

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФУЗИИ ЭЛЕКТРОАКТИВНОЙ МОЛЕКУЛЫ В БИОПОДОБНЫХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ СРЕДАХ

© 2024 г. И.А. Черенков^{*, #}, М.Д. Кривилев^{*, **}, М.М. Игнатьева^{*},
А.Ю. Емельянова^{*}, В.Г. Сергеев^{*}

^{*}Удмуртский государственный университет, Университетская ул., 1, Ижевск, 426034, Россия

^{**} Удмуртский федеральный исследовательский центр УрО РАН,
ул. Татьяны Барамзиной, 34, Ижевск, 426067, Россия

[#]E-mail: ivch75@yandex.ru

Поступила в редакцию 10.12.2023 г.

После доработки 31.01.2024 г.

Принята к публикации 07.02.2024 г.

На основе экспериментальных данных циклической вольтамперометрии получены значения коэффициентов диффузии толудинового синего в гидрогелях альгината, желатина и их комбинаций. С использованием экспериментальных значений коэффициентов в цифровой модели проведены расчеты значений токов восстановления, показавшие соответствие результатам экспериментов. Предложено использование времени выхода силы тока на стационарное значение как показателя диффузионных свойств гидрогелевой среды. Результаты предполагается использовать для разработки методов оценки диффузионных свойств гидрогелевых сред: биочернил и тканеинженерных конструкций.

Ключевые слова: циклическая вольтамперометрия, диффузионные процессы, биосовместимые гидрогели, биочернила, численное моделирование.

DOI: 10.31857/S0006302924050013, EDN: MLQQQN

Биоэлектрохимический анализ является перспективным аналитическим инструментом для неразрушающего контроля биологических тканей и тканеинженерных конструкций различной степени сложности, позволяющим оценить проницаемость межклеточного матрикса или гидрогеля биочернил для электроактивных молекул-зондов. Такой анализ может быть полезен для оценки качества биочернил, гидрогелевых скаффолдов и контроля постпроцессинга при биопечати тканеинженерных конструкций [1–5], а в перспективе — для диагностики и мониторинга процессов воспаления, регенерации, диспластических явлений в соединительной ткани.

Чаще всего в биоэлектрохимических исследованиях оценивают электрохимическое поведение молекул-медиаторов в зависимости от окислительно-восстановительной активности ферментов или клеток, рассматривая биологические компоненты как катализаторы редокс-превращений медиатора, активность которых отражается на электродных процессах [6–8]. Фундаменталь-

ные принципы влияния физико-химических характеристик среды на электродные процессы, в том числе и особенности диффузии электроактивных частиц в вязких средах, рассмотрены в работах В.Г. Левича [9]. Представляет интерес их приложение к биоподобным гидрогелеобразователям различного состава, используемым в трехмерном культивировании, а также являющимися компонентами биочернил для аддитивных биомедицинских технологий.

В случае адаптации биоэлектрохимического анализа к задачам исследования тканевых систем или их инженерных аналогов необходимо принимать во внимание и свойства гидрогелевой среды — ее вязкость, катионно-анионный состав и другие физико-химические свойства, способные оказать влияние на диффузию медиатора к электродной поверхности [9–11].

Представляется возможным определение численных параметров диффузии в гидрогелевой среде, содержащей биополимеры-гелеобразователи или их комбинации, по данным электрохимических измерений. Это позволяет провести расчеты влияния гелевой среды на формирование электрохимического сигнала, определяемого

Сокращения: ФСБ — фосфатно-солевой буферный раствор, ТС — краситель толудиновый синий, ЦВА — циклическая вольтамперометрия.

диффузией растворимого окислительно-восстановительного медиатора. Такие расчеты могут быть использованы для оптимизации условий биоэлектрохимического анализа, при конструировании диффузионных электрохимических сенсоров и разработке методов неразрушающего контроля гидрогелевых сред.

Целью нашей работы является исследование диффузии электроактивных молекул в биоподобных гидрогелевых средах различного состава и оценка влияния диффузионных ограничений на формирование электрохимического сигнала с помощью компьютерного моделирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Электрохимические измерения. Электрохимические эксперименты проводили с использованием планарных электродных систем, изготовленных методом трафаретной печати (ООО «КолорЭлектроникс», Москва, Россия) и включающих графитсодержащие рабочий и вспомогательный электроды, а также хлорсеребряный электрод сравнения. Перед измерениями электроды подвергали циклированию в диапазоне потенциалов +1200...–1200 мВ в среде фосфатно-солевого буферного раствора (ФСБ) для стабилизации характеристик.

В качестве гелеобразователей использовали желатин (3% масс.) и альгинат натрия (3% масс.) в виде растворов на ФСБ, которые готовили непосредственно перед экспериментом. При использовании раствора альгината исследовали гидрогель альгината кальция, формирование которого происходило непосредственно на рабочем электроде при нанесении 100 мкл 2 М раствора хлорида кальция с последующим удалением избытка раствора. В отдельных сериях экспериментов использовали комбинированные гидрогели – «альгинат натрия–желатин» и «альгинат кальция–желатин» в различных соотношениях.

Роль электрохимического медиатора выполнял фенотиазиновый краситель толуидиновый синий (ТС), для которого в специальной серии экспериментов определяли основные электрохимические характеристики.

Электрохимические измерения производили в режиме циклической вольтамперометрии (ЦВА) на потенциостате-гальваностате Р-45Х (Electrochemical Instruments, Черноголовка, Россия). Использовали диапазон потенциалов 0...–450 мВ (относительно Ag/AgCl) со скоростью развертки потенциала от 2 до 100 мВ/с в зависимости от задач эксперимента. Измеряемым параметром были значения силы тока на рабочем электроде. Для оценки изменений силы тока в гидрогелевых средах анализировали 10 циклов развертки сразу после внесения раствора ТС, а затем по 4 цикла с

интервалом в 300 с до установления постоянных значений силы тока. Концентрация ТС во всех измерениях была постоянной и составляла 0.1 мМ. Фоновым электролитом служил ФСБ (рН 7.2).

Анализ данных ЦВА проводили с использованием программы ES8 (Electrochemical Instruments, Черноголовка, Россия) и программы eL-Chem Viewer 3.3 [12].

Данные электрохимических экспериментов использовали для расчетов коэффициентов диффузии, применявшихся далее при расчетах в цифровой модели.

Математическая модель. *Содержательная постановка задачи.* Каплю гидрогеля на основе альгината натрия и/или желатина наносят на графитовый электрод. Далее электрод размещают в электрохимической ячейке в буферном растворе, содержащем растворенный краситель (ТС). Необходимо провести компьютерное моделирование диффузии электроактивных молекул ТС в капле гидрогелевой среды и формирования электрохимического отклика (значений силы тока) с учетом следующих варьируемых входных данных:

- геометрических параметров планарного электрода и капли гидрогеля;
- объема гидрогеля, нанесенного на электрод (V);
- концентрации красителя толуидинового синего в буферном растворе ($C_0^{ТС}$);
- коэффициента диффузии (D) красителя, значения которого варьируют для разных гидрогелевых систем.

Поскольку исследуется электрохимический отклик системы, требуется решить задачу диффузии в нестационарной постановке. Выходными данными задачи для последующего анализа являются:

- распределение концентрации ТС в произвольный момент времени внутри капли гидрогеля;
- зависимость концентрации ТС от времени в контрольных точках на поверхности электрода;
- интегральный концентрационный поток на поверхности электрода;
- полный электрический ток, возникающий в электрохимической цепи как функция времени, для сравнения с экспериментальными значениями силы тока, полученными при ЦВА.

Физико-химическая постановка задачи. Планарный электрод имеет круглую поверхность, на которую наносится гидрогель. По периметру рабочей зоны электрода присутствует электроизолирующий бортик, который отделяет рабочую зону электрода от остальной поверхности датчика. Таким образом, электрохимическая реакция

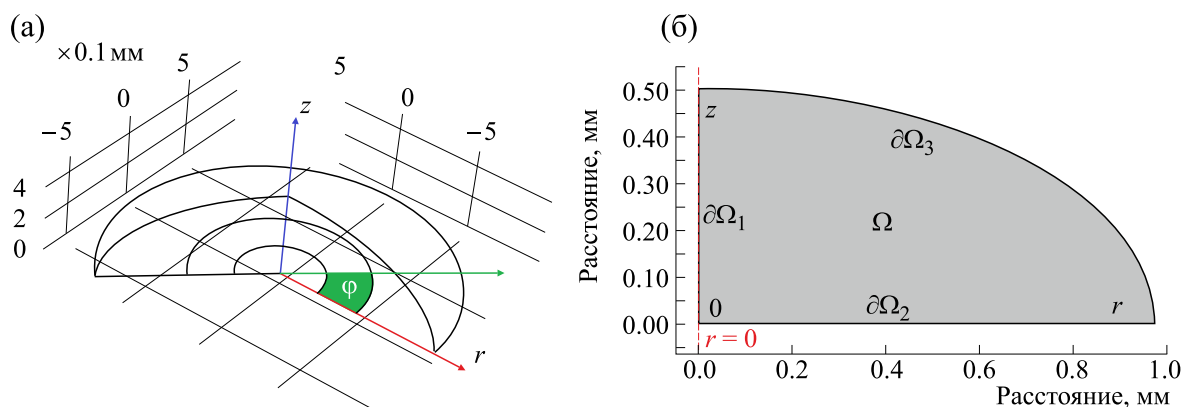


Рис. 1. (а) – Геометрия расчетной области, использованная для моделирования диффузии в капле гидрогеля на электроде; (б) – схема нумерации границ расчетной области.

происходит только на поверхности рабочей зоны. С учетом этого была построена 3D-модель капли гидрогеля, изометрическая проекция которой приведена на рис. 1а. Капля с большой степенью достоверности может быть описана эллипсоидом вращения с высоким коэффициентом сжатия, поэтому при математическом моделировании целесообразно перейти от полной 3D-постановки в цилиндрической системе координат (r, z, φ) к 2D-постановке в системе координат (r, z) с учетом вращательной симметрии объекта. Для нестационарной задачи диффузии, решаемой для капли в форме полуэллипсоида и с учетом вращательной симметрии начальных и граничных условий, решение в плоских сечениях капли, проходящих через ось симметрии, перпендикулярную плоскости электрода, будет совпадать. Причиной такой симметрии является исходная постановка задачи, которая предполагает отсутствие зависимости от угловой координаты φ , определяющей угловое перемещение вокруг оси z (рис. 1а), следовательно, решение также не будет зависеть от этой координаты. В таком случае достаточно найти решение задачи в расчетной области, равной четверти плоского сечения, как показано на рис. 1б.

Размер рабочего электрода определяет радиус наносимой капли, который составляет $R = 0.975$ мм. В модели площадь вычисляется через радиус рабочей области электрода по формуле $S = \pi R^2$. Площадь рабочего электрода $S = 3$ мм². Высота hd капли как полуэллипсоида зависит от объема наносимого гидрогеля V . Высота полуэллипсоида hd определяется как $hd = 1.5V/S$. В результате для гидрогеля объемом 1 мкл высота hd капли приблизительно равна 0.5 мм.

На рис. 1б представлена нумерация границ расчетной области Ω , на которых задаются различные граничные условия, исходя из протекающих на них физико-химических процессов. Граница № 1 соответствует оси симметрии расчет-

ной области, граница № 2 соответствует поверхности электрода, а граница № 3 показывает переход от среды гидрогеля к фоновому электролиту. Исходя из этих данных, далее будут заданы различные типы граничных условий.

Расчет коэффициентов проводился с помощью уравнения Рэндлса–Шевчика, позволяющего по значениям пиковых токов, полученных при ЦВА, рассчитать коэффициент диффузии красителя:

$$I_p = -0.446cA\sqrt{\frac{n^3 F^3 v D}{RT}}, \quad (1)$$

где I_p – пиковые значения силы тока (А), c – концентрация ТС (моль/м³), A – площадь рабочего электрода (м²), n – число электронов, участвующих в электрохимической реакции, F – постоянная Фарадея (Кл/моль), v – скорость развертки потенциала (В/с), D – коэффициент диффузии (м²/с), R – универсальная газовая постоянная (Дж/моль·К), T – температура (К) [13]. Для расчетов использованы полученные в эксперименте пиковые значения силы тока: 0.92 мкА – буферный раствор без гелеобразователей, 0.55 мкА – гидрогель альгината кальция, 0.58 мкА – гидрогель желатина, 0.73 мкА – гидрогель «альгинат–желатин» без стабилизации ионами кальция, 0.61 мкА – гидрогель «альгинат–желатин», стабилизированный ионами кальция. Температуру принимали равной 295 К. Остальные данные приведены в табл. 1.

Коэффициенты диффузии D заданы в параметрах модели и характеризуют проницаемость гидрогелей разного состава для ТС. В моделировании рассматривали четыре системы, коэффициенты диффузии для которых рассчитывали на основе данных электрохимических экспериментов:

Таблица 1. Входные параметры модели исследуемого процесса

ТВ	Выражение	Значение	Описание
$D_{ТВ}$	$1.52 \cdot 10^{-9} \text{ [м}^2/\text{с]}$	$1.52 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$	Коэффициент диффузии ТС в фоновом электролите
$C_{ТВ}^{\text{bulk}}$	$0.1 \text{ [моль/м}^3\text{]}$	0.1 моль/м^3	Концентрация ТС в фоновом электролите
V	10^{-6} [л]	$1 \cdot 10^{-9} \text{ м}^3$	Объем капли гидрогеля
hd	$V/((2/3) \cdot \pi \cdot Rd^2)$	$5.02 \cdot 10^{-4} \text{ м}$	Высота капли гидрогеля
Rd	0.975 [мм]	$9.75 \cdot 10^{-4} \text{ м}$	Радиус электрода
S	$Rd^2 \cdot \pi$	$2.99 \cdot 10^{-6} \text{ м}^2$	Площадь поверхности электрода

– гидрогель на основе альгината, стабилизированный ионами кальция ($D = 0.43 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$);

– желатиновый гидрогель ($D = 0.51 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$);

– гидрогель на основе смеси желатина и альгината натрия без сшивки ионами кальция ($D = 0.75 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$);

– гидрогель на основе смеси желатина и альгината, стабилизированный ионами кальция ($D = 0.55 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$).

Для сравнения использовали фосфатно-солевой буферный раствор без гелеобразователя: коэффициент диффузии ($D = 1.52 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$) для водных растворов рассчитан на основе результатов ЦВА. По литературным данным [14] оценочные значения коэффициента диффузии ТС для водных сред, полученные по данным расчетов на основе приближения Стокса–Эйнштейна, дают сопоставимое значение ($D = 1.42 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$).

Математическая постановка задачи. В данной модели гель представлен пассивным, т.е. не учитываются его возможные взаимодействия с ТС – например, адсорбция молекул анионными группами альгината. Рассматривается исключительно диффузионная задача в отсутствие как конвективного переноса, так и движения электроактивной метки в электрическом поле согласно следующим основаниям: во-первых, естественная конвекция подавлена, так как разность плотностей в микрокапле пренебрежимо мала, а вязкость гидрогелей существенно выше вязкости буферного раствора. В таких условиях электролит можно считать неподвижным [9]. Во-вторых, миграция ионов всегда учитывается в общем случае, если фоновый электролит не участвует в переносе заряда. В нашем случае концентрация фонового электролита

($C_{\text{ФСБ}} = 0.1 \text{ моль/л}$) значительно превышает концентрацию ТС ($C_{\text{ТС}} = 0.0001 \text{ моль/л}$). В таких условиях число переноса для ТС снижается, и при математическом описании электрохимических систем в уравнении массопереноса пренебрегают миграционным слагаемым [13]. В этом случае процесс диффузии описывается уравнением диффузии, где диффузионный поток подчиняется закону Фика:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{J}, \quad (2)$$

$$\mathbf{J} = -D \nabla C, \quad (3)$$

где C – концентрация ТС в гидрогеле, $\mathbf{J}$ – диффузионный поток ТС, D – коэффициент диффузии. В начальный момент времени $t = 0$ гидрогель не содержит краситель, следовательно, справедливо условие

$$C|_{\Omega}(t=0) = 0. \quad (4)$$

В связи с тем, что объем наносимого раствора электроактивной метки во много раз больше объема геля, на боковой границе полуэллипсоида была задана постоянная концентрация ТС в объеме наносимого раствора, использованная во всех электрохимических экспериментах ($C_{\text{ТС}} = 10^{-4} \text{ М}$). Следовательно, на поверхности капли гидрогеля (граница № 3) во время эксперимента соблюдается условие

$$C|_{\partial\Omega_3}(t) = C_0^{\text{ТС}}. \quad (5)$$

На границе № 1 принимается граничное условие 2 рода с нулевым массовым потоком через границу, что соответствует уравнению

$$\mathbf{J} \cdot \mathbf{n}|_{\partial\Omega_1} = 0, \quad (6)$$

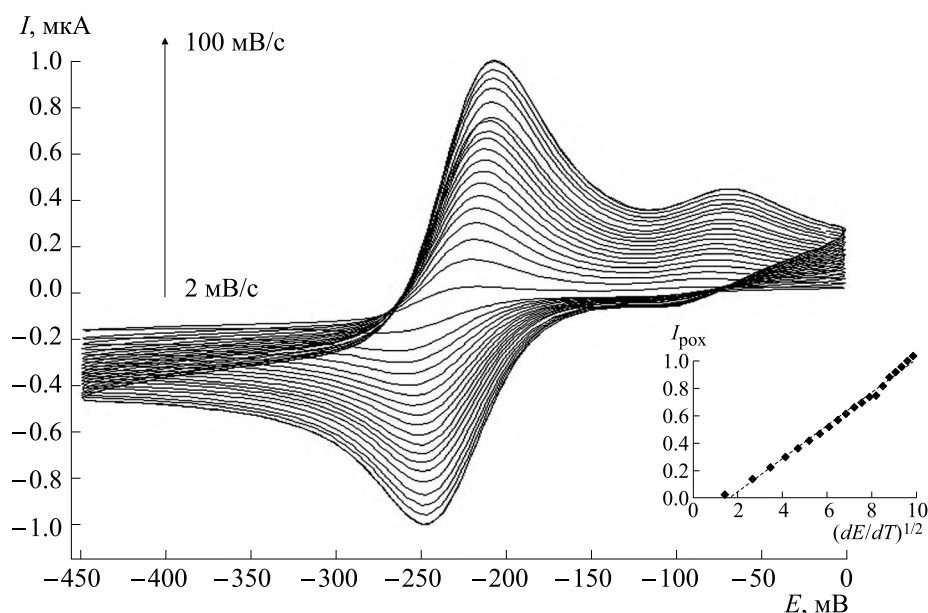


Рис. 2. Циклическая вольтамперометрия толуидинового синего в среде фосфатно-солевого буферного раствора (0.15 М, рН 7.2) при разных скоростях развертки потенциала (2–100 мВ/с). На врезке — зависимость пиковых значений силы тока от квадратного корня скорости развертки потенциалов.

где $\mathbf{n}$ — вектор нормали к центру плоскости электрода. Рабочая поверхность электрода (граница № 2) характеризуется наличием электрохимической реакции, при которой ТС восстанавливается, т.е. концентрация его окисленной формы снижается до нуля. В результате на указанной границе должно быть задано условие для концентрации окисленной формы ТС:

$$C_{\partial\Omega_2}(t) = 0. \quad (7)$$

Алгоритмическая постановка задачи и компьютерная реализация. Варьируемым параметром в нашей модели являлся коэффициент диффузии ТС, который зависел от состава гидрогеля. Вспомогательные параметры модели приведены в табл. 1.

Все этапы моделирования диффузии ТС в гидрогеле осуществляли при помощи программного пакета *COMSOL Multiphysics 5.5* (академическая лицензия № 9602303 CKL).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования электрохимического поведения ТС в среде фосфатно-солевого буферного раствора показали формирование при ЦВА выраженных анодных и катодных пиков, соответствующих восстановлению и окислению ТС на электроде (рис. 2а).

В серии экспериментов была определена зависимость пиковых значений силы тока от квадратного корня скорости развертки потенциала (рис. 2б).

Полученные данные позволяют считать электрохимическое поведение ТС близким к обратимому, а лимитирующей стадией — диффузию молекул ТС к электроду [9, 13].

Для обратимых электрохимических процессов справедливо уравнение Рэндлса—Шевчика, связывающее показатели силы тока с коэффициентом диффузии электроактивной молекулы [13]. Это позволяет оценить диффузионные параметры гидрогелевых сред с помощью ЦВА в эксперименте и получить ориентировочные значения коэффициента диффузии ТС для последующих расчетов в математической модели.

В среде гидрогелей кривые ЦВА, отражающие электрохимические превращения ТС, имеют характерный вид (рис. 3) с нарастанием анодных и катодных токов во времени. При этом положение пиков по оси потенциалов остается практически неизменным.

Расчетные значения коэффициента диффузии, полученные на основании экспериментальных данных, показывают (табл. 2), что все исследованные гидрогелевые среды накладывают диффузионные ограничения на процессы электрохимических превращений ТС. Наибольшее влияние отмечено для гидрогеля альгината кальция, который обеспечивает снижение коэффициента диффузии по сравнению с фоновым электролитом примерно в три раза. При этом коэффициент диффузии в среде желатина с альгинатом без сшивки ионами кальция значительно

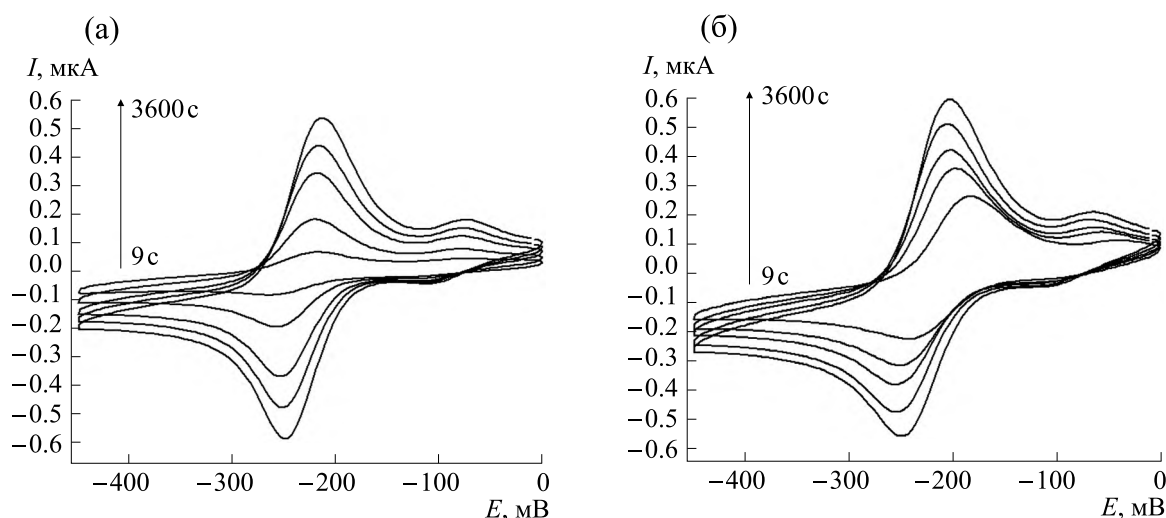


Рис. 3. Типичные зависимости циклической вольтамперометрии толуидинового синего ($C = 1$ мМ) в геле желатина (а) и в геле альгината кальция (б). Фоновый электролит – фосфатно-солевой буферный раствор (0.15 М, pH 7.2). Скорость развертки потенциала 100 мВ/с.

превышает данный показатель для других исследованных гидрогелевых сред.

Экспериментальные исследования на электроде могут выполняться с использованием капли гидрогеля различного объема. С учетом ранее полученных результатов [11, 15] было принято решение проводить дальнейшие измерения с каплями гидрогеля объемом $V = 1.0$ мкл. В этом случае снижается погрешность измерений, повышается воспроизводимость результатов.

С использованием коэффициента диффузии в качестве варьируемого параметра выполнена серия расчетов по установлению стационарного распределения электроактивного вещества вблизи поверхности электрода. Установившееся распределение концентрации ТС в капле гидрогеля и направления диффузионных потоков ТС к поверхности электрода представлены на рис. 4.

Целью расчетов являлось определение значения силы тока, формирующегося в ходе электровосстановления. Это позволило корректно сравнить распределение электроактивного вещества в двух случаях:

- 1) в отсутствие гелеобразователя на электроде;
- 2) при нанесении гидрогеля на рабочий электрод.

Важным вопросом конструирования биоэлектрохимических систем с участием диффундирующих электроактивных молекул является оценка влияния диффузионных параметров среды на формирование тока в электрохимическом процессе (в нашей модели – электровосстановление ТС). Данный анализ выполнен в следующем разделе.

Таблица 2. Экспериментально полученные значения коэффициентов диффузии, использованные для расчета силы тока

Система	Коэффициент диффузии, $\times 10^{-9}$ м ² /с	Значение по отношению к коэффициенту диффузии без гидрогеля, %
Фосфатно-солевой буферный раствор	1.52	100
Гель желатина с альгинатом натрия в фосфатно-солевом буферном растворе	0.75	49.3
Гель желатина с альгинатом кальция в фосфатно-солевом буферном растворе	0.55	36.2
Гель желатина в фосфатно-солевом буферном растворе	0.51	33.6
Гель альгината кальция в фосфатно-солевом буферном растворе	0.43	28.3

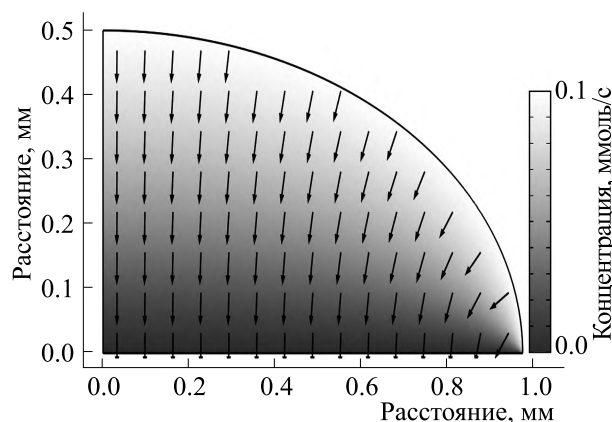


Рис. 4. Поле концентрации толуидинового синего и массовые диффузионные потоки в расчетной области.

Нужно отметить, что для всех изученных систем случай расчета электрохимической реакции для ФСБ является полностью модельным и не соответствующим условиям эксперимента. Действительно, при отсутствии гидрогеля на электроде распределение ТС вблизи его поверхности устанавливается практически мгновенно. В случае нанесения гидрогелевых капель создается барьерный слой, который задерживает выход на стационарное распределение. На рис. 5 показаны графики установления тока для ФСБ.

Анализ тока на электроде в зависимости от диффузионных характеристик среды. Экспериментальные результаты, приведенные в предыдущем разделе, показали, что исследуемая система изменяет характеристики отклика при изменении состава гидрогелевой среды. Теоретическая модель диффузии электроактивного вещества в фосфат-

но-солевом буферном растворе показывает значимое различие во временах установления предельного значения концентрационного градиента на поверхности электрода.

Для связывания экспериментальных данных и результатов математического моделирования требуется провести анализ зависимости тока на электроде от времени и диффузионных свойств среды. Сила тока в данном случае выступает основной регистрируемой характеристикой системы, анализ поведения которой позволит выявить влияние гидрогеля на процесс формирования сигнала. С этой целью в модели рассчитывалась сила тока как функция времени согласно формулам:

$$\nabla C|_z = \frac{\partial C}{\partial z} \approx \frac{\Delta C}{\Delta z}, \quad (8)$$

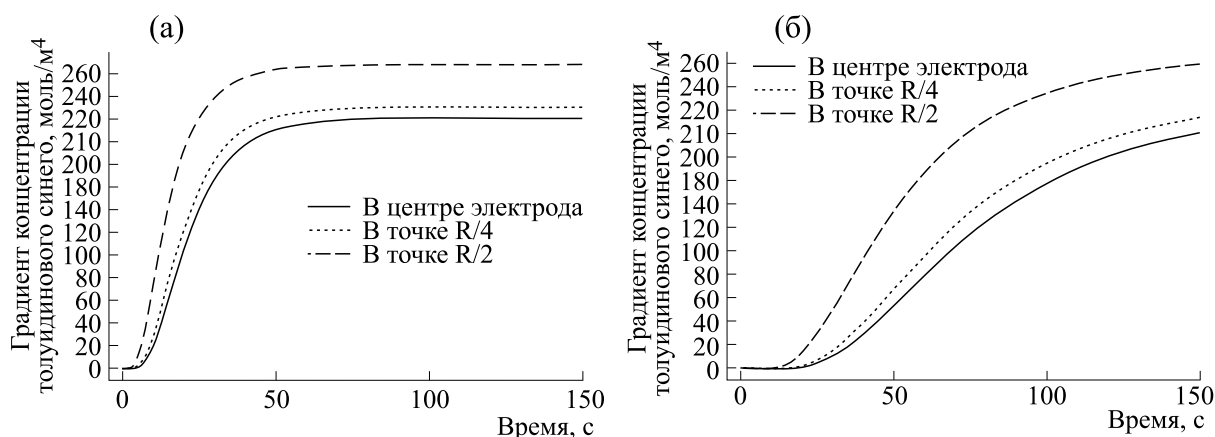


Рис. 5. Изменения градиента концентрации толуидинового синего, определяющего силу тока на электроде, при разных коэффициентах диффузии: (а) – в среде буферного раствора без гелеобразователей ($D = 1.52 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$); (б) – в среде буферного раствора с гидрогелем альгината кальция ($D = 0.43 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$).

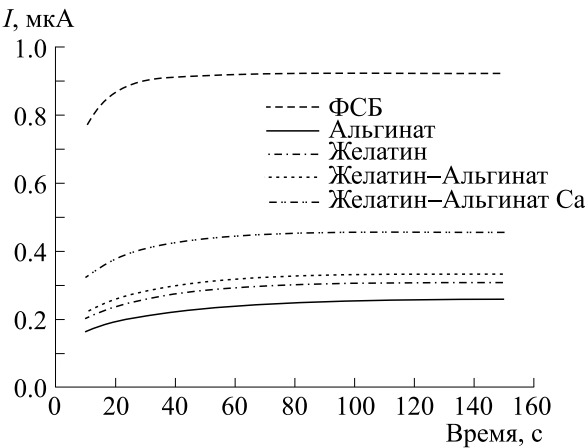


Рис. 6. Изменения показателей силы тока во времени для разных гидрогелевых сред.

$$\mathbf{J} = -D\nabla C,$$
 (9)

$$\mathbf{j} = neN_A\mathbf{J},$$
 (10)

$$I = \int \mathbf{j} \cdot \mathbf{n} \, dS,$$
 (11)

где ∇C – градиент концентрации электроактивного вещества, моль/м⁴; $\mathbf{J}$ – диффузионный поток молекул, моль/(м²с); $\mathbf{j}$ – плотность тока, Кл × (1/моль) × (моль/м²с) = Кл/м²с = А/м²; I – сила тока, А.

Результаты сравнительного анализа приведены на рис. 6. Расчеты показывают, что коэффициент диффузии оказывает существенное влияние на два параметра: предельное значение силы тока и характеристическое время выхода электрохимической системы на постоянное значение силы тока (плато на графике $I = f(t)$). В зависимости от диффузионных характеристик среды предельный ток уменьшается со значения 0.92 мкА (фо-

новый электролит без гелеобразователей) до 0.26 мкА (альгинат кальция). Таким образом, гелеобразователь вносит существенный вклад в формирование значений предельного тока. При этом отличие между альгинатом и буферным раствором без гелеобразователя составляет порядка 72%, что легко регистрируется в ходе электрохимического эксперимента и является важным аспектом с точки зрения конструирования электрохимических датчиков для исследования тканей и их инженерных аналогов.

Вторая характеристика – время выхода силы тока на стационарное значение – также оказывается чувствительна к диффузионным свойствам среды. Расчеты прогнозируют увеличение времени выхода с 50 с (фоновый электролит без гелеобразователей) до 117 с (желатин с альгинатом кальция) и далее 150 с (альгинат кальция) (рис. 5, табл. 3). Отличие между данными, полученными в среде альгинатного гидрогеля и буферного раствора без гелеобразователя, составляет около

Таблица 3. Оценка времени выхода показателей силы тока на квазистационарные значения для различных сред

Система	Коэффициент диффузии × 10 ⁻⁹ (м ² /с)	Время выхода (с) на заданный уровень от предельного тока I_{lim}	
		90% I_{lim}	95% I_{lim}
Фосфатно-солевой буферный раствор	1.52	15	22
Гель желатина с альгинатом в фосфатно-солевом буферном растворе	0.75	31	45
Гель желатина с альгинатом кальция в фосфатно-солевом буферном растворе	0.55	41	60
Гель желатина в фосфатно-солевом буферном растворе	0.51	44	64
Гель альгината кальция в фосфатно-солевом буферном растворе	0.43	51	74

68%. Предварительно установлено, что время выхода является более чувствительным параметром, чем собственно сила тока.

С практической точки зрения целесообразным является определение обеих характеристик системы для изучения диффузионных свойств среды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предварительные расчеты позволяют прогнозировать оптимальные параметры электрохимической системы для неразрушающего экспресс-контроля гидрогелевых материалов при использовании электроактивных веществ с известными свойствами, а также при решении обратной задачи – расчета коэффициентов диффузии электроактивных молекул (лекарственных препаратов и биологически активных веществ) в гидрогелевой среде с заданными параметрами. Основные выводы исследования следующие:

– данные электрохимического анализа позволяют сделать заключение о диффузионных свойствах гидрогелевой среды в зависимости от ее состава, показывая почти 4-кратное снижение коэффициента диффузии по отношению к буферному раствору без гелеобразователей;

– наиболее значимыми электрохимическими параметрами, зависящими от коэффициента диффузии электроактивной молекулы в гидрогелевой среде, оказались абсолютные значения силы тока, формирующегося в ходе электровосстановления толуидинового синего, и время выхода силы тока на стационарное значение. Обе характеристики могут использоваться при разработке методик применения электрохимических датчиков для анализа биоподобных гидрогелевых сред и тканевых матриц.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

М.Д. Кривилев выражает благодарность АО ЦНИИмаш за частичную финансовую поддержку в рамках целевых работ «Перитектика».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Giuseppe M. D., Law N., Webb B., Macrae A. R., Liew L. J., Sercombe T. B., Dilley R. J., and Doyle B. J. Mechanical behaviour of alginate-gelatin hydrogels for 3D-bioprinting. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, **79**, 150–157 (2018). DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.12.018
2. Jia J., Richards D. J., Pollard S., Tan Y., Rodriguez J., Visconti R. P., Trusk T. C., Yost M. J., Yao H., Markwald R. R., and Mei Y. Engineering alginate as bioink for bioprinting. *Acta Biomater.*, **10** (10), 4323–4331 (2014). DOI: 10.1016/j.actbio.2014.06.034
3. Sonaye S. Y., Ertugral E. G., Kothapalli C. R., and Sikder P. Extrusion 3D (bio)printing of alginate-gelatin-based composite scaffolds for skeletal muscle tissue engineering. *Materials (Basel)*, **15** (22), 7945 (2022). DOI: 10.3390/ma15227945
4. Shams E., Barzad M. S., Mohamadnia S., Tavakoli O., and Mehrdadfar A. A review on alginate-based bioinks, combination with other natural biomaterials and characteristics. *J. Biomater. Appl.*, **37** (2), 355–372 (2022). DOI: 10.1177/08853282221085690
5. Pahlevanzadeh F., Mokhtari H., Bakhsheshi-Rad H. R., Emadi R., Kharaziha M., Valiani A., Poursamar S. A., Ismail A. F., RamaKrishna S., and Berto F. Recent trends in three-dimensional bioinks based on alginate for biomedical applications. *Materials (Basel)*, **13** (18), 3980 (2020). DOI: 10.3390/ma13183980
6. Sales F. C., Iost R. M., Martins M. V., Almeida M. C., and Crespilho F. N. An intravenous implantable glucose/dioxygen biofuel cell with modified flexible carbon fiber electrodes. *Lab. Chip.*, **13** (3), 468–474 (2013). DOI: 10.1039/c2lc41007a
7. Schaetzle O., Barrière F., and Baronian K. Bacteria and yeasts as catalysts in microbial fuel cells: electron transfer from micro-organisms to electrodes for green electricity. *Energy Environ. Sci.*, **1** (6), 607–620 (2008). DOI: 10.1039/B810642H
8. Katz E., Shipway A. N., and Willner I. Biochemical fuel cells. In *Handbook of fuel cells – fundamentals, technology and applications*. Ed. by W. Vielstich, H. A. Gasteiger, and A. Lamm (John Wiley & Sons, New York, N.Y., 2003), vol. 1, pp. 355–381.
9. Левич В. Г. *Физико-химическая гидродинамика* (Институт компьютерных исследований, М.–Ижевск, 2016).
10. Burla F., Sentjabrskaja T., Pletikapic G., van Beugen J., and Koenderink G. H. Particle diffusion in extracellular hydrogels. *Soft Matter*, **16** (5), 1366–1376 (2020). DOI: 10.1039/c9sm01837a
11. Черенков И. А., Кривилев М. Д., Игнатьева М. М., Вахрушева Е. В. и Сергеев В. Г. Биоэлектрохимическое моделирование диффузии толуидинового синего.

- го в гидрогеле в присутствии пероксидазы и трипсина. *Биофизика*, **66** (5) 865–870 (2021). DOI: 10.31857/S0006302921050045, EDN: NUKQSU
12. Hrbac J., Halouzka V., Trnkova L., and Vacek J. eL-Chem Viewer: A freeware package for the analysis of electroanalytical data and their post-acquisition processing. *Sensors (Basel)*, **14** (8), 13943–13954 (2014). DOI: 10.3390/s140813943
 13. *Электроаналитические методы*. Под ред. Ф. Шольц (БИНОМ. Лаборатория знаний, М., 2010).
 14. Goudie M. J., Ghuman A. P., Collins S. B., Pidaparti R. M., and Handa H. Investigation of diffusion characteristics through microfluidic channels for passive drug delivery applications. *J. Drug Deliv.*, **2016**, 7913616 (2016). DOI: 10.1155/2016/7913616
 15. Новаковская М. В., Игнатьева М. М., Черенков И. А. Влияние липополисахарида сальмонеллы на диффузию толуидинового синего в альгинатном гидрогеле. *Актуальные вопросы биологической физики и химии*, **7** (3), 458–461 (2022). DOI: 10.29039/rusjbpc.2022.0544, EDN: PTNZPN

Numerical Simulation of the Diffusion of Electroactive Molecule in Biosimilar Hydrogel Media

I.A. Cherenkov*, M.D. Krivilev*, **, M.M. Ignat'eva*, A.Yu. Emel'yanova*, and V.G. Sergeev*

*Udmurt State University, Universitetskaya ul. 1, Izhevsk, 426034 Russia

**Udmurt Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Tatyany Baramzinoj 34, Izhevsk, 426067 Russia

Based on experimental data of cyclic voltammetry, the values of the diffusion coefficients for toluidine blue in alginate hydrogel, gelatine hydrogel and alginate-gelatine hydrogels were obtained. Using the experimental values of the coefficients in a numerical model, the values of the recovery of flows have been calculated showing them consistent with what was the experimental. It is proposed to use the period in time during which the value of the flow force reaches the value of steady state flow force as an indicator of the diffusion properties of the hydrogel medium. The findings of this study can be used for the development of methods for the evaluation of the diffusion properties of hydrogel media: bioinks and tissue-engineered structures.

Keywords: cyclic voltammetry, diffusion processes, biocompatible hydrogels, bioinks, numerical modelling