

УДК 532.546

НЕСТАЦИОНАРНЫЙ МАССОПЕРЕНОС ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ МИКРООРГАНИЗМОВ В СМЕСЕВЫХ ГЕЛЯХ

© 2022 г. Д. П. Храмцов^{a, b, *}, О. А. Сулягина^{a, b}, Б. Г. Покусаев^{a, b}, А. В. Вязьмин^{a, b},
Д. А. Некрасов^{a, b}, А. А. Мошин^{a, b}

^aМосковский политехнический университет, Москва, Россия

^bРТУ МИРЭА – Российский технологический университет, Москва, Россия

*e-mail: dp@khramtsov.net

Поступила в редакцию 29.04.2021 г.

После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 14.06.2022 г.

Методом оптической спектрометрии измерены массопроводные свойства смесевых гидрогелей с целью определения возможности обеспечения питательными веществами клеток при их инкубировании в объеме геля. Проведено сравнение скоростей массопереноса в геле фуксина – модельной и реальной питательной среды. Установлено влияние желатина на оптические свойства двухкомпонентного геля на основе агарозы, что позволило сделать обоснованные предположения относительно его структуры. На основе метода случайного блуждания предложена численная модель распространения модельной и реальной питательной среды в геле. Предполагается, что модель позволит учесть особенности диффузионного массопереноса в гелях различного состава. Сопоставление результатов экспериментов и численного моделирования показало их хорошее соответствие.

Ключевые слова: массоперенос, двухкомпонентный гель, метод спектрометрии, численная модель, метод случайного блуждания

DOI: 10.31857/S0040357122050074

ВВЕДЕНИЕ

Одним из направлений современных технологий является тканевая биоинженерия [1]. В настоящее время считается, что наиболее технологически удобным материалом для выращивания живых тканей являются гели [2]. Именно таким материалам отдается предпочтение в трехмерной биопечати [3]. Гели не только могут служить нейтральной средой для хранения микробиообъектов, но и быть использованными в качестве материала для изготовления биочернил для биопринтинга [4, 5].

В процессе биопринтинга происходит формирование будущей структуры ткани, дальнейшее ее выращивание сопряжено с рядом трудностей. В такой инженерной конструкции клетки должны жить, начать делиться и дифференцироваться, т.е., по-сути, должно происходить дальнейшее выращивание требуемой ткани. Для этого необходимо обеспечить достаточную прочность гелевого каркаса, а также доступ питательных веществ и кислорода к клеткам для устойчивого развития, а также своевременный отвод продуктов их метаболизма [6, 7].

Выбор геля является непростой задачей, исходя из множества предъявляемых к ним требова-

ний. Следует заметить, что количество веществ, способных формировать гидрогели весьма велико, выбор тех или иных компонентов или их смесей для формирования геля может существенно изменить условия его образования, массопроводные свойства, особенности временной стабилизации, а главное – повлиять на рост микробиообъектов в условиях биопечати [8]. Поэтому для биопечати [9] используются гели на основе широкого диапазона как чистых (однокомпонентных), так и композитных (на основе смесевых гелей из желатина, гиалуроновой кислоты, агарозы, альгинатных гелей, плюроники и др.) материалов [10, 11].

Транспортировка питательной среды и кислорода к клеткам в геле обеспечивается, главным образом, за счет механизма диффузии. Ранее для чистых силикатных и агарозных гелей были установлены зависимости изменения коэффициентов диффузии от концентрации дисперсной фазы [12]. Однако проблема определения скорости диффузии веществ в неоднородных средах, таких как гели, сопряжена с рядом сложностей [13], особенно в случае смесевых гелей, когда материал представляет собой сложную комбинацию, со-

стоящую из двух (или более) гелеобразующих веществ.

Гидрогели относятся к суперабсорбирующим полимерам [14], т.е. структурированным веществам, в которых масса жидкости существенно превышает исходную массу (до 99% и более). Такие материалы представляют собой длинные полимерные цепочки, формирующие внутри них пористую структуру. Анализ микроструктуры геля [15] показывает, что он состоит из упруго-пластичного каркаса, сформированного дисперсной фазой, и системы разветвленных внутренних микроканалов, заполненных дисперсионной жидкостью, в которой могут находиться растворенные вещества. Структура геля зависит от состава гелеобразующих веществ и их концентрации. Даже при одинаковых составах и исходных условиях синтеза структура гелей может варьироваться от образца к образцу. Неопределенность внутренней структуры связана с протекающими при формировании геля процессами, влияющими на то, каким образом полимерные цепочки геля соединяются между собой, тем самым формируя структуру микроканалов. Это требует применения вероятностных подходов при моделировании гелевых материалов, когда объект описывается не фиксированными параметрами, а вероятностными.

Для решения диффузионных задач в подобных материалах активно развивается метод случайного блуждания [16, 17]. Он находит применение при описании пористых тел и коллоидных систем [18] путем вероятностного моделирования разветвленной сети микроканалов в материале. Варьирование настроек блуждания в случайных каналах позволяет описывать широкий спектр конфигураций микроканалов для определения массопроводных свойств геля.

Целью работы является развитие методических основ определения закономерностей массопроводных свойств смесевых гелей, синтезированных на основе модельных компонентов при их различных концентрациях, с использованием экспериментальных и численных подходов.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

При выборе методов диагностики гелевых систем следует использовать неинвазивный контроль (не нарушающий внутренней структуры материала) во всем исследуемом объеме. Это особо важное условие, поскольку при гелеобразовании формируется каркас из дисперсной фазы, разрушение которого приводит к изменению свойств геля. Оптические методы позволяют бесконтактно определять основные термодинамические и реологические параметры гелей [19] и визуализировать массоперенос в режиме реального

времени, в том числе такие методы также успешно используются для неинвазивной диагностики биологических объектов [20].

Для измерения зависимости глубины проникновения диффундирующего в гель вещества от времени использован метод оптического зондирования выбранной области, использованный ранее авторами для определения глубины прорастания иммобилизованных клеток от поверхности геля [12].

Схема экспериментального стенда представлена на рис. 1. Для спектрометрических измерений используется двухлучевой спектрометр UV-1280 производства Shimadzu 8. Технические характеристики аппаратуры обеспечивают измерение спектров пропускания и поглощения света на нескольких длинах волн в диапазоне 190–1100 нм в автоматическом режиме. В рабочей зоне установлена специальная подъемная система 5 для измерения положения оптической кюветы 1 с размерами $10 \times 10 \times 43$ мм³, предназначенная для образца гидрогеля 3 и фиксируемая относительно источника света 7 и фотоприемника 8, входящими в состав спектрометра. Сканирование тестового образца проводилось в выделенной области 6, начинающейся с отступом на 1 мм от мениска геля. Нормировка спектров перед началом измерений проводилась на сигнал от дистиллированной воды. Все эксперименты проводились при температуре 25°C.

Для изучения процесса диффузии в смесевых гелях были использованы агароза Chemapol и желатин марки П-11 [12, 21]. Гидрогелевые образцы получали путем смешивания сухих порошков агарозы и желатина с дистиллированной водой с последующим нагреванием на водяной бане до полного растворения компонентов и получения однородного раствора. Содержание агарозы в смесевых гелях составляло 0.6 мас. %, а содержание желатина варьировалось от 0.5 до 4.0 мас. % [22]. При таких концентрациях гели являются оптически прозрачными, что позволяет проводить измерения бесконтактно оптическими методами.

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Расчетная модель основана на методе случайного блуждания. Суть метода заключается в том, что расчетная область разбивается на большое количество дискретных областей [16]. На каждом шаге путь (микроканал) может быть продлен на один дискретный шаг. Расчетная область представляет собой плоскость, где направление микроканалов возможно в 3 направлениях (рис. 2).

В модели реализовано случайное блуждание на плоской решетчатой структуре расчетной области. При формировании каналов в каждый момент времени канал может быть продлен на фикс-

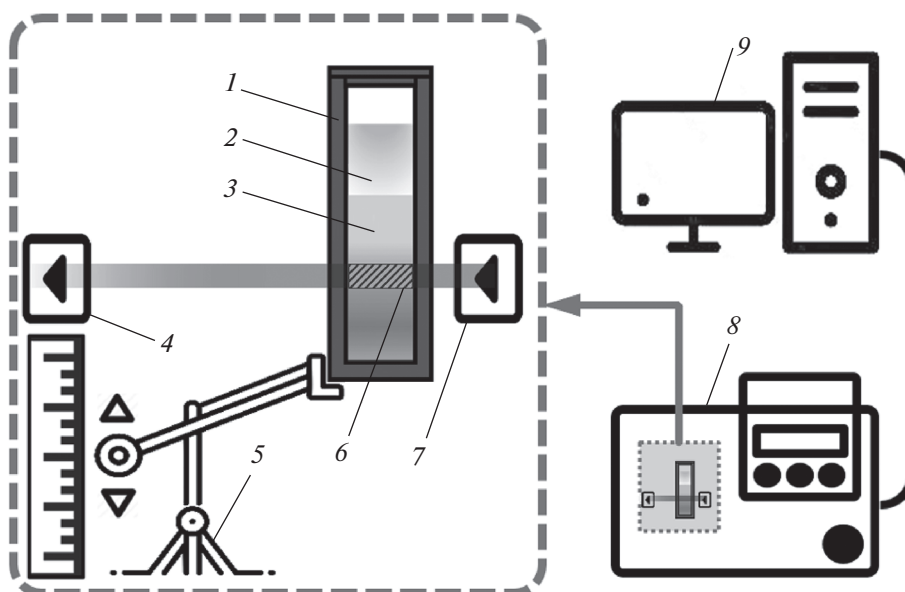


Рис. 1. Схема экспериментальной установки: 1 – оптическая кювета; 2 – диффундирующее вещество; 3 – гидрогель; 4 – фотоприёмник спектрометра; 5 – подъемная система; 6 – область сканирования; 7 – источник света спектрометра; 8 – спектрометр; 9 – компьютер.

сированное расстояние в том же направлении, либо отклониться на $90^\circ/-90^\circ$ с определенной вероятностью (рис. 3).

Стоит отметить, что несмотря на то, что в случайном блуждании задает три возможных направления движения, фактически движение возможно в 4 направлениях ввиду того, что изменение направления движения задается относительно предыдущего. Параметры случайного блуждания, используемого при формировании микроканалов в геле, может быть задан набором исходных значений (вектор настроек), таких как длина шага, вероятность поворота канала, весовые коэффициенты, с помощью которых можно настроить выбор определенных направлений более вероятными. На каждом шаге идет случайный выбор числа из фиксированного набора $[0, 1, -1]$, где 0 соответствует движению в том же направлении на плоскости (угол отклонения -0°), 1 – повороту на 90° относительно направления движения и -1 – в противоположную сторону (-90°) соответственно. Весовые коэффициенты по умолчанию заданы $[1, 1, 1]$, т. е. выбор любого из направлений равновероятен. Изменение данных коэффициентов позволяет сделать выбор определенного направления случайного блуждания более вероятным. Таким образом становится возможным получать сети микроканалов с существенно отличающимися конфигурациями.

Набор параметров, описывающих случайное блуждание можно представить в виде вектора настроек $R^T = [r_1, r_2, r_3, K]$, где r_1 – вероятность продолжения движения в том же направлении, r_2 –

вероятность поворота на 90° относительно текущего направления, r_3 – вероятность поворота на -90° относительно текущего направления, K – количество итераций случайного блуждания при формировании микроканалов.

При этом параметры r_1, r_2, r_3 позволяют управлять структурой микроканалов, а количество итераций влияет на плотность распределения микроканалов в геле. В модели количество итераций задается в диапазоне $2 \times 10^4 - 5 \times 10^4$. Такое количество итераций случайного блуждания позволяет сформировать в расчетной области разветвленную сеть каналов достаточной плотности, чтобы моделировать процесс массопереноса фуксина и питательной среды в процессе вычислительных экспериментов.

Для поиска конфигурации каналов, наиболее близко описывающей данные составы геля, используются элементы эволюционного моделирования. Такой подход находит применение во многих областях науки и техники, включая задачи аэродинамики [23], биотехнологии и химической технологии [24]. В начале процесса моделирования задается набор из 10 векторов с различными параметрами, которые на 1-ой итерации задаются произвольно. После формирования микроканалов по заданным настройкам методом случайного блуждания проводится моделирование движения фронта фуксина (или питательной среды) в каналах, заполненных водой и производится фиксация движения фронта по времени. Затем набор полученных результатов ранжируется по степени близости к экспериментальным дан-

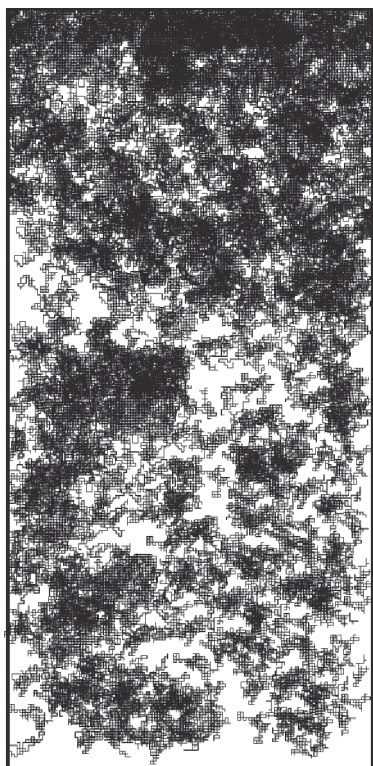


Рис. 2. Расчетная область (гель в кювете), где неоднородная пористая структура гидрогеля моделируется с помощью микроканалов, сформированных методом случайного блуждания.

ным и отбирается вариант наиболее близкий к данным эксперимента. Далее на основе отобранного варианта создается новая итерация (поколение) векторов, но с настройками, отличающимися от исходного вектора не более чем на 10%. Впоследствии процесс отбора повторяется, пока не будет найдена конфигурация, позволяющая получить результаты максимально близкие к эксперименту.

Гель в модели рассматривается как твердая фаза, пронизанная микроканалами заполненными водой. В вычислительном эксперименте идет процесс моделирования диффузии внешнего вещества (фуксин, питательная среда) в воду, находящуюся в микроканалах. В таком случае на скорость движения диффузионного фронта оказывает влияние конфигурация каналов и плотность их размещения. Таким образом роль метода случайного блуждания заключается в моделировании неоднородной структуры геля путем создания сети микроканалов. Диаметр микроканалов в модели задается равным 30 мкм. Исследование микроструктуры гелей показывает, что на микроуровне гель имеет пористую структуру с разветвленной сетью микроканалов. Использование диаметра микроканалов близким в наблюдаемым в реальном геле (порядка 10–100 нм [25]) существенно

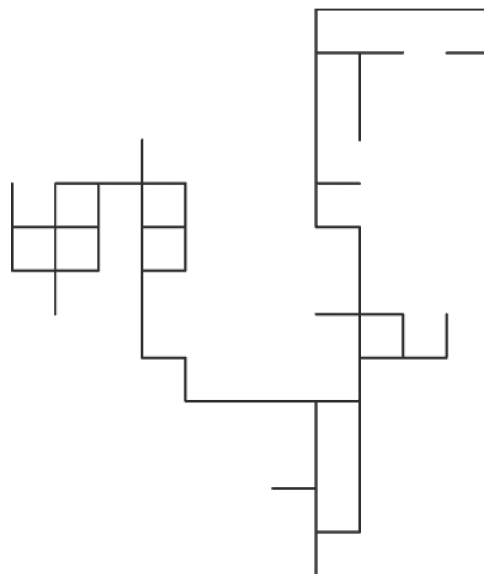


Рис. 3. Формирование микроканалов методом случайного блуждания на плоскости.

повышает вычислительную сложность модели, в связи с чем было принято решение использовать эквивалентный диаметр. Таким образом один канал в модели служит аналогом сети каналов в реальном геле. Диаметр является константой и подбирался так, чтобы модель имела достаточную согласованность с экспериментальными исследованиями. Такой диаметр позволяет создать расчетную область с разрешающей способностью, достаточной для моделирования массопроводных процессов и при этом сохранить время выполнения расчетной программы на приемлемом уровне.

Расчетная область задавалась в форме прямоугольника, по геометрии аналогичная кювете, используемой в эксперименте. В модели была принята расчетная область с высотой 25 мм и шириной 10 мм, соответствующая объему геля в экспериментальном исследовании. Расчетная сетка содержит 2.5×10^6 узлов с равным шагом (h) по высоте и длине расчетной области ($h = \Delta x = \Delta y$), равным 10 мкм. Дискретизация уравнения диффузии была реализована с помощью явной разностной схемы.

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} \right),$$

$$\frac{c_{ij}^{(n+1)} - c_{ij}^{(n)}}{\Delta t} = D \left[\frac{c_{i+1j}^{(n)} - 2c_{ij}^{(n)} + c_{i-1j}^{(n)}}{(\Delta x)^2} + \frac{c_{ij+1}^{(n)} - 2c_{ij}^{(n)} + c_{ij-1}^{(n)}}{(\Delta y)^2} \right],$$

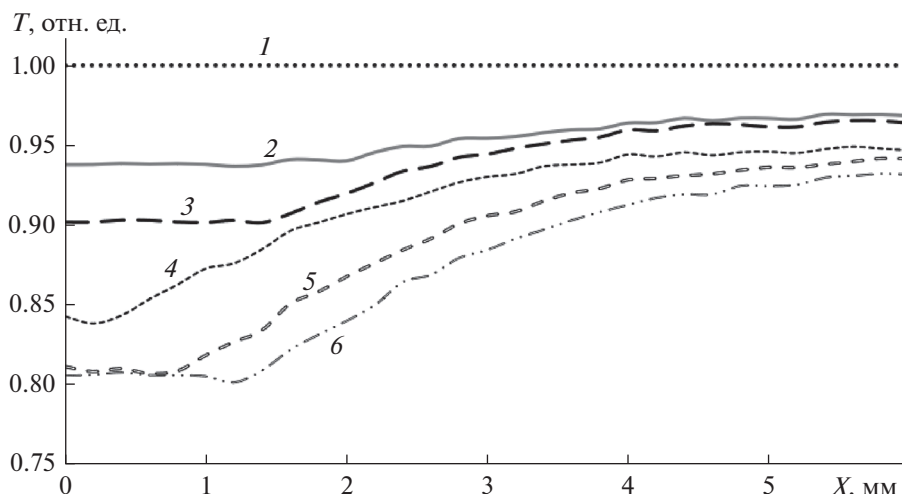


Рис. 4. Зависимость интенсивности пропускания света образцом агарозного геля от глубины l (мм) при диффузии ПС в его объем с верхней поверхности в различные моменты времени от начала процесса: 1 – 0 мин; 2 – 15 мин; 3 – 30 мин; 4 – 60 мин; 5 – 120 мин; 6 – 220 мин.

$$\frac{\partial C(0, x, 0)}{\partial t} = c_{\text{дифф}}$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения скорости массопереноса и определения глубины проникновения питательной среды в гель в процессе диффузии использовался метод, основанный на фиксации движения фронта питательной среды по высоте образца с привязкой к соответствующим моментам времени. Для исследования диффузии питательной среды в гидрогели для решения задач в биоинженерии была выбрана длина волны 540 нм, так как особенностью всех биомолекул является их комплексная возможность поглощения в полосе между 400 и 600 нм, а выбранная длина волны наиболее близка к поглощению гемоглобина – белка, содержащегося в эритроцитах [26]. Исходя из интенсивности пропускания света на длине волны 540 нм, для каждого момента времени строились изоконцентрационные линии и определялось их смещение за выбранный временной интервал. Данные о диффузии питательной среды в объем геля со свободной поверхности геля в виде зависимости относительной интенсивности пропускания света T от глубины x в разные моменты времени приведены на рис. 4.

Экспериментальные результаты полностью соответствуют теоретическим представлениям о массопереносе, описываемым точным решением нестационарного уравнения диффузии для полубесконечного пространства при граничных условиях третьей краевой задачи [27]. Анализ формы экспериментальных зависимостей показывает, что существует диффузионное сопротивление

массопереносу питательных веществ в слое жидкости над поверхностью геля.

Ранее коллективом авторов для исследования закономерности распространения диффузионного фронта в агарозных гелях, в качестве маркера для определения скорости диффузии был выбран краситель фуксин, имеющий сравнительно большую молекулярную массу, контрастный цвет, а также его молекула в целом нейтральная по заряду [22].

В отличие от фуксина питательная среда для культивирования дрожжей (а также других микроорганизмов, клеток тканей) содержит в обязательном порядке источник углерода, источник азота в органической и неорганической форме, источник фосфора, серы, калия, натрия, магния. Для некоторых видов клеток требуются дополнительно различные витамины, аминокислоты и микроэлементы. Источник углерода и азота может быть представлен различными органическими и неорганическими соединениями [28, 29].

При диффузии питательной среды в гель скорость диффузии различных компонентов питательной среды будет разной и зависящей от молекулярной массы компонента и наличия или отсутствия у него заряда (и величины этого заряда). Такие компоненты питательной среды как катионы металлов, анионы кислотных остатков будут диффундировать в гель тем быстрее, чем меньше их масса. В случае питательной среды, В случае питательной среды, используемой в данной работе максимальная скорость диффузии будет у катиона натрия и аниона хлора, а самая низкая скорость диффузии будет у источника органического азота, т.к. из всех компонентов дрожжевой пита-

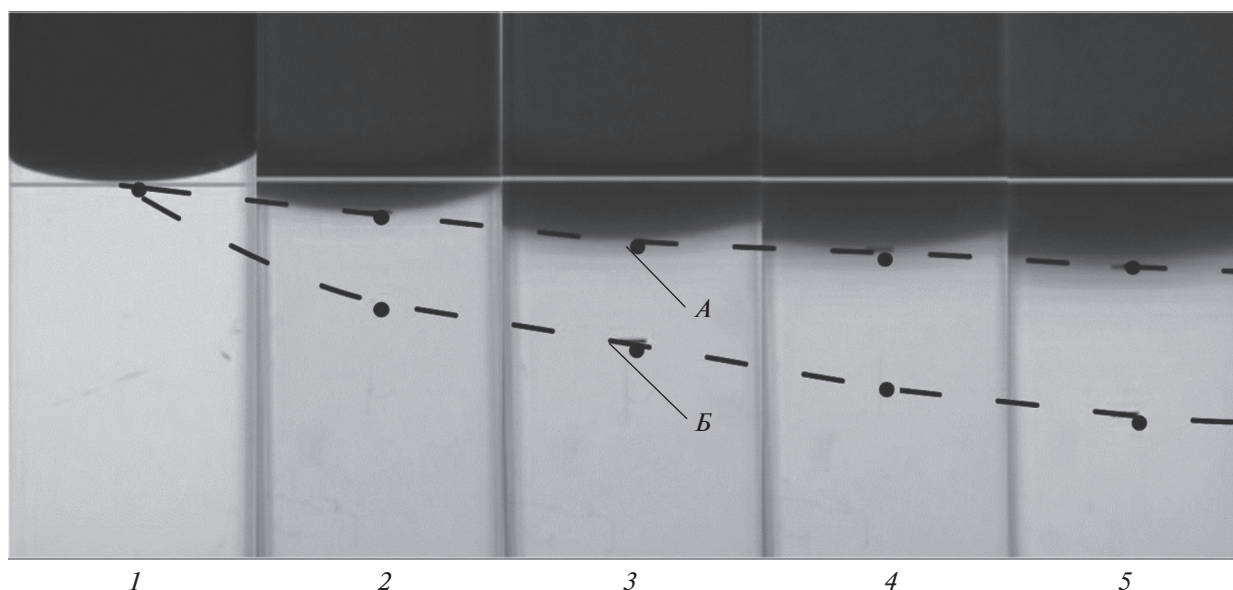


Рис. 5. Сравнение закономерности распространения фронта фуксина (*A*) и питательной среды (*B*) в агарозном геле в различные моменты времени от начала эксперимента: 1 – 0 мин; 2 – 30 мин; 3 – 60 мин; 4 – 120 мин; 5 – 220 мин.

тельной среды – белки имеют самую большую молекулярную массу и самый слабый заряд.

При изучении движения питательной среды спектроскопическим методом в качестве индикатора передвижения служил дрожжевой экстракт. Однако разница в скоростях диффузии растворенных в питательной среде веществ в смеси гели еще не изучена. На рис. 5 приведено сравнение глубины проникновения фуксина и дрожжевого экстракта питательной среды.

Распространение фронтов фуксина и питательной среды в смешанных гелях имеет схожий характер распространения, описываемыми уравнениями для фуксина и для питательной

среды, исходя из выражения для автомодельной переменной в классической нестационарной теории диффузии [27].

$$x = 0.228\sqrt{\tau},$$

$$x = 0.731\sqrt{\tau}.$$

Полученные уравнения движения фронтов соответствуют формуле, используемой для оценки порядка величины коэффициента диффузии при обработке опытных данных для случая, когда $D = \text{const}$ в интервале концентраций, определяемым начальными и граничными условиями проведения диффузионного эксперимента [30]. Определение коэффициента диффузии основано на измерении продвижения плоскости с постоянной концентрацией диффузанта вглубь гелевой матрицы

$$D = x^2 / (a\tau).$$

Изменение концентрации компонентов смешанного геля может существенно изменять условия прохождения фронта питательной среды при его диффузии. На рис. 6 показана зависимость глубины проникновения питательной среды и фуксина через 100 мин после начала эксперимента, в смешанных гели в зависимости от концентрации желатина в составе геля [31].

С увеличением концентрации желатина глубина проникновения и, соответственно, скорость движения диффундирующего вещества снижается. Исключение составляют низкоконцентрированные гидрогели с содержанием желатина до 1%. Пространственная сетка чистого желатинового

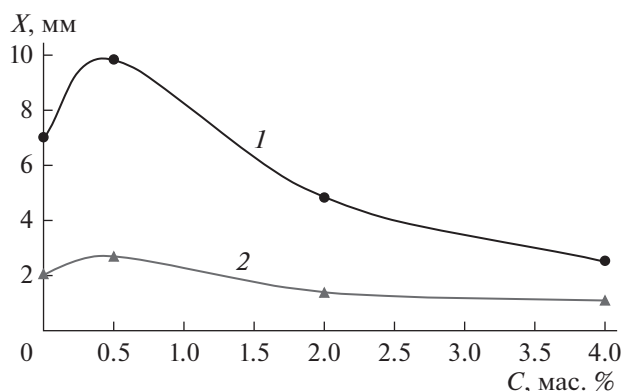


Рис. 6. Сравнение глубины проникновения питательной среды 1 и фуксина 2 в эксперименте в зависимости от концентрации желатина в смешанном гидрогеле через 100 минут после начала диффузии.

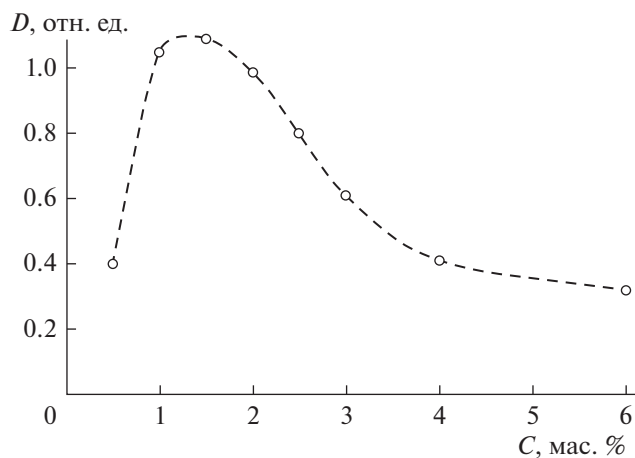


Рис. 7. Зависимость оптической плотности от концентрации желатина в смешевом гидрогеле на основе агарозы (эксперимент).

геля при температурах ниже 40°C формируется выше критических концентраций, значение которых лежит в пределах 0.4–1 мас. % [32]. В смешевых агарозно-желатиновых гелях с низким содержанием желатина увеличивается скорость движения диффундирующего вещества, по сравнению с чистым агарозным гелем этой же концентрации, за счет “разбавления” чистого агарозного геля слабым водным раствором желатина, увеличивающего проницаемость диффундирующего вещества в гель, что может быть связано с гомогенизацией структуры геля.

В связи с тем, что метод оптического зондирования основан на фиксации изменения оптического пропускания геля за-за прохождения диффундирующего вещества от времени, необходимо было определить влияние желатина на оптические характеристики смешевых гидрогелей. На рис. 7 показана зависимость оптической плотности от концентраций компонентов. Во всех образцах смешевых гелей концентрация агарозы составляла 0.6%, а концентрация желатина изменялась от 0.5 до 6%. Данные получены с помощью спектрометра UV 1280 для длины волны 450 нм. Существует стандартная методика оценки цвета и прозрачности чистых желатиновых растворов по измерению поглощения света с длиной волны 450 нм, так как размер элемента структуры в желатиновых гелях низкой концентрации при золь – гель переходе достигает 450 нм [32].

Максимум оптической плотности (минимум пропускания) наблюдается для смешевых гелей с концентрацией желатиновой составляющей от 1.5 до 2%. Наблюдаемое снижение оптической плотности при повышении концентрации желатина возможно объясняется “иммерсионным эффектом”, при котором уравниваются показатели преломления компонентов, например, в случае

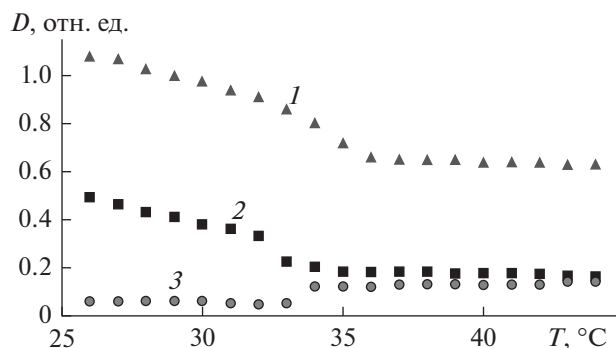


Рис. 8. Зависимость оптической плотности от температуры геля при переходе золь-гель: 1 – агароза 0.6 мас. % + желатин 2 мас. %; 2 – агароза 0.6 мас. %; 3 – желатин 4 мас. %.

дисперсных сред – дисперсионной и дисперсной составляющих, и в результате уменьшается рассеяние и поглощение на границах раздела.

Также наблюдается сдвиг температуры гелеобразования. Данные по измерению спектров пропускания смешевых гелей от 45 до 15°C получены на волоконном спектрометре USB 2000+. Изменялись как чистые гели (агароза и желатин), так и гели из смеси агарозы и желатина. Приведенные данные, пересчитанные на значения оптической плотности для длины волны 450 нм показаны на рис. 8.

Зависимость оптической плотности от температуры в смешевом геле на основе агарозы 0.6% и желатина 2% повторяет зависимость чистого агарозного геля такой же концентрации. Это свидетельствует о том, что основной вклад в свойства смешевых гелей вносит агарозный компонент. Изменение оптической плотности в диапазоне 32–35°C свидетельствует о фазовом переходе из жидкого состояния в гелеобразное. Смешение компонентов может существенно изменять условия образования геля и особенности его временной стабилизации.

По результатам численного моделирования движения диффундирующей жидкости в геле строилась зависимость изменения фронта фуксина и питательной среды в гель от времени (рис. 9) и проводилось сопоставление с экспериментом. Рассматривались случаи диффузии фуксина и питательной среды в чистом агарозном геле массовой концентрации 0.6%, а также движение диффузионного фронта питательной среды в смешевых гелях на основе агарозы и желатина с предельными массовыми концентрациями желатина от 0.5 до 4%.

Наблюдается увеличение глубины прохождения от времени при диффузии питательной среды в смешевых гелях в случае уменьшения концен-

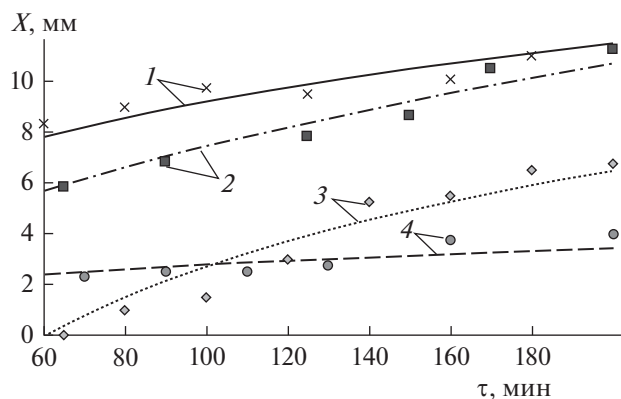


Рис. 9. Зависимость глубины проникновения от времени при диффузии гидрогели на длине волны 540 нм. Экспериментальные значения — точки; расчетные значения — линии: 1 — питательная среда в гель из агарозы 0.6 мас. % + желатина 0.5 мас. %; 2 — питательная среда в гель из агарозы 0.6 мас. %; 3 — фуксин в гель из агарозы 0.6 мас. %; 4 — питательная среда в гель из агарозы 0.6 мас. % + желатина 4 мас. %.

трации желатина в смесевых гелях как в эксперименте, так и в случае численного моделирования.

Набор конфигураций сети микроканалов, сформированных методом случайного блуждания, соответствующих каждому из рассматриваемых случаев представлен в таблице.

Модель на основе метода случайного блуждания представляет интерес с точки зрения возможности задания свойств смесевых гелей с помощью вектора настроек. Так, параметр K (количество итераций при формировании микроканалов методом случайного блуждания) связан с плотностью гелей — чем меньше плотность, тем больше итераций необходимо для формирования сети каналов. Такая связь обусловлена тем, что увеличение количества итераций формирует в расчетной области больше пространства для течения жидкости, так же как в реальных образцах геля низкая концентрация приводит к тому, что больший объем геля будет занят жидкостью.

Параметры r_1 , r_2 , r_3 влияют на степень однородности структуры каналов. В случае агарозы разброс параметров минимален, таким образом

однокомпонентные гели лучше описываются однородной структурой каналов, в то время как в смесевых наблюдается превалирование одного из коэффициентов r . При такой конфигурации модели сеть каналов формирует кластеры с высокой плотностью микроканалов вместо однородной структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определена зависимость оптической плотности от температуры для смесевых гелей различных концентраций гелеобразующих компонентов при фазовом переходе. Показано, что имеет место увеличение оптической плотности геля с ростом температуры для желатина и снижение в случае агарозного геля.

Используя метод оптической спектроскопии, получены данные о скорости движения диффузионных фронтов питательной среды и фуксина, использованного в качестве ее модельного аналога, в смесевых гелях в зависимости от концентрации его компонентов. Наличие желатина в смесевых гелях приводит как к замедлению массопереноса диффундирующих веществ, так и к ускорению в зависимости от его концентрации, что связано, по-видимому, с изменением структуры смесевых гелей.

На основе метода случайного блуждания предложена численная модель диффузии вещества в геле, позволяющая учитывать состав смесевых гелей и концентрации его компонентов. Получены расчетные данные по движению фронта фуксина и питательной среды в агарозном, а также смесевых гелях на его основе. Проведенное сопоставление показало хорошее совпадение экспериментальных и численных результатов. Анализ значений параметров модели показал, что однокомпонентному гелю соответствует однородное распределение микроканалов по гелю, в то время как для смесевых возможны специфические конфигурации микроканалов для каждого из составов, меняясь от однородной к кластерной.

Статья подготовлена в рамках выполнения базовой части государственного задания ФГАОУ

Таблица 1. Параметры настроек конфигурации микроканалов

Гель	r_1	r_2	r_3	$K, 10^4$	Плотность, кг/м ³
Агароза 0.6 мас. %, фуксин	1.3	1.1	1.0	2.7	967.2
Агароза 0.6 мас. %, питательная среда	1.0	1.2	0.9	3.9	967.2
Смесевой гель (агароза 0.6%, желатин 0.5%), питательная среда	0.6	1.2	1.1	4.2	983.4
Смесевой гель (агароза 0.6%, желатин 4%), питательная среда	0.9	1.5	1.2	2.7	1020.6

ВО “Московский политехнический университет”
(проект АААА-А20-120092190052-9).

ОБОЗНАЧЕНИЯ

$c_{ij}^{(n)}$	концентрация диффундирующего вещества в узле (i, j) на шаге итерации n
$c_{\text{дифф}}$	концентрация диффундирующей жидкости на свободной поверхности геля
D	коэффициент диффузии, $\text{м}^2/\text{с}$
h	шаг расчетной сетки, мм
R^T	вектор настроек
K	количество итераций случайного блуждания при формировании микроканалов
n	номер итерации численного решения уравнения диффузии
r_1	вероятность продолжения движения в том же направлении
r_2	вероятность поворота на 90° относительно текущего направления
r_3	вероятность поворота на -90° относительно текущего направления
t	температура, $^\circ\text{C}$
x	смещение плоскости постоянной концентрации
α	коэффициент, учитывающий взаимодействие диффундирующего вещества со средой
Δt	шаг расчетной сетки по времени, с
Δx	шаг расчетной сетки по горизонтали, мм
Δy	шаг расчетной сетки по вертикали, мм
τ	время, с

ИНДЕКСЫ

i	индекс узла расчетной области по горизонтали
j	индекс узла расчетной области по вертикали

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang S., Lee J.M., Yeong W.Y. Smart hydrogels for 3D bioprinting // International Journal of Bioprinting. 2015. V. 1. № 1. P. 3.
2. Mabrouk M., Beherei H.H., Das D.B. Recent progress in the fabrication techniques of 3D scaffolds for tissue engineering // Materials Science and Engineering: C. 2020. T. 110. P. 110716.
3. Gudapati H., Dey M., Ozbolat I. A comprehensive review on droplet-based bioprinting: Past, present and future // Biomaterials. 2016. № 102. P. 20.
4. Norotte C., Margaa F.S., Niklason L.E., Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting // Biomaterials. 2009. № 30. P. 5910.
5. Jian H., Wang M., Wang S., Wang A., Bai S. 3D bioprinting for cell culture and tissue fabrication // Bio-Design and Manufacturing. 2018. № 1. P. 45.
6. Jakab K., Norotte C., Marga F., Murphy K., Vunjak-Novakovic G., Forgacs G. Tissue engineering by self-assembly and bio-printing of living cells // Biofabrication. 2010. № 2. P. 20.
7. Pokusaev B.G., Karlov S.P., Vyazmin A.V., Nekrasov D.A. Peculiarities of unsteady mass transfer in flat channels with liquid and gel // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2015. V. 49. № 6. P. 798. [Покусаев Б.Г., Карлов С.П., Вязьмин А.В., Некрасов Д.А. Особенности нестационарного массообмена в плоских каналах с жидкостью и гелем // Теоретические основы химической технологии. 2015. Т. 49. № 6. С. 617.]
8. Bonini M. Physico-Chemical Challenges in 3D Printing of Polymeric Nanocomposites and Hydrogels for Biomedical Applications // Journal of nanoscience and nanotechnology. 2021. № 21. P. 2778. <https://doi.org/10.1166/jnn.2021.19063>
9. Hong S., Kim J.S., Jung B., Won C., Hwang C. Coaxial bioprinting of cell-laden vascular constructs using a gelatin-tyramine bioink // Biomaterials Science. 2019. № 1. P. 4578. <https://doi.org/10.1039/c8bm00618k>
10. Yoo J., Park J.H., Kwon Y.W., Chung J.J., Choi I.C., Nam J.J., Lee H.S., Jeon E.Y., Lee K., Kim S.H., Jung Y., Park J.W. Augmented Peripheral Nerve Regeneration Through Elastic Nerve Guidance Conduits Prepared using Porous PLCL Membrane with 3D Printed Collagen Hydrogel // Biomaterials Science. 2020. V. 8. № 11. P. 6261. <https://doi.org/10.1039/D0BM00847H>
11. Han X., He J., Wang Z., Bai Z., Qu P., Song Z., Wang W. Fabrication of silver nanoparticles/gelatin hydrogel system for bone regeneration and fracture treatment. Drug Delivery. 2021. 28. P. 319. <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1869865>
12. Pokusaev B.G., Karlov S.P., Vyazmin A.V., Nekrasov D.A. Laws of the formation and diffusion properties of silica and agarose gels // Theoretical Foundations of Chemical Engineering. 2018. V. 52. № 2. P. 222. [Покусаев Б.Г., Карлов С.П., Вязьмин А.В., Некрасов Д.А. Закономерности формирования и диффузионные свойства силикатных и агарозных гелей // Теоретические основы химической технологии. 2018. Т. 52. № 2. С. 200.]
13. Pokusaev B.G., Karlov S.P., Vyazmin A.V., Nekrasov D.A. Peculiarities of diffusion in gels // Thermophysics and aeromechanics. 2013. V. 20. № 6. С. 769. [Покусаев Б.Г., Карлов С.П., Вязьмин А.В., Некрасов Д.А. Особенности диффузии в гелях // Теплофизика и аэромеханика. 2013. Т. 20. № 6. С. 769.]
14. Cipriano, Bani H. et al. Superabsorbent Hydrogels That Are Robust and Highly Stretchable. // Macromolecules. V. 47. № 13. July 2014. P. 4445. <https://doi.org/10.1021/ma500882n>
15. Bhat S., Tripathi A., Kumar A. Supermacroproous chitosan – agarose – gelatin cryogels: in vitro characterization and in vivo assessment for cartilage tissue engineering // Journal of the royal society Interface. 2011. V.8. P. 540–554. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0455>

16. *Vamos, Calin et al.* Generalized Random Walk Algorithm for the Numerical Modeling of Complex Diffusion Processes // *J. Computational Physics*. V. 186, №2. 2003. P. 527.
[https://doi.org/10.1016/S0021-9991\(03\)00073-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9991(03)00073-1)
17. *Ghoniem, Ahmed F., Frederick S. Sherman.* Grid-Free Simulation of Diffusion Using Random Walk Methods // *J. Computational Physics*. V. 61. №1. 1985. P. 1.
[https://doi.org/10.1016/0021-9991\(85\)90058-0](https://doi.org/10.1016/0021-9991(85)90058-0)
18. *Margolin G., Berkowitz B.* Application of Continuous Time Random Walks to Transport in Porous Media // *The J. Physical Chemistry B*. 2000. V. 104(36). P. 8762.
<https://doi.org/10.1021/jp0024701>
19. *Pokusaev B. et al.* Non-Stationary Heat Transfer in Gels Applied to Biotechnology // *Thermal Science*. 2017. V. 21. №. 5. P.2237.
20. *Лысенко С.А., Кугейко М.М.* Метод неинвазивного определения оптических и микрофизических параметров кожи человека // *Измерительная техника*. 2013. V. 1. С. 68.
21. *Zakharov N.S., Pokusaev B.G., Vyazmin A.V., Nekrasov D.A., Sulyagina O.A., Moshin A.A.* Investigation of heat transfer processes in hydrogels by holographic interferometry and gradient thermometry // *Technical Physics Letters*. 2022. Т. 48. № 9. P. 10–14. [*Захаров Н.С., Покусаев Б.Г., Вязьмин А.В., Некрасов Д.А., Сулягина О.А., Мошин А.А.* Исследование процессов теплопереноса в гидрогелях методами голографической интерферометрии и градиентной теплотометрии // *Письма в ЖТФ*. 2022. Т. 48. № 9. С. 10–14]
22. *Pokusaev B.G., Vyazmin A.V., Zakharov N.S., Khrantsov D.P., Nekrasov D.A.* Unsteady mass transfer of nutrients in gels with channels of different spatial structures // *Theoretical Foundations of Chemical Engineering*. 2020. V. 54. P. 277. [*Покусаев Б.Г., Вязьмин А.В., Захаров Н.С., Храмов Д.П., Некрасов Д.А.* Нестационарный массоперенос питательных веществ в гелях с каналами различной пространственной структуры // *Теоретические основы химической технологии*. 2020. Т. 54. № 2. С. 163.]
23. *Chaudhuri, Pinaki et al.* A Random Walk Description of the Heterogeneous Glassy Dynamics of Attracting Colloids // *J. Physics: Condensed Matter*. 2008. V. 20. № 24. paper 244126.
<https://doi.org/10.1088/0953-8984/20/24/244126>
24. *Giannakoglou K.C., Papadimitriou D.I., Kampolis I.C.* Aerodynamic shape design using evolutionary algorithms and new gradient-assisted metamodells // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 2006. V. 195. P. 6312.
<https://doi.org/10.1016/j.cma.2005.12.008>
25. *Salerno A., Borzacchiello R., Netti P.A.* Pore structure and swelling behavior of porous hydrogels prepared via a thermal reverse-casting technique. 2011. V. 122(6). P. 3651–3660.
<https://doi.org/10.1002/app.34778>
26. *Красников И.В., Привалов В.Е., Сетейкин А.Ю., Фотиади А.Э.* Вестник Санкт-Петербургского университета // *Медицина*. 2013. № 4. С. 202–217.
27. *Hydrodynamics, Mass and Heat Transfer* in Chemical Engineering / *Polyanin A.D., Kutepov A.M., Vyazmin A.V., Kazenin D.A.* London: Taylor & Francis. 2002.
28. *Шлегель Г.* Общая микробиология. М.: Мир. 1987.
29. *Бабьева И.П., Чернов И.Ю.* Биология дрожжей. М.: Товарищество научных изданий КМК. 2004.
30. *Малкин А.Я., Чалых А.Е.* Диффузия и вязкость полимеров. М.: Химия. 1979.
31. *Селифонов А.А., Тучин В.В.* Определение коэффициента диффузии 40%-глюкозы в ткани десны человека оптическим методом // *Оптика и Спектроскопия*. 2020. Т. 128. № 6. P. 766–770.
32. *Измайлова В.Н., Деркач С.Р., Сакварелидзе М.А., Левачев С.М., Воронько Н.Г., Ямпольская Г.П.* Гелеобразование в желатине и многокомпонентных системах на ее основе // *Высокомолекулярные соединения*. 2004. Т. 46. № 12. P. 2216–2240.