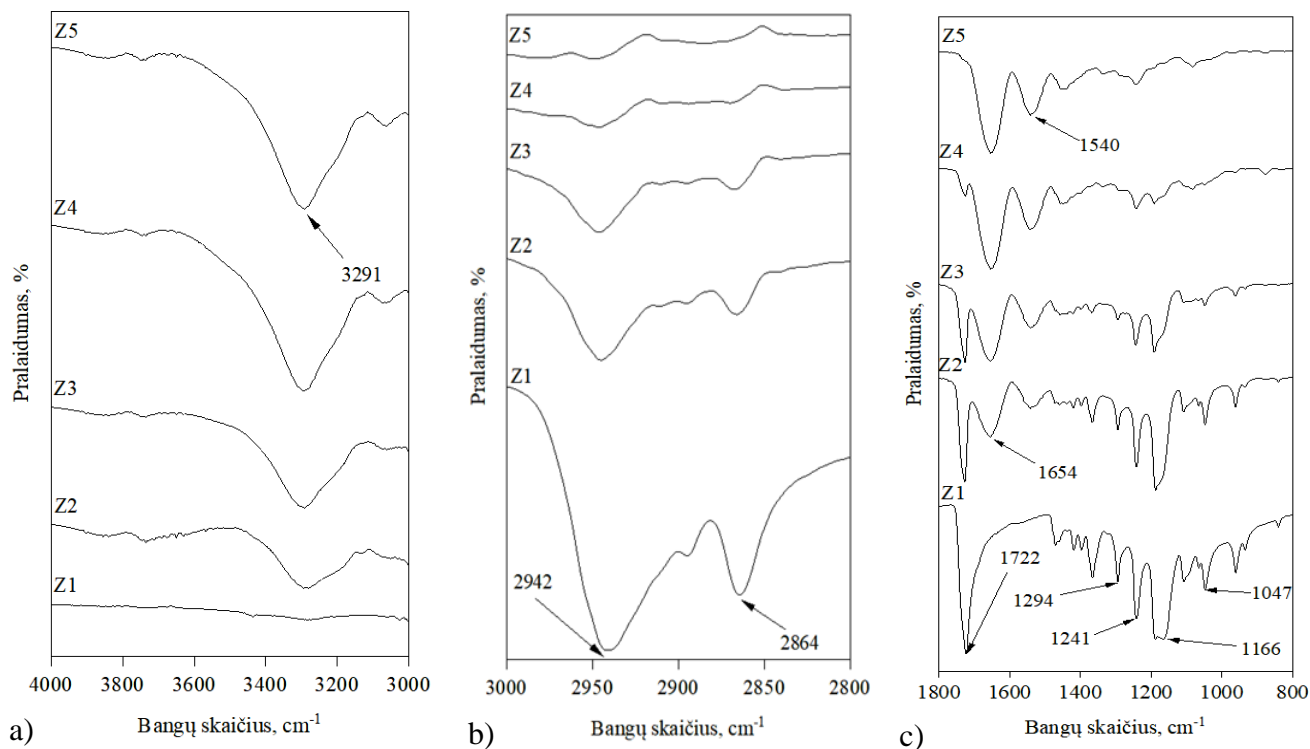
2.20 pav. Z1, Z2, Z3, Z4 ir Z5 mėginių, gautų elektrinio verpimo metu, FT-IR spektrai

IR spinduliuotės spektro fragmente (žr. 2.20, 2.21 pav. ir 2.22 pav., b) rastos polikaprolaktonui būdingos absorbcijos juostos ties 2942 cm^{-1} ir 2864 cm^{-1} , kurios nusako metileno (CH_2) grupių asimetrinius (ties 2942 cm^{-1}) ir simetrinius (ties 2864 cm^{-1}) valentinius virpesius. Spektro fragmente, kurio intervalas $1800\text{--}800\text{ cm}^{-1}$ (žr. 2.22 pav., c), intensyvi juosta, esanti ties 1722 cm^{-1} bangos skaičiumi, atsiranda dėl karboksigrupės valentinių virpesių, todėl yra pasislinkusi spektre dėl karbonilo $\text{C}=\text{O}$ grupės buvimo, kuri būdinga esteriams. Smailės juostos ties 1241 cm^{-1} ir 1166 cm^{-1} atitinkamai priskirtos asimetriniams ir simetriniams C-O-C valentiniams virpesiams. C-O ir C-C

valentiniai virpesiai kristalinėje fazėje rasti ties 1294 cm^{-1} absorbcijos juosta ir C–O valentiniai virpesiai identifiukuoti ties 1047 cm^{-1} bangos skaičiumi.



2.21 pav. Z1-P, Z2-P, Z3-P, Z4-P ir Z5-P mėginių, gautų liejant polimerų tirpalus *petri* lėkštelėse, FT-IR spektrai

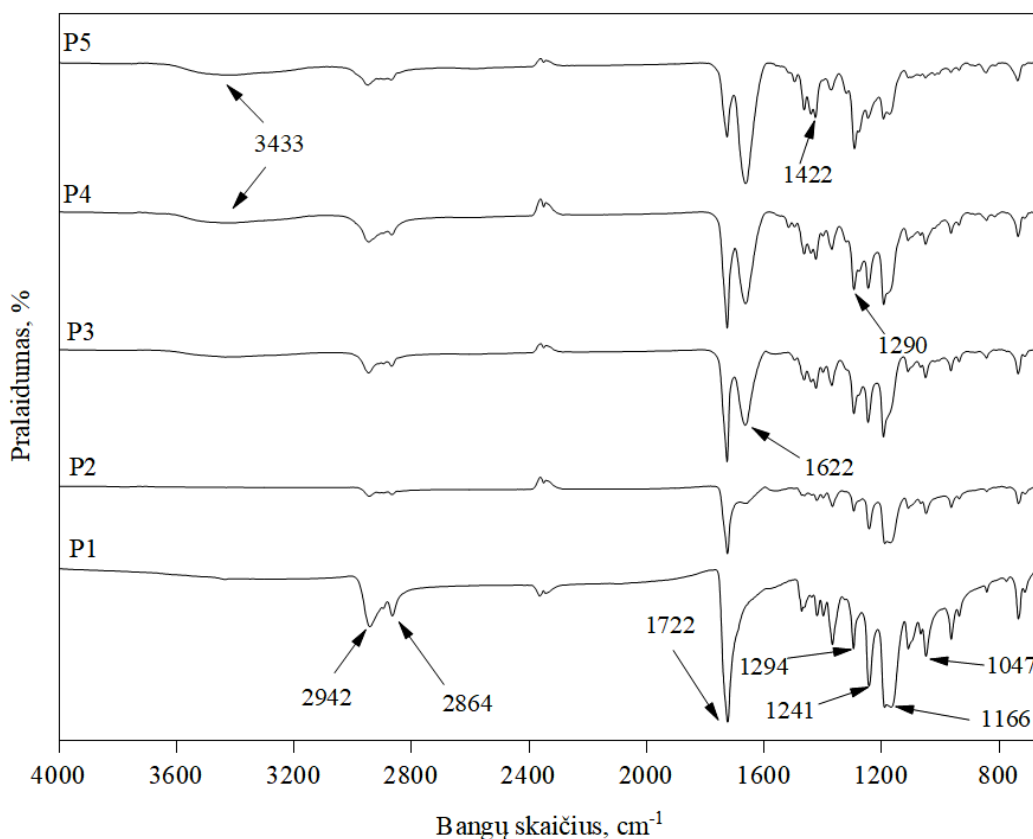


2.22 pav. Z1, Z2, Z3, Z4 ir Z5 mėginių FT-IR spektro fragmentai; a) spektro fragmentas intervale $4000\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$; b) spektro fragmentas intervale $3000\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$; c) spektro fragmentas intervale $1800\text{--}800\text{ cm}^{-1}$

PCL polimero funkcinų grupių buvimą konstruktuose patvirtino kiti mokslininkai, kurie atliko terminės ir FT-IR analizės tyrimus su PCL. Tyrimų metu gautos panašios pralaidumo nuo bangos skaičiaus priklausomybės, nusakančios PCL būdingas sugerties juostas [93, 94].

Želatinos turinčiuose, elektrinio verpimo metu gautų pluoštų ir liejimo metu gautų plėvelių, mėginiuose (žr. 2.20, 2.21 pav.) nustatytas papildomų smailių atsiradimas FT-IR spektruose. Baltymui būdingos smailės rastos 4000–3000 cm^{-1} (žr. 2.22 pav., a) ir 1800–800 cm^{-1} (žr. 2.22 pav., c) spektrų fragmente. Nustatyta, kad smailės esančios ties $\sim 3291 \text{ cm}^{-1}$ yra susijusios su želatinos hidroksilo grupės O–H valentiniais virpesiais. Baltymų jungtys rastos ties $\sim 1654 \text{ cm}^{-1}$ dažniu, nurodo amido I C=O valentinius virpesius ir ties $\sim 1540 \text{ cm}^{-1}$ dažniu, nurodo amido II deformacinius N–H ir C–N virpesius.

Pastebėta, kad didinant želatinos priedo koncentraciją polimerų mišiniuose sumažėjo tam tikrų PCL funkcinų grupių buvimas. Todėl polikaprolaktonui būdingos smailės, rastos ties 1722 cm^{-1} bangos skaičiumi, intensyvumas itin sumažėjo (žr. 2.20 ir 2.21 pav.).



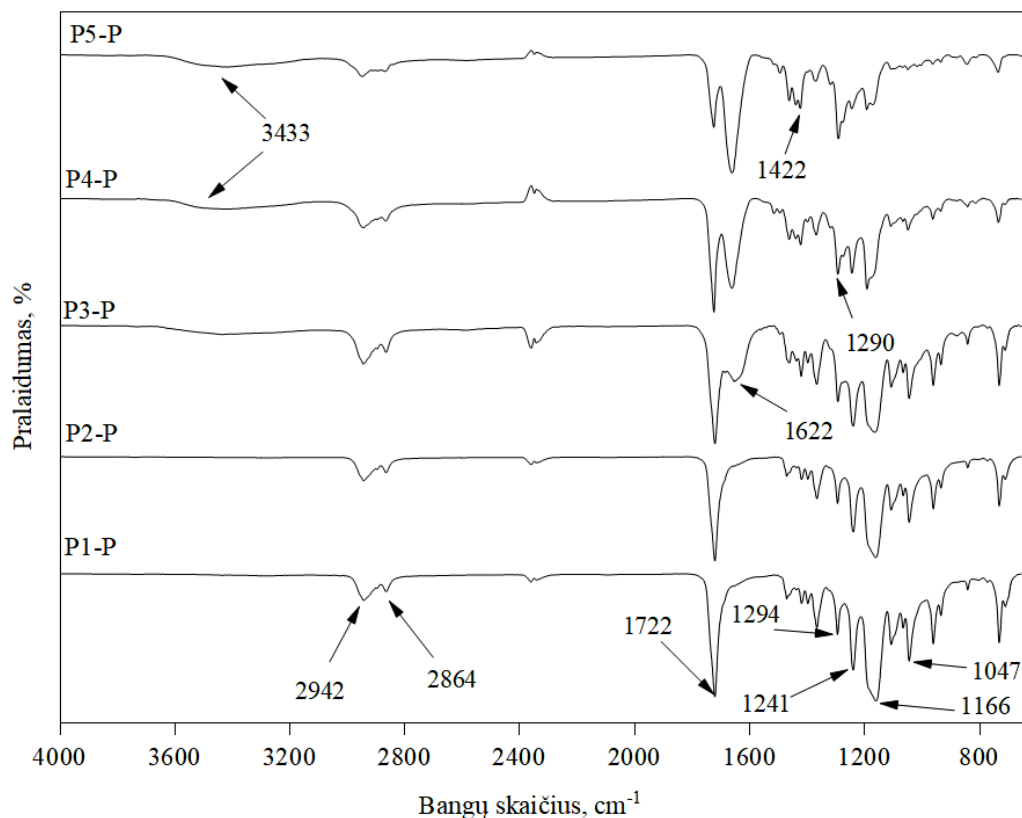
2.23 pav. P1, P2, P3, P4 ir P5 mėginių, gautų elektrinio verpimo metu, FT-IR spektrai

Mokslininkai Kuppan’as ir kt. bei Ghasemi’is-Mobarakeh’as ir kt. aprašė panašius rezultatus, kai atliko tyrimą su elektrinio verpimo būdu gautais konstruktais iš PCL ir želatinos mišinių. Tyrimų metu FT-IR spektruose taip pat buvo nustatytos želatinai būdingos sugerties smailės [95, 96].

Pagrindinis skirtumas tarp PCL ir PCL / želatinos mėginių FT-IR analizės rezultatų – hidroksilo ir amido grupių buvimas mėginių mišiniuose. Amidų grupės, susidariusios reaguojant aminams su karboksirūgštimis, patvirtino želatinos buvimą mėginiuose. Želatinoje esančios amidų funkcinės

grupės gali sudaryti vandenilinius ryšius su vandens molekulėmis ir sumažinti mėginių hidrofobines savybes, todėl tokie mėginiai būtų tinkamesni kraujagyslių konstrukčių gamybai [97].

2.23 ir 2.24 paveiksluose pateikti PCL ir PCL / PVP mėginių FT-IR spektrai, kuriuose kiekvienam polimerui priskirtos charakteringos absorbcijos juostos. Gryno PCL atveju (žr. 2.23 pav., mėginio P1 kreivė) nustatyta, kad gautas spektras atitinka gryno PCL spektrą, kuris pateiktas 2.20 paveiksle (mėginio Z1 kreivė). Spektre buvo rasti anksčiau aprašyti asimetriniai ir simetriniai CH₂ valentiniai virpesiai (2942 cm⁻¹ ir 2864 cm⁻¹), karbonilo C=O grupė ties 1722 cm⁻¹, asimetriniai ir simetriniai C–O–C valentiniai virpesiai (1241 cm⁻¹ ir 1166 cm⁻¹), kristalinėje fazėje esantys C–O ir C–C virpesiai. Mėginiams P2, P3, P4 ir P5 taip pat priskirtos PCL būdingos funkcinės grupės.

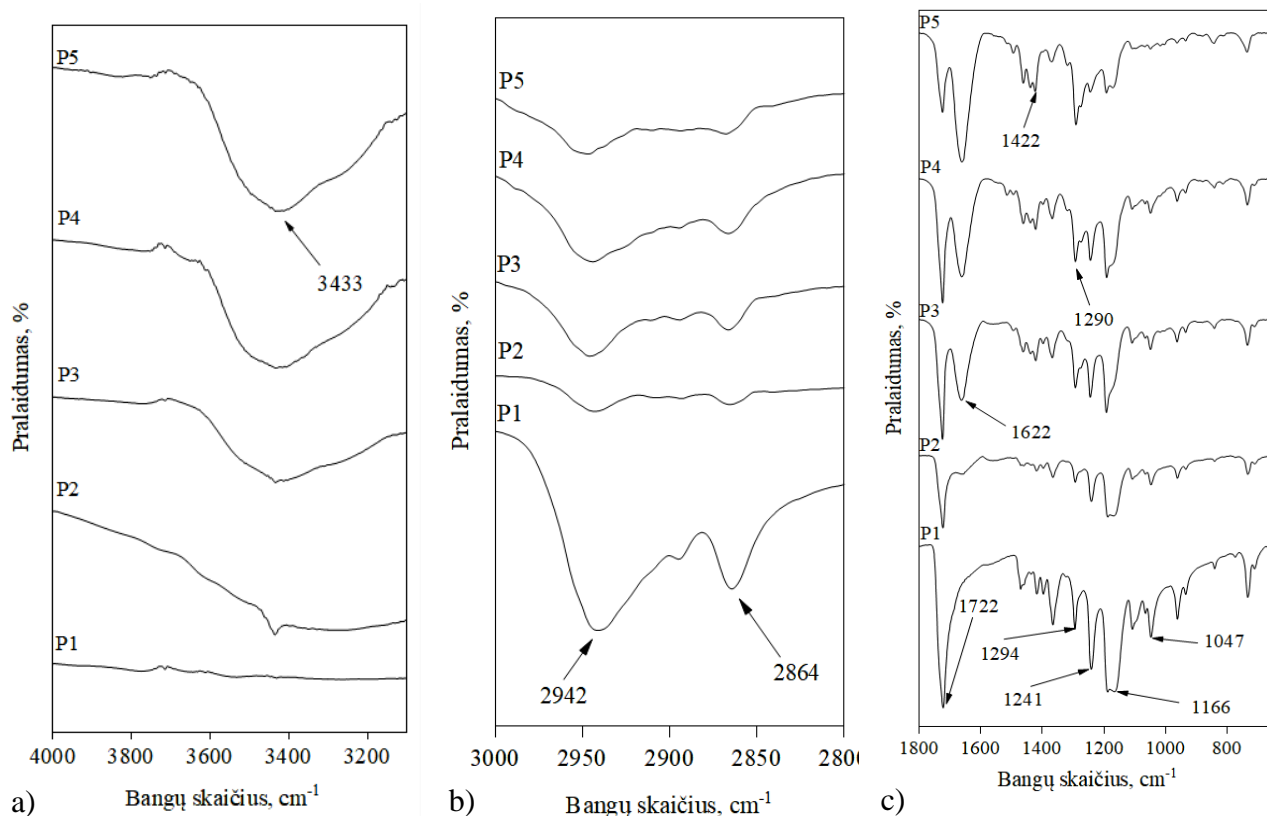


2.24 pav. P1-P, P2-P, P3-P, P4-P ir P5-P mėginių, gautų liejant polimero tirpalus *petri* lėkštelėse, FT-IR spektrai

PVP priedą turinčiuose, elektrinio verpimo metu gautų pluoštų ir liejimo metu gautų plėvelių, mėginiuose (žr. 2.23, 2.24 pav.) pastebėtas papildomų smailių atsiradimas FT-IR spektruose. PVP būdinga santykinai plati smailė, esanti ties ~ 3433 cm⁻¹, priskirta O–H valentiniams virpesiams. Pagal 2.25 paveiksle a pateiktą spektrą buvo nustatyta, kad didėjant PVP kiekiui mišinyje, atitinkamai didėjo smailės intensyvumas, nes pluošte rasta daugiau hidroksilo funkcinų grupių. Absorbcijos juosta, kuri rasta spektro fragmente 1800–800 cm⁻¹ ties ~ 1662 cm⁻¹ (žr. 2.25 pav., c), yra susijusi su karbonilo C=O grupės buvimu N-vinilpirolidono žiede. Juostos, kurios rastos ~ 1422 cm⁻¹ ir ~ 1290 cm⁻¹, priskirtos deformaciniams ir valentiniams C–N virpesiams [98].

PVP įterpimas į PCL pluoštus stebėtas progresuojančiu absorbcijos juostų intensyvumo didėjimu ties ~ 1662 cm⁻¹ bangos skaičiumi ir juostų, atitinkančių polikaprolaktono C=O ir C–O grupių, intensyvumo mažėjimu didinant PVP kiekį polimerų mišinyje.

Identifikuotos charakteringos PVP absorbcijos juostos sutampa su Alvarez-Suarez'o ir jo bendramokslių, kurie tyrė elektrinio verpimo būdu gautus konstruktus iš PVP, PCL ir šių polimerų tirpalų mišinių, rezultatais. Mokslininkų atlikta FT-IR analizė parodė, kad konstruktai, kurie buvo gauti iš polimerų mišinių, turėjo tiek PVP, tiek PCL būdingas funkcines grupes. Taip pat buvo pastebėta, kad didinant PVP kiekį polimerų mišinyje gautas FT-IR spektras, kuriame PVP priedo pagrindinių funkcinių grupių C=O ir C–N virpesių intensyvumas didėjo ir PCL būdingų smailių, identifikuojančių C=O ir C–O funkcinę grupę, intensyvumas akivaizdžiai sumažėjo [99].



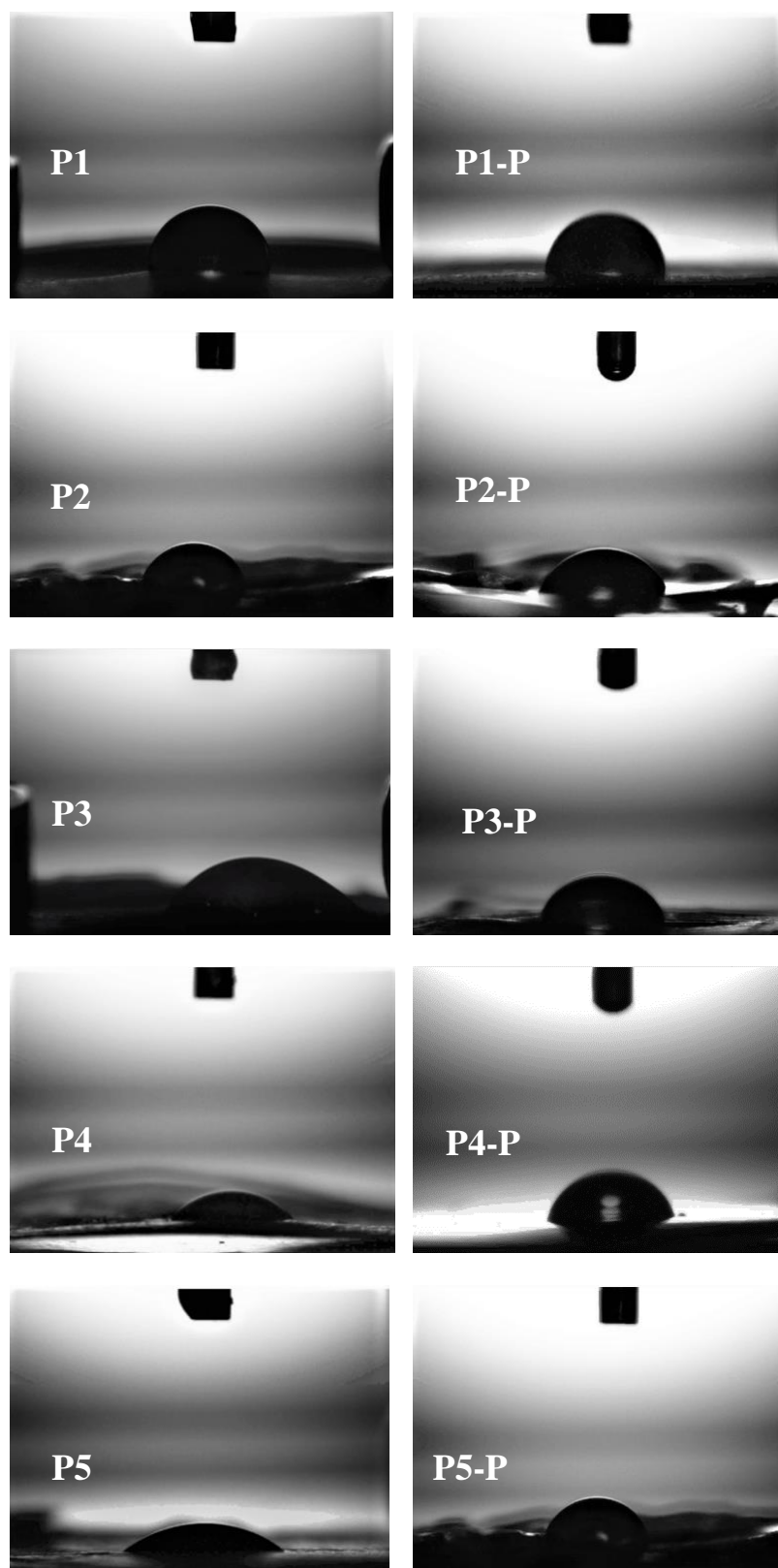
2.25 pav. P1, P2, P3, P4 ir P5 mėginių FT-IR spektro fragmentai; a) spektro fragmentas intervale 4000–3200 cm^{-1} ; b) spektro fragmentas intervale 3000–2800 cm^{-1} ; c) spektro fragmentas intervale 1800–800 cm^{-1}

Atlikta FT-IR analizė, kuria nustatyta elektrinio verpimo būdu gautų konstruktų ir liejimo metu gautų plėvelių cheminė struktūra. Gautose FT-IR spektruose rastos PCL, PVP ir želatinai būdingos charakteringos grupės. Gauti spektrai patvirtino, kad reikšmingų funkcinių grupių pokyčių dėl polimerų sumaišymo, elektrinio verpimo proceso, polimerinių tirpalų liejimo ir mėginių džiovavimo nebuvo.

2.2.8. Pluošto vilgymo kampo analizės rezultatai

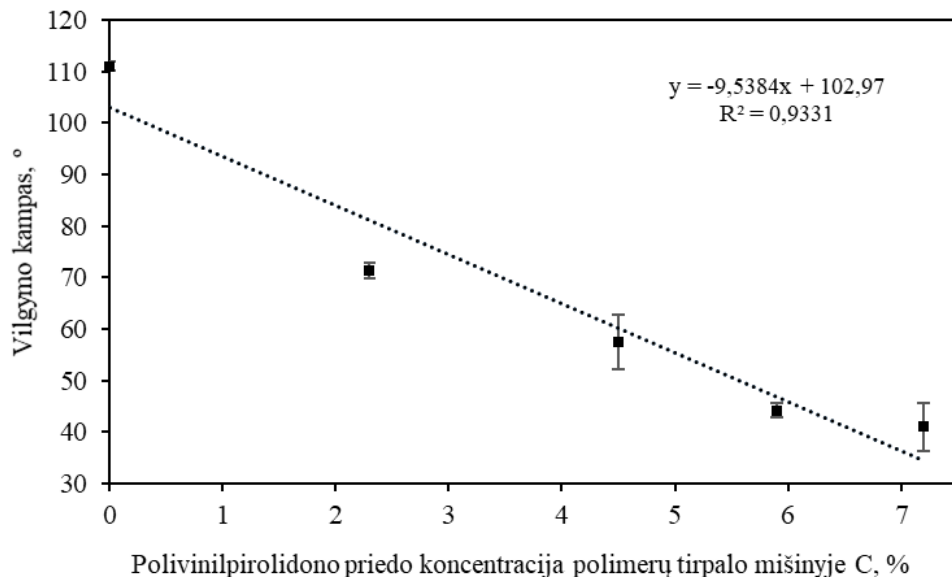
Vandens vilgymo kampas nurodo tiriamų medžiagų paviršiaus drėkinimą, kuris yra svarbus baltymų absorbcijai, ląstelių dauginimuisi, sukibimui ir audinių regeneracijai [100]. Elektrinio verpimo metu gautų konstruktų ir polimerinių plėvelių, kurios gautos liejant polimerų tirpalus *petri* lėkštelėse, paviršiaus savybės ištirtos atliekant vilgymo kampo bandymus.

Skirtingų mėginių vilgymo kampo matavimai pateikti 2.26 ir 2.29 paveiksluose.



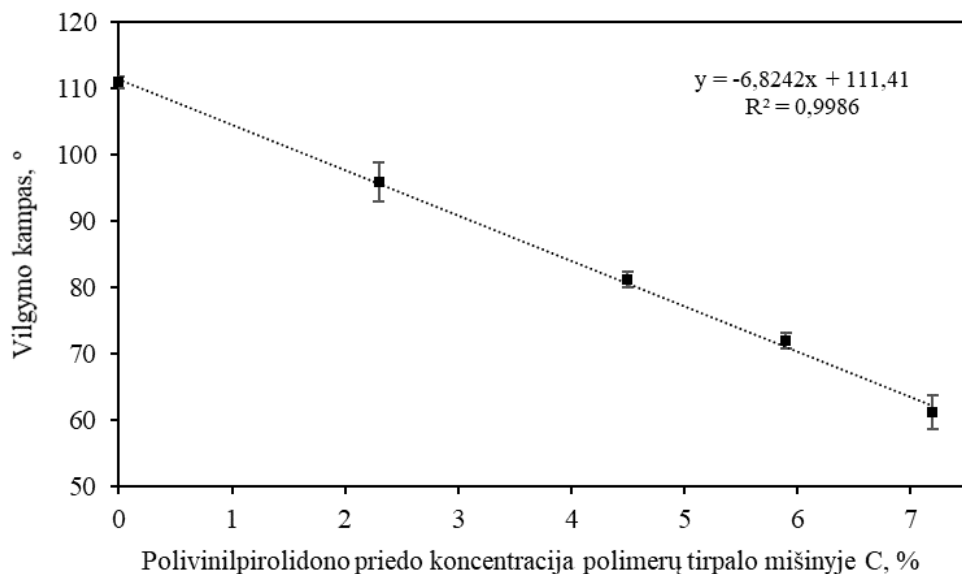
2.26 pav. Vilgymo kampo matavimo metodas; distiliuoto lašo sąveika su skirtingais mėginiais

Konstruktų, gautų elektrinio verpimo metu, ir plėvelių, gautų liejimo metu, iš gryno PCL tirpalo, vilgymo kampas buvo apie 111° (žr. 2.27, 2.28, 2.30 ir 2.31 pav.). Tokia vilgymo kampo vertė parodė, kad konstruktai ir plėvelės iš PCL pasižymėjo hidrofobinėmis savybėmis, nes vilgymo kampas buvo didesnis nei 90° .



2.27 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių vilgymo kampo priklausomybė nuo PVP priedo koncentracijos polimerų mišinyje

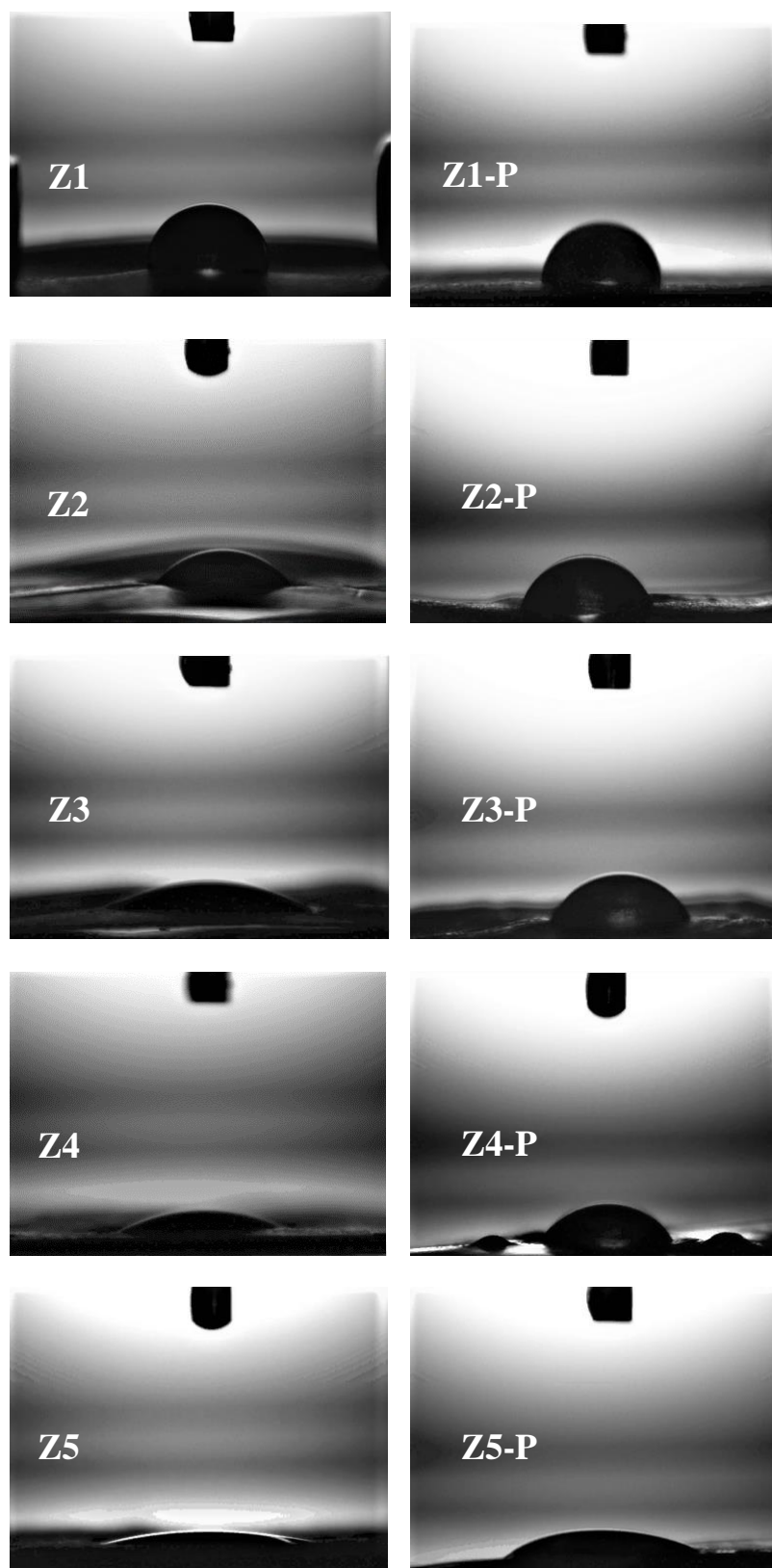
Nustatyta, kad naudojant PVP priedą polimerų mišinyje buvo pagerintas konstrukčių drėkinimas (žr. 2.27 pav.), nes vilgymo kampo vertė didinant PVP priedo koncentraciją sumažėjo 2,7 kartus, t. y. nuo 111° (0 % PVP priedo polimerų mišinyje) iki 41° (7,2 % PVP priedo polimerų mišinyje).



2.28 pav. Liejimo metu gautų plėvelių vilgymo kampo priklausomybė nuo PVP priedo koncentracijos polimerų mišinyje

Tarpusavyje lyginant tos pačios sudėties konstrukčius (žr. 2.27 pav.) ir plėveles (žr. 2.28 pav.) nustatyta, kad pluoštinių konstrukčių su PVP priedu vilgymo kampas buvo mažesnis už polimerinių plėvelių. Polimerinių plėvelių atveju, didinant PVP priedo koncentraciją mišinyje iki 7,2 %, vilgymo kampas sumažėjo tik 1,8 kartus, nuo 111° iki 61°. Gautiems vilgymo kampo rezultatams įtakos galėjo turėti mėginių gavimo būdas ir jų struktūra. Plėvelės, kurios gautos liejimo metu, nėra sudarytos iš gijų, o elektrinio verpimo būdu suformuoti vamzdiniai konstruktai yra porėti ir sudaryti iš didelio

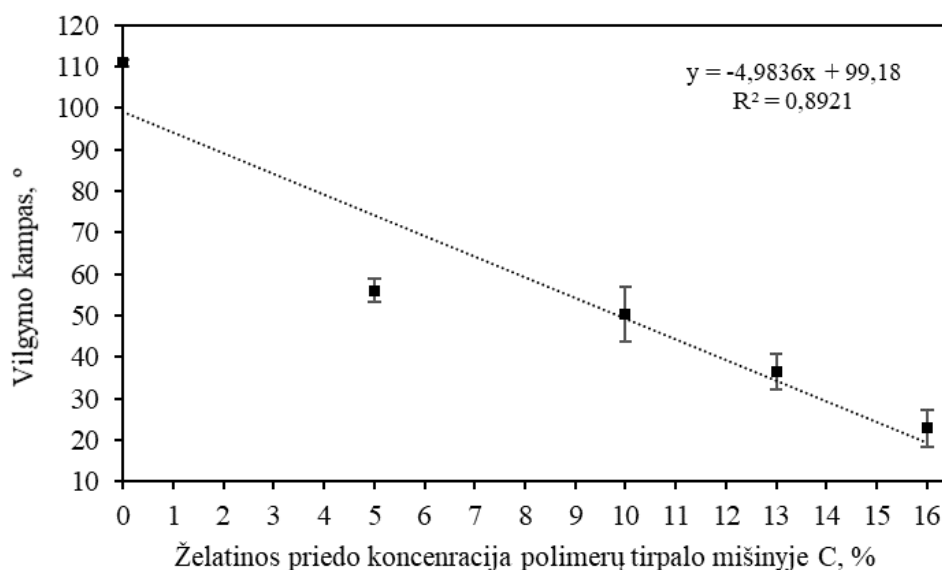
kiekio plonų gijų. Todėl tokie konstruktai geriau sąveikauja su vandens molekulėmis ir tyrimų metu yra gaunami geresni vilgymo kampo rezultatai.



2.29 pav. Vilgymo kampo matavimo metodas; distiliuoto lašo sąveika su skirtingais mėginiais

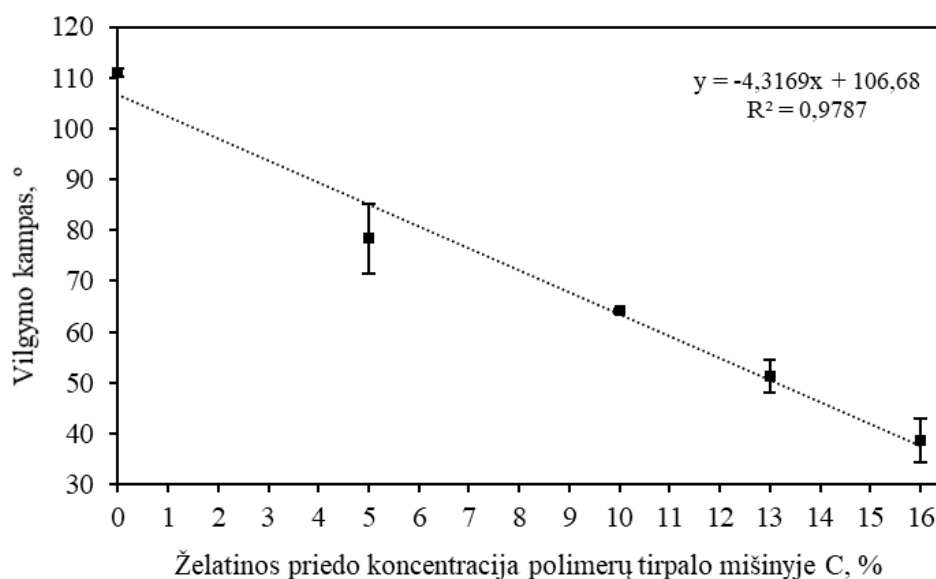
2.30 pateiktame paveiksle matyti, kad didinant želatinos priedo koncentraciją polimerų tirpalo mišinyje buvo pagerintas vamzdinių konstrukčių paviršiaus drėkinimas. Padidinus želatinos priedo

koncentraciją iki 5 % vilgymo kampas sumažėjo beveik 2 kartus, t. y. nuo 111° iki 56°. Naudojant 16 % želatinos priedo koncentraciją vilgymo kampas, lyginant su konstruktu be želatinos priedo, sumažėjo beveik 5 kartus, t. y. nuo 111° iki 23°. Želatinos priedo naudojimas itin pagerino konstrukto paviršiaus drėkinimą dėl želatinoje esančių amino, hidroksilo ir karboksilo funkcinų grupių [101].



2.30 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukto vilgymo kampo priklausomybė nuo želatinos priedo koncentracijos polimerų mišinyje

Želatinos priedo teigiamą įtaką pluoštinio konstrukto drėkinimui patvirtino mokslininkai iš Pekino, kurie tyrė konstrukto, sudaryto iš skirtingų PCL ir želatinos santykių, savybes. Tyrimo metu buvo pagerintas konstrukto drėkinimas. Konstrukto, kurie buvo gauti elektrinio verpimo metu, vilgymo kampas buvo sumažintas nuo 127,7° iki 42,3°, t. y. beveik 3 kartus. Vilgymo kampo mažėjimas sietas su skirtingų koncentracijų polimerų tirpalų naudojimu elektrinio verpimo metu. Be to, rezultatams įtakos turėjo skirtingi PCL ir želatinos mišinių santykiai [102].



2.31 pav. Liejimo metu gautų plėvelių vilgymo kampo priklausomybė nuo želatinos priedo koncentracijos polimerų mišinyje

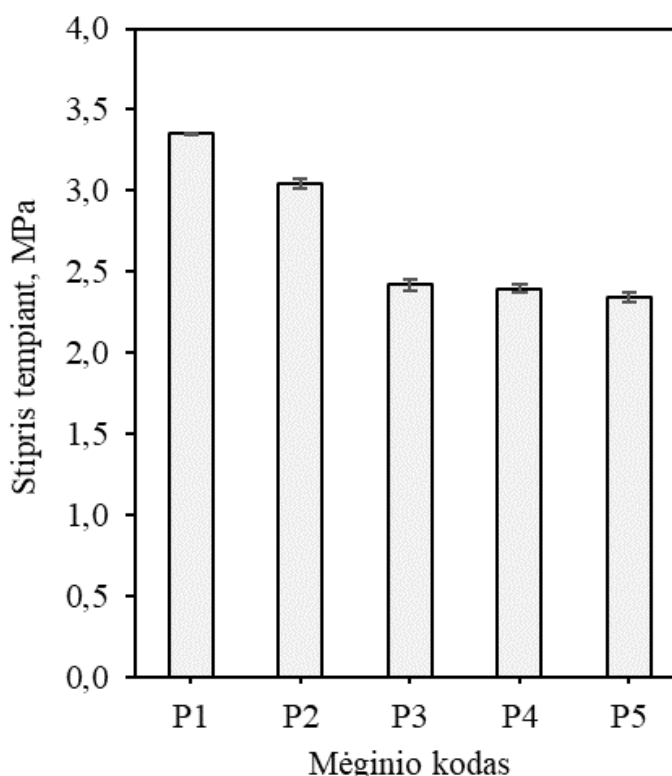
Taip pat tarpusavyje lyginant tos pačios sudėties konstruktus (žr. 2.30 pav.) ir plėveles (žr. 2.31 pav.) pastebėta, kad pluoštinių konstrukčių su želatinos priedu vilgymo kampas buvo mažesnis nei polimerinių plėvelių. Polimerinių plėvelių atveju, didinant želatinos priedo koncentraciją mišinyje iki 16 %, vilgymo kampas sumažėjo 2,8 kartus, nuo 111° iki 39°. Tokiam rezultatui, kaip ir su PVP priedo atveju, įtakos galėjo turėti porėta vamzdinių konstrukčių, sudarytų iš plonų PCL ir želatinos gijų, struktūra, dėl kurios buvo sumažintas vilgymo kampas.

Atlikti vilgymo kampo tyrimai ir gauti rezultatai parodė, kad visais atvejais naudojant PVP arba želatinos priedą polimerų mišinyje buvo padidintas konstrukčių ir polimerinių plėvelių paviršiaus drėkinimas. Šis paviršiaus savybių pakeitimas, kai yra maišomi keli skirtingomis savybėmis pasižymintys polimerai, yra naudingas konstrukčių, skirtų kraujagyslių regeneravimui, gamybai.

2.2.9. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių mechaninių savybių rezultatai

Gaminant konstruktus, skirtus regeneruoti kraujagysles, svarbu atsižvelgti į naudojamus polimerus, kurie turi įtakos pagamintų produktų mechaninėms savybėms [103]. Todėl tirtos elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių mechaninės savybės. Mėginių tempimo metu gauti rezultatai pateikti 2.32 ir 2.33 paveiksluose.

Atlikus gautų rezultatų analizę buvo pastebėta, kad geriausiomis mechaninėmis savybėmis tempiant pasižymėjo konstruktai P1 (žr. 2.32 pav.) ir Z1 (žr. 2.33 pav.), kurie buvo gauti iš gryną PCL tirpalų ir jų stipris tempiant buvo apie 3,36 MPa.

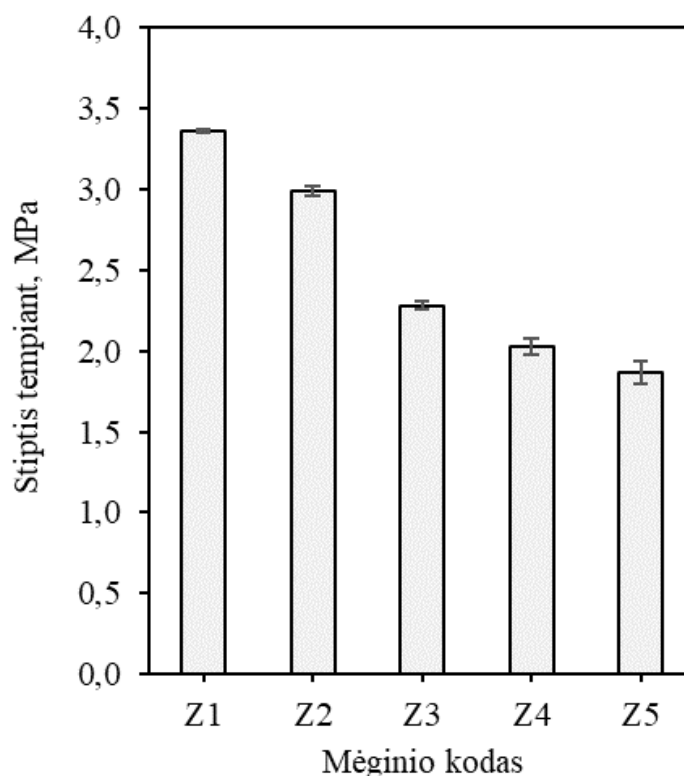


2.32 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukčių su PVP priedu tempimo metu gauti rezultatai

Kiek geresnius rezultatus gavo Nottelet'as ir kt. mokslininkai, kurie elektrinio verpimo metu pagamino kraujagyslių regeneravimui skirtus konstruktus iš PCL, kurių skersmuo buvo nuo 2 mm iki

4 mm. Pagaminti vamzdiniai konstruktai pasižymėjo itin geromis mechaninėmis savybėmis, kurių stipris tempiant buvo nuo 2 MPa iki 7,4 MPa ir buvo didesnis nei natūralių kraujagyslių (1,4 MPa) [104]. Drilling'as ir kt. mokslininkai taip pat nagrinėjo svarbias konstrukto, sudaryto iš PCL, mechanines savybes, tokias kaip pluošto plyšimo slėgį ir konstrukto atsparumą tempimui, kurias vėliau palygino su vertėmis, kurios buvo gautos tiriant natūralias kraujagysles. Tyrimo metu gauti rezultatai parodė, kad PCL pluoštų mechaninės savybės yra suderinamos su natūralių kraujagyslių savybėmis. Taip pat buvo nustatyta, kad keičiant polimero koncentraciją ir optimizuojant gamybos sąlygas galima gauti produktus, kurie pasižymi geromis mechaninėmis savybėmis [105].

Analizuojant 2.32 ir 2.33 paveiksluose gautus rezultatus buvo pastebėta, kad konstrukto mechaninėms savybėms didelę įtaką padarė naudoti priedai. Didinant PVP ir želatinos priedo koncentraciją polimerų mišinyje, konstrukto stipris tempimo metu sumažėjo. Naudojant 7,2 % PVP (mėginys P5) priedą polimerų mišinyje, stipris tempiant sumažėjo 1,4 kartus, t. y. nuo 3,36 MPa iki 2,34 MPa (žr. 2.32 pav.). Želatinos atveju, naudojant 16 % želatinos (mėginys Z5) priedą polimerų mišinyje, stipris tempiant sumažėjo jau 1,7 kartus, t. y. nuo 3,36 MPa iki 1,87 MPa (žr. 2.33 pav.). Mėginių tempimo metu stiprio sumažėjimui įtakos turėjo naudoti priedai, nes želatinai ir PVP būdingos prastesnės mechaninės savybės, lyginant su PCL [106, 107].



2.33 pav. Elektrinio verpimo metu gautų konstrukto su želatinos priedu tempimo metu gauti rezultatai

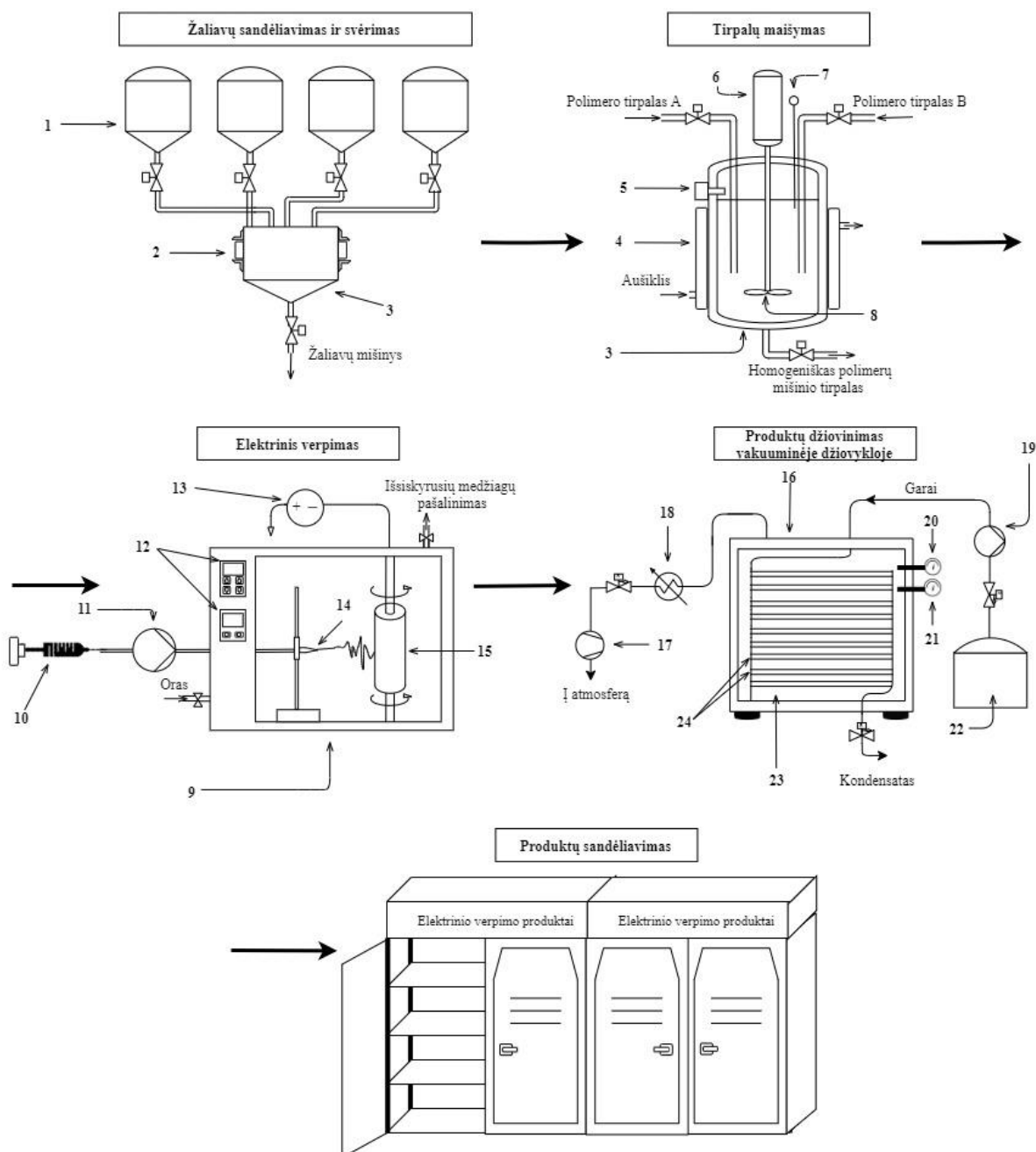
PVP priedo įtaką pluoštų mechaninėms savybėms patvirtino Charernsriwilaiwat'as ir jo kolegos. Mechaninių savybių tyrimo rezultatai parodė, kad konstruktas, kuris buvo gautas iš PVP tirpalo, pasižymėjo prastesnėmis savybėmis tempiant nei konstruktas iš PCL, jų stipris tempiant atitinkamai buvo 3,67 MPa ir 18,56 MPa. Todėl konstrukto, kuris buvo gautas iš gryno PCL, stipris tempiant sumažėjo nuo 18,56 MPa iki 3,55 MPa, kai buvo naudotas PVP priedas mišinyje (mišinio santykis 1:1) [106].

Želatinos priedo įtaką mechaninėms savybėms patvirtino Yao ir kt. mokslininkai. Atlikti tyrimai su elektrinio verpimo metu gautais konstruktais, kurie buvo sudaryti iš skirtingo santykio PCL ir želatinos polimerų. Nustatyta, kad didinant želatinos santykį mišinyje konstrukčių stipris tempiant sumažėjo beveik 5 kartus, t. y. nuo 2,9 MPa iki 0,6 MPa, dėl želatinos prastų mechaninių savybių [107].

Geros mechaninės savybės yra būtinos, o didesnės tempimo vertės yra naudingos, nes konstrukčių mechaninės savybės gali pasikeisti ir itin sumažėti klinikinėse sąlygose, kai konstruktai pradeda irti ir pradeda formuotis natūralūs audiniai. Todėl konstrukčių formavimui turi būti parenkami polimerai, kurie būtų ne tik biologiškai suderinami ir skaidūs, bet turėtų geras mechanines savybes, kuriomis pasižymėtų konstruktai gauti elektrinio verpimo būdu [107].

3. Rekomendacijos

Remiantis gautais rezultatais sudaryta principinė konstruktyvų gamybos proceso technologinė schema, kuri pateikta 3.1 paveiksle.



3.1 pav. Principinė technologinė gamybos schema: 1 – žaliavų laikymo talpyklos; 2 – dozavimo sistema; 3 – svėrimo bunkeris; 4 – aušinimo sistema; 5 – aukščio matavimo sistema; 6 – variklis su maišymo apskų reguliatoriumi; 7 – termopora maišomo skysčio temperatūrai matuoti; 8 – nerūdijančio plieno maišikliai; 9 – elektrinio verpimo įrenginys; 10 – švirškstas su polimero tirpalu; 11 – švirškstinis siurblys; 12 – kolektoriaus sukimosi greičio, temperatūros ir santykinės drėgmės valdymas; 13 – aukštos įtampos maitinimo šaltinis; 14 – adata; 15 – cilindro formos surinkimo kolektorius; 16 – vakuuminė džiovyklė; 17 – vakuuminis siurblys; 18 – kondensatorius; 19 – siurblys; 20 – termopora; 21 – vakuumetras, matavimo ribos -0,1–0 MPa; 22 – karšto vandens talpykla; 23 – džiovinimo kamera iš nerūdijančio plieno; 24 – lentynos

Gamybos proceso pradžia – tinkamas žaliavų sandėliavimas. Žaliavos turi būti laikomos vėsioje, sausoje vietoje, sandariai uždarytose ir cheminėms medžiagoms pritaikytose talpose.

Rekomenduojama žaliavų talpų laikymo temperatūra: 15–22 °C. Acto rūgšties sandėliavimui rekomenduojama naudoti dvigubos sienelės talpyklą, kuri sukonstruota iš didelio tankio ir skersiniais ryšiais susiūto polietileno. Dvigubos sienelės konstrukcija apsaugo nuo šiukšlių ir kitų pašalinių medžiagų patekimo į talpyklos vidų. Rekomenduojama naudoti iš polipropileno pagamintus vamzdžius ir jų sujungimus, iš etilenpropilendieno pagamintas tarpines medžiagas ir varžtus, kurie pagaminti iš 316 nerūdijančio plieno. Talpykla turi būti suprojektuota taip, kad skystis, esantis rezervuare, būtų apsaugotas nuo tiesioginių saulės spindulių.

Pirmas gamybos proceso etapas – medžiagų, tirpiklių ir naudojamų tirpalų koncentracijų parinkimas, tikslus žaliavų svėrimas. Rekomenduojama naudoti dozavimo sistemą medžiagoms sverti iki 100 kg partijoje. Vamzdinių konstrukčių gamybai yra rekomenduojama naudoti 20 % PCL (molekulinė masė – 80 000 g/mol), 20 proc. A tipo želatinos ir 9 proc. PVP (vidutinė molekulinė masė $1,3 \cdot 10^6$ g/mol) tirpalus. Gaminant 20 proc. PCL tirpalą yra rekomenduojama naudoti ledinę acto rūgštį, gaminant 20 proc. A tipo želatinos ir 9 proc. PVP tirpalus – 80 proc. acto rūgštį. Apskaičiuoti žaliavų kiekiai, kurie reikalingi norint pagaminti apie 100 kg vamzdinių konstrukčių (žr. 3.1 ir 3.2 lenteles).

3.1 lentelė. Žaliavų kiekiai, kurie reikalingi vamzdinių konstrukčių, sudarytų iš PCL ir PCL / želatinos, gamybai

	Produktas Z1	Produktas Z2	Produktas Z3	Produktas Z4	Produktas Z5
Žaliava	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg
Polikaprolaktonas, molekulinė masė – 80 000 g/mol	100	75	50	35	20
Želatina iš kiaulės odos tirpalas, A tipas	-	25	50	65	80
98 proc. ledinė acto rūgštis an. gr.	400	300	200	140	80
80 proc. acto rūgštis	-	100	200	260	320

3.2 lentelė. Žaliavų kiekiai, kurie reikalingi vamzdinių konstrukčių, sudarytų iš PCL ir PCL / PVP, gamybai

	Produktas P1	Produktas P2	Produktas P3	Produktas P4	Produktas P5
Žaliava	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg	Žaliavos kiekis, kg
Polivinilpirolidonas, vidutinė molekulinė masė $1,3 \cdot 10^6$ g/mol	-	13,04	31,03	45,53	64,29
Polikaprolaktonas, molekulinė masė – 80 000 g/mol	100	86,96	68,97	54,47	35,71
98 proc. ledinė acto rūgštis an. gr.	400	347,84	239,91	130,68	46,66
80 proc. acto rūgštis	-	131,85	313,75	460,36	650,04

Antras gamybos proceso etapas – polimerinių tirpalų maišymas. Elektrinio verpimo procese turi būti naudojami homogeniški tirpalai, todėl rekomenduojama naudoti periodinio tipo maišyklę, kurioje būtų galima stebėti ir reguliuoti darbinę temperatūrą, o prireikus ir ataušinti maišomą skystį. Gaminant polimerinius PCL / PVP ir PCL / želatinos mišinių tirpalus yra rekomenduojama juos maišyti bent 24 val. ir 25 °C temperatūroje.

Trečias gamybos proceso etapas – elektrinis verpimas. Elektrinio verpimo įrenginio pagrindinė dalis yra aukštos įtampos maitinimo šaltinis. Dirbant su mėginiais, kuriuose yra želatinos, rekomenduojama įtampa – 30 kV. Naudojant mėginius, kuriuose yra PVP, rekomenduojama įtampa – 20 kV. Išmaišyti polimeriniai PCL / PVP ir PCL / želatinos mišinių tirpalai supilami į švirkštą, kuris pritvirtinamas prie švirkštinio siurblio. Rekomenduojama naudoti 23 kalibro (išorinis adatos skersmuo – 0,642 mm, vidinis skersmuo – 0,337 mm) adatą. Šis adatos dydis tinkamas dirbti su PCL, PCL / PVP ir PCL / želatinos polimeriniais tirpalais. Suformuotų pluoštų rinkimui rekomenduojama naudoti horizontalų besisukantį cilindrinį kolektorių, kuris pagamintas iš nerūdijančio plieno. Rekomenduojamas kolektoriaus sukimosi greitis – 400 aps./min.

Elektrinio verpimo proceso metu turi būti kontroliuojama darbinė oro temperatūra ir santykinė drėgmė. Dirbant su PCL / PVP polimerų mišiniais yra rekomenduojama palaikyti 21 ± 2 °C temperatūrą ir 45 ± 5 % santykinę drėgmę. Darbui su PCL / želatinos mišiniais rekomenduojama 25 ± 2 °C darbinė oro temperatūra ir 55 ± 5 % santykinė oro drėgmė.

Ketvirtas gamybos proceso etapas – konstrukto džiovinimas vakuuminėje, periodinio veikimo, džiovykloje. Tokios džiovyklos naudojamos sprogių, lengvai užsidegančių ir pavojingas dujas išskiriančių medžiagų džiovinimui. Vakuuminė džiovyklė yra sudaryta iš stačiakampės formos džiovinimo kameros, kurioje yra išdėstytos lentynos. Rekomenduojama, kad džiovinimo kameros lentynų sistema būtų pagaminta iš 304 tipo nerūdijančio plieno. Džiovinami produktai dedami ant lentynų. Džiovinimo proceso metu vakuuminės džiovyklės kamera sandariai uždaroma ir naudojant vakuuminį siurbį per kondensatorių yra sudaromas vakuumas. Saugumui naudojama perkaitinimo signalizacija. Elektrinio verpimo produktams džiovinti yra rekomenduojama 40 °C temperatūra, džiovinimo laikas – 24 valandos.

Gamybos proceso pabaiga – elektrinio verpimo produktų sandėliavimas. Produktus rekomenduojama laikyti polietileniniuose, sandariai uždarytuose, maišeliuose, kurie vėliau laikomi uždaroje sandėliavimo spintose. Rekomenduojama laikymo temperatūra: 15–22 °C. Rekomenduojama aplinkos santykinė drėgmė: 20–30 %.

4. Darbuotojų sauga ir sveikata

4.1. Profesinės rizikos veiksniai

Nustatyti esami ir / arba galimi profesinės rizikos veiksniai darbo vietoje:

- netvarkinga darbo vieta, slidžios grindys;
- garai, dujos;
- elektros srovė;
- oro užterštumas;
- nepakankamas darbo vietos apšvietimas;
- padidėjusi regėjimo įtampa;
- nepatogi darbo poza;
- pavojų galinčios sukelti cheminės medžiagos, įvairūs preparatai;
- elektrinio verpimo aparate judančios įrenginių dalys;
- įkaitę maišyklių paviršiai;
- netvarkingi įrenginiai, prietaisai;
- darbo vietoje galima gaisro galimybė.

4.2. Prevencinės priemonės apsaugai nuo profesinės rizikos

Laboratorijoje dirbantis asmuo turi būti aprūpintas asmeninėmis apsaugos priemonėmis ir tinkamai naudoti tiek kolektyvines, tiek asmenines apsaugos priemones [108].

Asmeninės apsaugos priemonės

Asmeninės apsaugos priemonės yra parenkamos ir išduodamos pagal darbuotojų aprūpinimo asmeninėmis apsaugos priemonėmis sudarytų nuostatų reikalavimus. Prie asmeninių apsaugos priemonių priskiriami specialūs akiniai, kurie naudojami siekiant apsaugoti akis nuo nudegimų, purslų, agresyvių medžiagų neigiamo poveikio ir dulkių. Apsaugai nuo dujų, garų, dulkių privaloma naudoti respiratorius. Dirbant su įvairiomis rūgštimis, šarmais ir tirpikliais turi būti naudojamos guminės pirštinės siekiant apsaugoti rankas. Apsaugai nuo cheminių medžiagų poveikio turi būti dėvimas darbo drabužis – chalatas [108].

Kolektyvinės apsaugos priemonės

Kolektyvinėmis darbo priemonėmis siekiama pašalinti pavojaus riziką, kuri gali susidaryti darbo vietoje. Prie kolektyvinių apsaugos priemonių priskiriamas dielektrinis kilimėlis, batai ir dielektrinės pirštinės. Šios apsaugos priemonės pritaikytos darbui ir apsaugai nuo elektros srovės [108].

Taip pat visi darbai su pavojingomis cheminėmis medžiagomis turi būti vykdomi traukos spintoje, veikiant vėdinimo sistemai, nes proceso metu gali išsiskirti dujos ir garai, kurie gali daryti neigiamą įtaką sveikatai. Laboratorijos vaistinėleje turi būti boro rūgštis ir geriamosios sodos 2 % tirpalai. Šių tirpalų tinkamumas turi būti reguliariai tikrinamas [109].

Laboratorijoje nedirbti su sugadintais, neįžemintais įrenginiais ir prietaisais, suskilusiais indais, nenaudoti nežinomos sudėties ir savybių cheminių medžiagų. Laboratorijoje esančios cheminės medžiagos laikomos hermetinėse talpose. Talpos laikomos uždaroje spintose, pakuotės ir talpos turi būti pažymėtos etiketėmis su cheminės medžiagos pavadinimu [109].

Laboratorijoje naudojami elektros įrenginiai, todėl darbuotojų apsaugai nuo elektros srovės, kai pažeidžiama izoliacija, įrenginiai turi būti įžeminti ar įnultinti. Elektros tinklo ir kitų laidų izoliacija turi būti nepažeista, kištukai ir lizdai turi būti tvarkingi [110].

Darbo vieta turi būti apšviesta naudojant bendrąjį ir, jeigu reikia, vietinį apšvietimą ir atitikti higienos normos reikalavimus. Šviesa neturi akinti darbuotojo. Mikroklimatas darbo vietoje turi atitikti higienos normų reikalavimus [111, 112].

4.3. Tiriamajame darbe naudotų medžiagų pavojingumas

4.1 lentelėje pateikta informacija apie tyrimų metu naudotų medžiagų pavojingumą.

4.1 lentelė. Tiriamajame darbe naudotų medžiagų pavojingumas pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008 [113]

Medžiagos pavadinimas	Pavojingumas
Polikaprolaktonas	Nepavojinga
Polivinilpirolidonas	Nepavojinga
Želatina	Nepavojinga
Ledinė acto rūgštis	Pavojinga

4.3.1. Ledinė acto rūgštis

Signalinis žodis – pavojinga. Acto rūgštis (CAS Nr. 64-19-7) yra laikoma pavojinga chemine medžiaga, kuriai nustatyta ribinė poveikio vertė darbo aplinkoje. Ilgalaikio poveikio ribinis dydis (IPRB) pagal HN 23:2011 – 25 mg/m³, 10 ppm. Ledinės acto rūgšties klasifikacija pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008 yra pateikta 4.2 lentelėje [113].

4.2 lentelė. Ledinės acto rūgšties klasifikacija pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008 [113]

Pavojingumo klasė	Pavojaus klasė ir kategorija	Pavojingumo frazė
Degieji skysčiai	3 kategorija	H226
Odos ėsdinimas	1A subkategorija	H314
Smarkus akių pažeidimas	1 kategorija	H318

Pavojingumo frazės:

- degus skystis ir garai, H226;
- smarkiai nudegina odą ir pažeidžia akis, H314 [113].

Atsargumo frazės:

- laikyti toliau nuo šilumą skleidžiančių šaltinių, įkaitusių paviršių, atviros liepsnos, žiežirbų ar kitų deginimo šaltinių, P210;
- dėvėti apsauginius, darbui skirtus, drabužius, mėvėti apsaugines pirštines, naudoti veido ir akių apsaugines priemones, P280;
- talpyklą laikyti sandariai uždarytą, P233;
- medžiagai patekus ant plaukų arba odos: iš karto nuvilkti užterštus drabužius ir gausiai nuplauti aplietą vietą vandeniu, P303 + P361 + P353;
- medžiagai patekus į akis: akis plauti vandeniu kelias minutes, jeigu naudojami kontaktiniai lęšiai, juos išimti ir tada plauti akis, P305 + P351 + P338;

- prarijus: gausiai vandeniu išskalauti burną, neskatinėti vėmimo, P301 + P330 + P331 [113].

Išpėjamieji ženklai pateikti 4.1 paveiksle.



a)



b)

4.1 pav. Pavojaus piktogramos pagal reglamentą (EB) Nr. 1272/2008; a) simbolis – liepsna, GHS02; b) simbolis – korozija, GHS05 [113]

Pirmosios pagalbos priemonės:

- bendroji pagalba: pirmąją pagalbą suteikiantis asmuo turi saugoti ir save, lankantis pas gydytoją pateikti medžiagos, turinčios įtaką sveikatai, saugos duomenų lapą;
- medžiagą įkvėpus: išvesti asmenį į gryną orą, neišnykstant apsinuodijimo simptomams kreiptis į gydytoją;
- medžiagai patekus ant odos: nuvilkti užterštus drabužius ir odą nuplauti gausiu kiekiu vandens, kreiptis į gydytoją;
- medžiagai patekus į akis: po sąlyčio su medžiaga stengtis neužmerkti akių, atmerktas akis skalauti 10–15 minučių tekančiu vandeniu ir kreiptis į gydytoją, jeigu naudojami kontaktiniai lęšiai, juos išimti;
- medžiagą prarijus: duoti nukentėjusiam asmeniui išgerti vandens (bent dvi stiklines), nesukelti vėmimo ir kreiptis į gydytoją, nes nurijus medžiagą gali pasireikšti stemplės, skrandžio perforacijos pavojus, nes medžiaga pasižymi ėsdinančiu poveikiu [113].

Priešgaisrinės priemonės:

- gesinimo priemonės, kurias rekomenduojama naudoti: vandens purškimas, anglies dioksidas, sausi milteliai, putos;
- specialūs medžiagos / mišinio keliami pavojai: garai sunkesni už orą, garai pasklinda pažemiu ir su oru gali sudaryti sprogius mišinius;
- patarimai gaisrininkams: gaisrą gesinti laikantis įprastinio, saugaus atstumo, gaisro gesinimo atveju naudoti autonominius kvėpavimo aparatus, dėvėti specialius, chemikalams atsparius, apsauginius drabužius [113].

Išvados

1. Konstruktam formuoti elektrinio verpimo būdu parinkti polimerai, tenkinantys hidrofiliškumo, biosuderinamumo ir mechanines savybes. Proceso metu naudoti skirtingų sumaišymo santykių polikaprolaktono / polivinilpirolidono ir polikaprolaktono / želatinos polimerų tirpalai. Tirpalų santykis skysto tirpinio procentine tūrio dalimi buvo 100/0, 75/25, 50/50, 35/65 ir 20/80 %.
2. Elektrinio verpimo būdu suformuotų konstrukto struktūros esminius pokyčius lėmė skirtingos PVP ir želatinos priedų koncentracijos tirpaluose. Proceso metu buvo suformuoti pluoštai iš įvairiomis kryptimis išsidėsčiusių nano-mikrogijų. Iki 75 % PCL / PVP gijų, kurių skersmuo iki 0,48 μm , buvo suformuotos iš tirpalo su 7,2 % PVP priedu. Iki 75 % PCL / želatinos gijų, kurių skersmuo iki 0,32 μm , buvo suformuotos iš tirpalo, kuriame želatinos priedo koncentracija buvo 16 %. Terminės analizės metu konstruktai su želatinos priedu masės neteko 100–432 $^{\circ}\text{C}$ temperatūros intervale, su PVP priedu 353–466 $^{\circ}\text{C}$ temperatūros intervale.
3. Atlikti tyrimai patvirtino, kad gauti mėginiai turėjo PCL, želatinai ir PVP būdingas funkcines grupes. PCL charakteringos funkcinės grupės nustatytos ties 2942 cm^{-1} ir 2864 cm^{-1} (CH_2 asimetriniai ir simetriniai valentiniai virpesiai), 1722 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), 1241 cm^{-1} ir 1166 cm^{-1} (atitinkamai $\text{C}-\text{O}$ ir $\text{C}-\text{C}$) ir 1047 cm^{-1} ($\text{C}-\text{O}$) bangos skaičiumi. Želatinai būdinga $\text{O}-\text{H}$ grupė identifikuota $\sim 3291 \text{ cm}^{-1}$, amidui I ir amidui II būdingos grupės rastos ties 1654 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$) ir 1540 cm^{-1} ($\text{N}-\text{H}$ ir $\text{C}-\text{N}$) bangos ilgiu. PVP polimerui būdinga $\text{O}-\text{H}$ grupė identifikuota $\sim 3433 \text{ cm}^{-1}$, N-vinilpirolidono žiedui būdinga $\text{C}=\text{O}$ funkcinė grupė rasta ties 1662 cm^{-1} , $\text{C}-\text{N}$ ties 1422 cm^{-1} ir 1290 cm^{-1} bangos skaičiumi.
4. Želatinos ir PVP priedo koncentracijos didinimas teigiamai paveikė pluoštinių konstrukto savybes, nes suformuoti mėginiai buvo hidrofiliškesni. Atliktas vilgymo kampo tyrimas parodė, kad 7,2 % PVP priedas sumažino vilgymo kampą 2,7 kartus, nuo 111° iki 41° . 16 % želatinos priedas sumažino konstrukto vilgymo kampą nuo 111° iki 23° , beveik 5 kartus. Tempimo metu geriausiomis mechaninėmis savybėmis pasižymėjo konstruktai, kurie buvo gauti iš gryno PCL tirpalo, jų stipris tempiant buvo 3,36 MPa. Didinant priedų kiekį konstrukto stipris tempiant mažėjo.
5. Pateiktos rekomendacijos pramoninei konstrukto gamybai ir parengta technologinė schema, susidedanti iš žaliavų sandėliavimo ir svėrimo, tirpalų maišymo, elektrinio verpimo proceso, gautų konstrukto džiovavimo ir produktų sandėliavimo. Apskaičiuoti pagrindiniai acto rūgšties, PCL, PVP ir želatinos kiekiai, kurie reikalingi regeneracijai skirtų konstrukto gamybai.

Mokslinė konferencija

Baigiamojo projekto darbas buvo pristatytas studentų mokslinėje konferencijoje „Chemija ir cheminė technologija 2021“. Gautas diplomai, nes pranešimas komisijos vertintojų buvo pripažintas kaip vienas iš geriausių „Organinė, polimerų ir naftos chemija – II“ sekcijoje (užimta III vieta).

Konferencijos tezė

GRICIŪTĖ E., KRUGLY E., DABAŠINSKAITĖ L. Kraujagyslių regeneravimo konstrukto gamybos technologija. Iš: Studentų mokslinės konferencijos „Chemija ir cheminė technologija 2021“ pranešimų medžiaga: respublikinė studentų mokslinė konferencija. Rinkinio sudarytojai: T. Dambrauskas, G. Kručaitė, D. Sinkevičiūtė; Kauno technologijos universitetas. Cheminės technologijos fakultetas. 2021, p. 157, ISSN 2538-7332.

Literatūros sąrašas

1. WEKESAH, F. M., et al. Understanding of and perceptions towards cardiovascular diseases and their risk factors: A qualitative study among residents of urban informal settings in Nairobi. *BMJ Open* [interaktyvus]. 2019, 9 (6) [žiūrėta 2021-05-01]. ISSN 20446055. Prieiga per doi: 10.1136/bmjopen-2018-026852.
2. ÔUNPUU, S., et al. The impending global epidemic of cardiovascular diseases. *European Heart Journal* [interaktyvus]. 2000, 21 (11), 880–883 [žiūrėta 2021-05-01]. ISSN 0195668X. Prieiga per doi: 10.1053/euhj.1999.1880.
3. DOZOIS, M. D., et al. Carbon nanomaterial-enhanced scaffolds for the creation of cardiac tissue constructs: A new frontier in cardiac tissue engineering. *Carbon*. 2017, 120338–120349 [žiūrėta 2021-05-01]. ISSN 00086223. Prieiga per doi: 10.1016/j.carbon.2017.05.050.
4. LI, X., ZHAO, H. Mechanical and degradation properties of small-diameter vascular grafts in an in vitro biomimetic environment. *Journal of Biomaterials Applications* [interaktyvus]. 2019, 33 (8), 1017–1034 [žiūrėta 2021-05-11]. ISSN 15308022. Prieiga per doi: 10.1177/0885328218820751.
5. LEAL, B. B. J., et al. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [interaktyvus]. 2021, 7, 1–18 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 2297-055X. Prieiga per doi: 10.3389/fcvm.2020.592361.
6. LIU, Z., et al. Electrospinning and emerging healthcare and medicine possibilities. *APL Bioengineering*. 2020, 4 (3) [žiūrėta 2021-05-19]. ISSN 24732877. Prieiga per doi: 10.1063/5.0012309.
7. LEE, S. J., et al. In vitro evaluation of electrospun nanofiber scaffolds for vascular graft application. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* [interaktyvus]. 2007, 83 (4), 999–1008 [žiūrėta 2021-05-19]. ISSN 15524965. Prieiga per doi: 10.1002/jbm.a.31287.
8. TOH, H.W., et al. Polymer blends and polymer composites for cardiovascular implants. *European Polymer Journal*. 2021, 146 [žiūrėta 2021-05-02]. ISSN 00143057. Prieiga per doi: 10.1016/j.eurpolymj.2020.110249.
9. PANKAJAKSHAN, D., AGRAWAL, D. K. Scaffolds in tissue engineering of blood vessels. *Canadian journal of physiology and pharmacology* [interaktyvus]. 2010, 88 (9), 855–873 [žiūrėta 2021-05-02]. ISSN 12057541. Prieiga per doi: 10.1139/Y10-073.
10. SANTOS, D. M. DOS, et al. Advances in Functional Polymer Nanofibers: From Spinning Fabrication Techniques to Recent Biomedical Applications. *ACS applied materials & interfaces* [interaktyvus]. 2020, 12 (41), 45673–45701 [žiūrėta 2021-05-03]. ISSN 19448252. Prieiga per doi: 10.1021/acsami.0c12410.
11. DIMOPOULOS, A., et al. A novel polymeric fibrous microstructured biodegradable small-caliber tubular scaffold for cardiovascular tissue engineering. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* [interaktyvus]. 2021, 32 (2), [žiūrėta 2021-05-03]. ISSN 15734838. Prieiga per doi: 10.1007/s10856-021-06490-1.
12. HAN, F., et al. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Achievements, Future, and Sustainability in Asia. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* [interaktyvus]. 2020, 8, 83 [žiūrėta 2021-03-10]. ISSN 22964185. Prieiga per doi: 10.3389/fbioe.2020.00083.

13. BAKALORZ, K., et al. Introduction and historic perspective. Iš: LOS M., et al. *Stem Cells and Biomaterials for Regenerative Medicine* [interaktyvus]. Academic Press, 2018, pp. 1–4 [žiūrėta 2021-03-03]. ISBN 9780128122785.
14. CHANG CHIEN, G.C., STOGICZA, A. Regenerative Medicine. Iš: PANGARKAR, S., et al. *Pain Care Essentials and Innovations* [interaktyvus]. Elsevier, 2021, pp. 245–253 [žiūrėta 2021-03-03]. ISBN 9780323722162.
15. CHEN, S. G., et al. Vascular Tissue Engineering: Advanced Techniques and Gene Editing in Stem Cells for Graft Generation. *Tissue Engineering - Part B: Reviews* [interaktyvus]. 2021, 27 (1), 14–28 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 19373376. Prieiga per doi: 10.1089/ten.teb.2019.0264.
16. CHEN, X., et al. A new method for the preparation of three-layer vascular stents: A preliminary study on the preparation of biomimetic three-layer vascular stents using a three-stage electrospun membrane. *Biomedical Materials (Bristol)* [interaktyvus]. 2020, 15 (5), [žiūrėta 2021-02-23]. ISSN 1748605X. Prieiga per doi: 10.1088/1748-605X/ab920a.
17. NEMENO-GUANZON, J. G., et al. Trends in tissue engineering for blood vessels. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* [interaktyvus]. 2012, 6, 956345 [žiūrėta 2021-02-23]. ISSN 11107243. Prieiga per doi: 10.1155/2012/956345.
18. LIU, W., et al. Electrospun Nanofibers for Regenerative Medicine. *Advanced Healthcare Materials* [interaktyvus]. 2012, 1 (1), 10–25 [žiūrėta 2021-02-23]. ISSN 21922640. Prieiga per doi: 10.1002/adhm.201100021.
19. KARKAN, S. F., et al. Electrospun nanofibers for the fabrication of engineered vascular grafts. In *Journal of Biological Engineering* [interaktyvus]. 2019, 13 (1), 1–13 [žiūrėta 2021-02-23]. ISSN 17541611. Prieiga per doi: 10.1186/s13036-019-0199-7.
20. LI, W. J., et al. Electrospun nanofibrous structure: A novel scaffold for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research* [interaktyvus]. 2002, 60 (4), 613–621 [žiūrėta 2021-02-23]. ISSN 00219304. Prieiga per doi: 10.1002/jbm.10167.
21. YALCIN ENIS, I., GOK SADIKOGLU, T. Design parameters for electrospun biodegradable vascular grafts. *Journal of Industrial Textiles* [interaktyvus]. 2018, 47 (8), 2205–2227 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 15308057. Prieiga per doi: 10.1177/1528083716654470.
22. LEE, A. Y., et al. Regenerative implants for cardiovascular tissue engineering. *Translational Research*. 2014, 163 (4), 321–341 [žiūrėta 2021-03-23]. ISSN 18781810. Prieiga per doi: 10.1016/j.trsl.2014.01.014.
23. CHEN, S., et al. New forms of electrospun nanofiber materials for biomedical applications. *Journal of Materials Chemistry B* [interaktyvus]. 2020, 8 (17), 3733–3746 [žiūrėta 2021-03-23]. ISSN 20507518. Prieiga per doi: 10.1039/d0tb00271b.
24. BABITHA, S., et al. Electrospun protein nanofibers in healthcare: A review. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017, 523 (1), 52–90 [žiūrėta 2021-03-23]. ISSN 0378-5173. Prieiga per doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.013.
25. YANG, S., et al. The design of scaffolds for use in tissue engineering. Part II. Rapid prototyping techniques. *Tissue Engineering*. 2002, 8 (1), 1–11 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 10763279. Prieiga per doi: 10.1089/107632702753503009.
26. KUMBAR, S. G., et al. Electrospun nanofiber scaffolds: Engineering soft tissues. *Biomedical Materials* [interaktyvus]. 2008, 3 (3), [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 1748605X. Prieiga per doi: 10.1088/1748-6041/3/3/034002.

27. THAVORNYUTIKARN, B., et al. Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques. *Progress in Biomaterials* [interaktyvus]. 2014, 3 (26), 61–102 [žiūrėta 2021-03-15]. ISSN 2194-0509. Prieiga per doi: 10.1007/s40204-014-0026-7.
28. DZIEMIDOWICZ, K., et al. Electrospinning for healthcare: recent advancements. *Journal of Materials Chemistry B* [interaktyvus]. 2021, 9(4), 939–951 [žiūrėta 2021-03-15]. ISSN 20507518. Prieiga per doi: 10.1039/d0tb02124e.
29. HANUMANTHARAO, S. N., RAO, S. Multi-functional electrospun nanofibers from polymer blends for scaffold tissue engineering. *Fibers* . 2019, 7 (7), 1–35 [žiūrėta 2021-03-23]. ISSN 20796439. Prieiga per doi: 10.3390/fib7070066.
30. SURESH, S., et al. Impact of Apparatus Orientation and Gravity in Electrospinning—A Review of Empirical Evidence. *Polymers* [interaktyvus]. 2020, 12 (11), 2448 [žiūrėta 2021-03-12]. ISSN 2073-4360. Prieiga per doi: 10.3390/polym12112448.
31. WAQAS MUNIR, M., ALI, U. Classification of Electrospinning Methods. Iš: GHAMSARI, M. S., DHARA, S. *Nanorods and Nanocomposites*. IntechOpen, 2020. pp. 1–19. [žiūrėta 2021-03-13]. ISBN 978-1-78985-564-7.
32. RAEISDASTEH HOKMABAD, V., et al. Design and fabrication of porous biodegradable scaffolds: a strategy for tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* [interaktyvus]. 2017, 28 (16), 1797–1825 [žiūrėta 2021-03-23]. ISSN 0920-5063. Prieiga per doi: 10.1080/09205063.2017.1354674.
33. HAIDER, S., HAIDER, A. *Electrospinning - Material, Techniques, and Biomedical Applications* [interaktyvus]. InTech, 2016. 164 p. [žiūrėta 2021-03-13]. ISBN 978-953-51-4130-3.
34. RAHMATI, M., et al. Electrospinning for tissue engineering applications. *Progress in Materials Science*. 2020, 117, 100721 [žiūrėta 2021-03-15]. ISSN 00796425. Prieiga per doi: 10.1016/j.pmatsci.2020.100721.
35. MONDESERT, H. Anisotropic PCL electrospun scaffolds for soft tissue engineering: Elaboration, morphological and mechanical properties. *Material chemistry*. [interaktyvus]. 2020, 140 p. [žiūrėta 2021-02-14]. Prieiga per internetą: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02628521/document>.
36. PÉREZ-GONZÁLEZ, G. L., et al. Mucoadhesive electrospun nanofibers for drug delivery systems: Applications of polymers and the parameters' roles. *International Journal of Nanomedicine* [interaktyvus]. 2019, 145271–145285 [žiūrėta 2021-02-10]. ISSN 11782013. Prieiga per doi: 10.2147/IJN.S193328.
37. MIT-UPPATHAM, C., et al. Ultrafine electrospun polyamide-6 fibers: Effect of solution conditions on morphology and average fiber diameter. *Macromolecular Chemistry and Physics*. 2004, 205 (17), 2327–2338 [žiūrėta 2021-02-11]. ISSN 10221352. Prieiga per doi: 10.1002/macp.200400225.
38. UNNITHAN, A. R., et al. Electrospinning of Polymers for Tissue Engineering. Iš: THOMAS, S., GROHENS, Y., NINAN, N. *Nanotechnology Applications for Tissue Engineering*. Elsevier, 2015, pp. 45–55 [žiūrėta 2021-01-24]. ISBN 978-0-323-32889-0
39. FUSARO, L., et al. Elastomeric electrospun scaffolds of a biodegradable aliphatic copolyester containing PEG-like sequences for dynamic culture of human endothelial cells. *Biomolecules* [interaktyvus]. 2020, 10 (12), 1–16 [žiūrėta 2021-03-24]. ISSN 2218273X. Prieiga per doi: 10.3390/biom10121620.

40. TOONG, D. W. Y., et al. Bioresorbable polymeric scaffold in cardiovascular applications. *International Journal of Molecular Sciences* [interaktyvus]. 2020, 21 (10), 34–44 [žiūrėta 2021-03-24]. ISSN 14220067. Prieiga per doi: 10.3390/ijms21103444.
41. LI, X., et al. Biomimetic dual-oriented/bilayered electrospun scaffold for vascular tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* [interaktyvus]. 2020, 31 (4), 439–455 [žiūrėta 2021-03-20]. ISSN 0920-5063. Prieiga per doi: 10.1080/09205063.2019.1697171.
42. KURAKULA, M., KOTESWARA RAO, G. S. N. Moving polyvinyl pyrrolidone electrospun nanofibers and bioprinted scaffolds toward multidisciplinary biomedical applications. *European Polymer Journal*. 2020, 136, 109919 [žiūrėta 2021-01-24]. ISSN 00143057. Prieiga per doi: 10.1016/j.eurpolymj.2020.109919.
43. ARRIETA, M. P., et al. Electrospinning of PCL-Based Blends: Processing Optimization for Their Scalable Production. *Materials*. 2020, 13, 38–53 [žiūrėta 2021-01-24]. ISSN 19961944. Prieiga per doi: 10.3390/ma13173853.
44. DÍAZ, E., et al. In vitro degradation of poly(caprolactone)/nHA composites. *Journal of Nanomaterials*. 2014, 185 (3), 802435 [žiūrėta 2021-01-10]. ISSN 16874129. Prieiga per doi: 10.1155/2014/802435.
45. SUNG, H. J., et al. The effect of scaffold degradation rate on three-dimensional cell growth and angiogenesis. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2004, 25 (26), 5735–5742 [žiūrėta 2021-01-10]. ISSN 01429612. Prieiga per doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.01.066.
46. GUNATILLAKE, P. A., et al. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. *European Cells and Materials* [interaktyvus]. 2003, 5, 1–16 [žiūrėta 2021-01-29]. ISSN 14732262. Prieiga per doi: 10.22203/eCM.v005a01.
47. GONG, W., et al. Hybrid small-diameter vascular grafts: Anti-expansion effect of electrospun poly ϵ -caprolactone on heparin-coated decellularized matrices. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2016, 76, 359–370 [žiūrėta 2021-01-28]. ISSN 18785905. Prieiga per doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.066.
48. SUN, H., et al. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2006, 27 (9), 1735–1740 [žiūrėta 2021-01-09]. ISSN 01429612. Prieiga per doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.09.019.
49. ARAKAWA, C. K., DEFOREST, C. A. Polymer Design and Development. *Biology and Engineering of Stem Cell Niches* [interaktyvus]. 1-oji laida. Academic Press, 2017, pp. 295–314 [žiūrėta 2021-01-09]. ISBN 9780128027561. Prieiga per: ScienceDirect.
50. CHENG, L., et al. Comparative study of different nitrogen-containing plasma modifications applied on 3D porous PCL scaffolds and 2D PCL films. *Applied Surface Science*. 2020, 516, 146067 [žiūrėta 2021-01-09]. ISSN 01694332. Prieiga per doi: 10.1016/j.apsusc.2020.146067.
51. GHOBEIRA, R., et al. Effects of different sterilization methods on the physico-chemical and bioresponsive properties of plasma-treated polycaprolactone films. *Biomedical Materials (Bristol)* [interaktyvus]. 2017, 12 (1), [žiūrėta 2021-04-20]. ISSN 1748605X. Prieiga per doi: 10.1088/1748-605X/aa51d5.
52. KARAMAN, O., et al. Electrospun scaffolds for vascular tissue engineering. *Electrospun Materials for Tissue Engineering and Biomedical Applications: Research, Design and Commercialization*. 1-oji laida. Woodhead Publishing, 2017, pp. 261–287 [žiūrėta 2021-04-20]. ISBN 9780081022221. Prieiga per: ScienceDirect.

53. CIPITRIA, A., et al. Design, fabrication and characterization of PCL electrospun scaffolds - A review. *Journal of Materials Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 21 (26), 9419–9453 [žiūrėta 2021-03-24]. ISSN 09599428. Prieiga per doi: 10.1039/c0jm04502k.
54. RAZMJOOEE, K., et al. Improving anti thrombogenicity of nanofibrous polycaprolactone through surface modification. *Journal of Biomaterials Applications* [interaktyvus]. 2019, 34 (3), 408–418 [žiūrėta 2021-03-24]. ISSN 15308022. Prieiga per doi: 10.1177/0885328219855719.
55. ZHENG, W., et al. Endothelialization and patency of RGD-functionalized vascular grafts in a rabbit carotid artery model. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2012, 33 (10), 2880–2891 [žiūrėta 2021-03-24]. ISSN 01429612. Prieiga per doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.047.
56. REZ, M. F., et al. Tubular poly(ϵ -caprolactone)/chitosan nanofibrous scaffold prepared by electrospinning for vascular tissue engineering applications. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*. 2017, 7 (6), 427–436 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 21579091. Prieiga per doi: 10.1166/jbt.2017.1593.
57. TEODORESCU, M., BERCEA, M. Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications. *Polymer - Plastics Technology and Engineering*. 2015, 54 (9), 923–943 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 15256111. Prieiga per doi: 10.1080/03602559.2014.979506.
58. FRANCO, P., MARCO, I. The use of poly(N-vinyl pyrrolidone) in the delivery of drugs: A review. *Polymers* [interaktyvus]. 2020, 12 (5), 1114 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 20734360. Prieiga per doi: 10.3390/POLYM12051114.
59. KURAKULA, M., RAO, G. S. N. K. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020, 60, 1020–1046 [žiūrėta 2021-02-24]. ISSN 17732247. Prieiga per doi: 10.1016/j.jddst.2020.102046.
60. PHAM, Q. P., et al. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: A review. *Tissue Engineering* [interaktyvus]. 2006, 12 (5), 1197–1211 [žiūrėta 2021-02-24]. ISSN 10763279. Prieiga per doi: 10.1089/ten.2006.12.1197.
61. LEYVA-VERDUZCO, A. A., et al. Electrospun tubes based on PLA, gelatin and genipin in different arrangements for blood vessel tissue engineering. *Polymer Bulletin* [interaktyvus]. 2020, 77 (11), 5985–6003 [žiūrėta 2021-02-24]. ISSN 14362449. Prieiga per doi: 10.1007/s00289-019-03057-7.
62. ALDANA, A. A., ABRAHAM, G.A. Current advances in electrospun gelatin-based scaffolds for tissue engineering applications. *International Journal of Pharmaceutics* [interaktyvus]. 2017, 52 (2), 441–453 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 18733476. Prieiga per doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.09.044.
63. ULLM, S., et al. Biocompatibility and inflammatory response in vitro and in vivo to gelatin-based biomaterials with tailorable elastic properties. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2014, 35 (37), 9755–9766 [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 18785905. Prieiga per doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.08.023.
64. BHATTARAI, D. P., et al. A review on properties of natural and synthetic based electrospun fibrous materials for bone tissue engineering. *Membranes* [interaktyvus]. 2018, 8 (3), 62 [žiūrėta 2021-03-24]. ISSN 20770375. Prieiga per doi: 10.3390/membranes8030062.
65. RADKE, D., et al. Tissue Engineering at the Blood-Contacting Surface: A Review of Challenges and Strategies in Vascular Graft Development. *Advanced Healthcare Materials* [interaktyvus]. 2018, 7 (15), [žiūrėta 2021-03-22]. ISSN 21922659. Prieiga per doi: 10.1002/adhm.201701461.

66. NAZARNEZHAD, S., et al. Electrospun nanofibers for improved angiogenesis: Promises for tissue engineering applications. *Nanomaterials* [interaktyvus]. 2020, 10 (8), 1–35 [žiūrėta 2021-03-14]. ISSN 20794991. Prieiga per doi: 10.3390/nano10081609.
67. TOONG, D. W. Y., et al. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications. *Int J Mol Sci* [interaktyvus]. 2020, 21(10), 34–44 [žiūrėta 2021-03-14]. ISSN 14220067. Prieiga per doi: 10.3390/ijms21103444.
68. AWAD, N. K., et al. Electrospun fibrous scaffolds for small-diameter blood vessels: A review. *Membranes* [interaktyvus]. 2018, 8 (1), 1–15 [žiūrėta 2021-03-14]. ISSN 20770375. Prieiga per doi: 10.3390/membranes8010015.
69. TIWARI, A. P., et al. Nano-nets covered composite nanofibers with enhanced biocompatibility and mechanical properties for bone tissue engineering. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* [interaktyvus]. 2018, 18 (1), 529–537 [žiūrėta 2021-03-19]. ISSN 15334899. Prieiga per doi: 10.1166/jnn.2018.13930.
70. KESHVARDOOSTCHOKAMI, M., et al. Electrospun nanofibers of natural and synthetic polymers as artificial extracellular matrix for tissue engineering. *Nanomaterials* [interaktyvus]. 2021, 11 (1), 1–23 [žiūrėta 2021-03-19]. ISSN 20794991. Prieiga per doi: 10.3390/nano11010021.
71. JIANG, Y. C., et al. Electrospun polycaprolactone/gelatin composites with enhanced cell–matrix interactions as blood vessel endothelial layer scaffolds. *Materials Science and Engineering C*. 2017, 71, 901–908 [žiūrėta 2021-03-19]. ISSN 09284931. Prieiga per doi: 10.1016/j.msec.2016.10.083.
72. SHEVACH, M., et al. Nanoengineering gold particle composite fibers for cardiac tissue engineering. *Journal of Materials Chemistry B* [interaktyvus]. 2013, 1 (39), 5210–5217 [žiūrėta 2021-03-19]. ISSN 20507518. Prieiga per doi: 10.1039/c3tb20584c.
73. AYDOGDU, M. O., et al. Production of the biomimetic small diameter blood vessels for cardiovascular tissue engineering. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* [interaktyvus]. 2019, 68 (5), 243–255 [žiūrėta 2021-05-22]. ISSN 1563535X. Prieiga per doi: 10.1080/00914037.2018.1443930.
74. GORENINSKII, S., et al. Enhanced properties of poly(ϵ -caprolactone)/polyvinylpyrrolidone electrospun scaffolds fabricated using 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol. *Journal of Applied Polymer Science* [interaktyvus]. 2021, 138 (23) [žiūrėta 2021-02-02]. ISSN 0021-8995. Prieiga per doi: 10.1002/app.50535.
75. VENKATESHAIAH, A., et al. Microscopic Techniques for the Analysis of Micro and Nanostructures of Biopolymers and Their Derivatives. *Polymers* [interaktyvus]. 2020, 12 (3), 512 [žiūrėta 2021-02-02]. ISSN 2073-4360. Prieiga per doi: 10.3390/polym12030512.
76. ISMAIL, A. F., et al. RO Membrane Characterization. Iš: ISMAIL, A. F., KHULBE, K. C., MATSUURA, T. *Reverse Osmosis*. 1-oji laida. Elsevier, 2019, pp. 57–90 [žiūrėta 2021-03-24]. ISBN 978-0-12-811468-1. Prieiga per: ScienceDirect.
77. LAW, K. Y. Definitions for hydrophilicity, hydrophobicity, and superhydrophobicity: Getting the basics right. *Journal of Physical Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2014, 5 (4), 686–688 [žiūrėta 2021-03-29]. ISSN 19487185. Prieiga per doi: 10.1021/jz402762h.
78. KOWALCZUK, D., PITUCHA, M. Application of FTIR method for the assessment of immobilization of active substances in the matrix of biomedical materials. *Materials*

- [interaktyvus]. 2019, 12 (18), 2972 [žiūrėta 2021-03-29]. ISSN 19961944. Prieiga per doi: 10.3390/ma12182972.
79. SEYREK, E., DECHER, G. Layer-by-Layer Assembly of Multifunctional Hybrid Materials and Nanoscale Devices. Iš: MOELLER, M., MATYJASZEWSKI, K. *Polymer Science: A Comprehensive Reference* [interaktyvus]. 1-oji laida. Elsevier Science, 2012, pp. 7159–7185 [žiūrėta 2021-03-29]. ISBN 9780080878621. Prieiga per: ResearchGate.
80. RIAZ, U., ASHRAF, S. M. Characterization of Polymer Blends with FTIR Spectroscopy. Iš: THOMAS, S., GROHENS, Y., JYOTISHKUMAR, P. *Characterization of Polymer Blends: Miscibility, Morphology and Interfaces* [interaktyvus]. Vokietija, Wiley Blackwell, 2015, pp. 625–678 [žiūrėta 2021-03-29]. ISBN 9783527645602. Prieiga per: ResearchGate.
81. ABHILASH, V., et al. X-ray diffraction spectroscopy of polymer nanocomposites. Iš: THOMAS, S., ROUXEL, D., PONNAMMA., D. *Spectroscopy of Polymer Nanocomposites* [interaktyvus]. 1-oji laida. William Andrew Publishing, 2016, pp. 410–451 [žiūrėta 2021-03-25]. ISBN 9780323413916. Prieiga per: ScienceDirect.
82. KALIVA, M., VAMVAKAKI, M. Nanomaterials characterization. Iš: NARAIN, R. *Polymer Science and Nanotechnology* [interaktyvus]. 1-oji laida. Elsevier, 2020, pp. 401–433 [žiūrėta 2021-03-25]. ISBN 9780128168073. Prieiga per: ScienceDirect.
83. PATEL, J. P., PARSANIA, P. H. Characterization, testing, and reinforcing materials of biodegradable composites. Iš: SHIMPI, N. *Biodegradable and Biocompatible Polymer Composites: Processing, Properties and Applications* [interaktyvus]. 1-oji laida. Elsevier, 2017, pp. 55–79. [žiūrėta 2021-03-28]. ISBN 9780081009703. Prieiga per internetą: www.semanticscholar.org.
84. UNGER, M., et al. Molecular weight dependence of the thermal degradation of poly(ϵ -caprolactone): A thermogravimetric differential thermal fourier transform infrared spectroscopy study. *Applied Spectroscopy* [interaktyvus]. 2010, 64 (7), 805–809 [žiūrėta 2021-04-12]. ISSN 00037028. Prieiga per doi: 10.1366/000370210791666309.
85. LOZANO-SÁNCHEZ, L., et al. Single-Point Incremental Forming of Two Biocompatible Polymers: An Insight into Their Thermal and Structural Properties. *Polymers* [interaktyvus]. 2018, 10 (4), 413 [žiūrėta 2021-04-12]. ISSN 2073–4360. Prieiga per doi: 10.3390/polym10040391.
86. TAYLOR, S. A., JACKSON, R. D. Temperature. KLUTE, A. *Methods of Soil Analysis, Part 1: Physical and Mineralogical Methods* [interaktyvus]. 2-oji laida. 2018, pp. 927–940 [žiūrėta 2021-05-22]. ISBN 9780891188643.
87. LÓPEZ-CALDERÓN, H. D., et al. Electrospun polyvinylpyrrolidone-gelatin and cellulose acetate bi-layer scaffold loaded with gentamicin as possible wound dressing. *Polymers* [interaktyvus]. 2020, 12 (10), 1–12 [žiūrėta 2021-05-22]. ISSN 20734360. Prieiga per doi: 10.3390/polym12102311.
88. DWIVEDI, R., et al. Polycaprolactone as biomaterial for bone scaffolds: Review of literature. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* [interaktyvus]. 2020, 10 (1), 381–388 [žiūrėta 2021-05-17]. ISSN 22124268. Prieiga per doi: 10.1016/j.jobcr.2019.10.003.
89. FADAIE, M., MIRZAEI, E. Nanofibrillated chitosan/polycaprolactone bionanocomposite scaffold with improved tensile strength and cellular behavior. *Nanomed. J* [interaktyvus]. 2018, 5 (2), 77–89 [žiūrėta 2021-05-18]. Prieiga per doi: 10.22038/nmj.2018.005.004.

90. WANG, J., et al. Preparation and characterization of PCL/PVP blend membrane. *Advanced Materials Research* [interaktyvus]. 2011, 311, 1638–1641 [žiūrėta 2021-05-18]. ISSN 10226680. Prieiga per doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.311-313.1638.
91. QIAN, Y., et al. Fabrication and characterization of electrospun polycaprolactone blended with chitosan-gelatin complex nanofibrous mats. *Journal of Nanomaterials* [interaktyvus]. 2014, 2014, 1–7 [žiūrėta 2021-04-08]. ISSN 16874129. Prieiga per doi: 10.1155/2014/964621.
92. JANARTHANAN, G., et al. Comparative studies on thin polycaprolactone-tricalcium phosphate composite scaffolds and its interaction with mesenchymal stem cells. *Biomaterials Research* [interaktyvus]. 2019, 23 (1), 1–12 [žiūrėta 2021-05-18]. ISSN 20557124. Prieiga per doi: 10.1186/s40824-018-0153-7.
93. BARATI, F., et al. A promising approach toward efficient isolation of the exosomes by core–shell PCL-gelatin electrospun nanofibers. *Bioprocess and Biosystems Engineering* [interaktyvus]. 2020, 43 (11), 1961–1971 [žiūrėta 2021-04-13]. ISSN 16157605. Prieiga per doi: 10.1007/s00449-020-02385-7.
94. ZADEHNAJAR, P., et al. Preparation and characterization of poly ϵ -caprolactone-gelatin/multi-walled carbon nanotubes electrospun scaffolds for cartilage tissue engineering applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* [interaktyvus]. 2020, 69 (5), 326–336 [žiūrėta 2021-04-13]. ISSN 0091-4037. Prieiga per doi: 10.1080/00914037.2018.1563088.
95. KUPPAN, P., et al. PCL and PCL-gelatin nanofibers as esophageal tissue scaffolds: Optimization, characterization and cell-matrix interactions. *Journal of Biomedical Nanotechnology* [interaktyvus]. 2013, 9 (9), 1540–1555 [žiūrėta 2021-05-12]. ISSN 15507033. Prieiga per doi: 10.1166/jbn.2013.1653.
96. GHASEMI-MOBARAKEH, L., et al. Electrospun poly(ϵ -caprolactone)/gelatin nanofibrous scaffolds for nerve tissue engineering. *Biomaterials* [interaktyvus]. 2008, 29 (34), 4532–4539 [žiūrėta 2021-05-12]. ISSN 01429612. Prieiga per doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.08.007.
97. CHONG, L. H., et al. Fabrication and evaluation of polycaprolactone/gelatin-based electrospun nanofibers with antibacterial properties. *Journal of Nanomaterials* [interaktyvus]. 2015, 2015, 1–15 [žiūrėta 2021-05-12]. ISSN 16874129. Prieiga per doi: 10.1155/2015/970542.
98. VIRGINIA, C., et al. Electrospinning and characterization nanofibers and nano particle of Polyvinylpyrrolidone. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* [interaktyvus]. 2020, 850 (1), 12–39 [žiūrėta 2021-05-11]. ISSN 1757899X. Prieiga per doi: 10.1088/1757-899X/850/1/012039.
99. ÁLVAREZ-SUÁREZ, A. S., et al. Electrospun fibers and sorbents as a possible basis for effective composite wound dressings. *Micromachines* [interaktyvus]. 2020, 11 (4), 441–465 [žiūrėta 2021-04-14]. ISSN 2072666X. Prieiga per doi: 10.3390/M11040441.
100. MENZIES, K. L., JONES, L. W. The Impact of Contact Angle on the Biocompatibility of Biomaterials. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* [interaktyvus]. 2010, 87 (6), 387–399 [žiūrėta 2021-05-14]. ISSN 10405488. Prieiga per doi: 10.1097/OPX.0b013e3181da863e.
101. XUE, J., et al. Fabrication and evaluation of electrospun PCL-gelatin micro-/nanofiber membranes for anti-infective GTR implants. *Journal of Materials Chemistry B* [interaktyvus]. 2014, 2 (39), 6867–6877 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 2050750X. Prieiga per doi: 10.1039/c4tb00737a.

102. REN, K., et al. Electrospun PCL/gelatin composite nanofiber structures for effective guided bone regeneration membranes. *Materials Science and Engineering C* [interaktyvus]. 2017, 78, 324–332 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 09284931. Prieiga per doi: 10.1016/j.msec.2017.04.084.
103. MIRBAGHERI, M., et al. Evaluation of Mechanical Properties and Medical Applications of Polycaprolactone Small Diameter Artificial Blood Vessels. *International Journal of Basic Science in Medicine* [interaktyvus]. 2017, 2 (1), 58–70 [žiūrėta 2021-05-22]. ISSN 2476-664X. Prieiga per doi: 10.15171/ijbsm.2017.12.
104. NOTTELET, B., et al. Factorial design optimization and in vivo feasibility of poly(ϵ -caprolactone)-micro- and nanofiber-based small diameter vascular grafts. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* [interaktyvus]. 2009, 89 (4), 865–875 [žiūrėta 2021-05-18]. ISSN 15493296. Prieiga per doi: 10.1002/jbm.a.32023.
105. DRILLING, S., et al. Fabrication of burst pressure competent vascular grafts via electrospinning: Effects of microstructure. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* [interaktyvus]. 2009, 88 (4), 923–934 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 15493296. Prieiga per doi: 10.1002/jbm.a.31926.
106. CHARERNSRIWILAIWAT, N., et al. Aligned electrospun polyvinyl pyrrolidone/poly ϵ -caprolactone blend nanofiber mats for tissue engineering. *International Journal of Nanoscience* [interaktyvus]. 2016, 15 (1–2), 1650005 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 0219581X. Prieiga per doi: 10.1142/S0219581X16500058.
107. YAO, R., et al. Electrospun PCL/Gelatin composite fibrous scaffolds: Mechanical properties and cellular responses. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* [interaktyvus]. 2016, 27 (9), 824–838 [žiūrėta 2021-05-10]. ISSN 15685624. Prieiga per doi: 10.1080/09205063.2016.1160560.
108. Dėl Darbuotojų aprūpinimo asmeninėmis apsaugos priemonėmis nuostatų patvirtinimo. Valstybės žinios, 2007, Nr. 123-5055 [žiūrėta 2021-04-02]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/>.
109. Dėl Darbuotojų apsaugos nuo cheminių veiksnių darbe nuostatų bei Darbuotojų apsaugos nuo kancerogenų ir mutagenų poveikio darbe nuostatų patvirtinimo. Valstybės žinios, 2001, Nr. 65-2396 [žiūrėta 2021-04-02]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/>.
110. Dėl Saugos eksploatuojant elektros įrenginius taisyklių patvirtinimo. Valstybės žinios, 2010, Nr. 39-1878 [žiūrėta 2021-04-02]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/>.
111. Dėl Lietuvos higienos normos HN 98:2000 „Natūralus ir dirbtinis darbo vietų apšvietimas. Apšvietos ribinės vertės ir bendrieji matavimo reikalavimai“. Valstybės žinios, 2000, Nr. 44-1278 [žiūrėta 2021-04-01]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/>.
112. Dėl Lietuvos higienos normos HN 69:2003 „Šiluminis komfortas ir pakankama šiluminė aplinka darbo patalpose. Parametrų norminės vertės ir matavimo reikalavimai“ patvirtinimo. Valstybės žinios, 2004, Nr. 45-1485 [žiūrėta 2021-04-01]. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/>.
113. Sigma-Aldrich, saugos duomenų lapas pagal reglamentą (EB) Nr. 1907/2006 [žiūrėta 2021-03-12]. Prieiga per internetą: <https://www.sigmaaldrich.com/>.