Характеризация изменения показателя преломления гидрогелей на основе диакрилата полиэтиленгликоля в процессе реакции фотосшивки с использованием рефрактометра Аббе

© *А.Г. Савельев*[1], *А.В. Сочилина*[1–3], *В.А. Семчишен*[1], *А.Н. Генералова*[2], *Е.В. Хайдуков*[4]

[1] Национальный исследовательский центр „Курчатовский институт“, Москва, Россия
[2] Государственный научный центр Российской Федерации Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия
[3] Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН, Москва, Россия
[4] Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия
E-mail: A.G.Savelyev@gmail.com

Поступило в Редакцию 30 апреля 2026 г.
В окончательной редакции 14 июня 2026 г.
Принято к публикации 23 октября 2026 г.

Изучена кинетика реакции фотосшивки диакрилата полиэтиленгликоля в присутствии флавин мононуклеотида в качестве фотоинициатора при облучении светом на длине волны 365 nm. Исследование проводилось с помощью рефрактометра Аббе, фиксирующего изменение показателя преломления в процессе гелеобразования. Обнаружено, что в первые 9 s наблюдается индукционный период, что становится существенным недостатком при использовании материала в 3D-прототипировании. Добавление триэтаноламина или ионов Fe^{2+} в качестве соинициаторов позволяет минимизировать время активации инициатора и увеличить скорость реакции сшивки.

Ключевые слова: гидрогель, рефрактометрия, реакция фотосшивки, флавин мононуклеотид.

DOI: 10.61011/PJTF.2026.23.64000.9622k

Технологии аддитивного производства активно внедряются практически во всех сферах деятельности, включая биомедицину [1]. Послойное формирование структур сложной геометрии с высокой скоростью и точностью по заданной компьютерной программе позволяет минимизировать человеческий фактор и снизить себестоимость процесса. Напечатанные по этой технологии трехмерные матриксы могут служить механическим каркасом для прикрепления, роста и дифференцировки клеток при регенерации тканей.

Наиболее подходящими материалами в качестве основы для создания биосовместимых матриксов являются гидрогели [2]. Гидрогели — это сшитые полимерные сетки, которые способны удерживать большое количество воды, не теряя структурной целостности, обеспечивающие благоприятную среду для выживания клеток. Несмотря на все преимущества, формование гидрогелевых структур методом стереолитографии или экструзионной 3D-печати с одновременным (или последующим) экспонированием требует проведения дополнительной модификации полимеров. Чтобы сделать полимеры чувствительными к свету, их модифицируют, вводя группы с двойными связями (например, акрилатные или метакрилатные), и используют в паре с фотоинициаторами, способными при облучении образовывать радикалы, запускающие полимеризацию или реакцию сшивки.

Для подготовки исходной фотокомпозиции (ФК) готовят водный раствор модифицированного полимера, в котором растворяют фотоинициатор и дополнительные компоненты. При послойном формовании важно создать такие условия, чтобы реакция фотосшивки проходила максимально быстро до того, как произойдет растекание сформированной геометрической формы. Корректировка концентрации полимера [3], количества реакционноспособных двойных связей в нем [4] и любые другие модификации состава ФК могут привести к существенному изменению времени, необходимого для гелеобразования, или даже сделать процесс невозможным. Поэтому перед прототипированием проводят тестирование ФК на пригодность к печати.

В процессе реакции сшивки происходит усадка материала и увеличение его плотности. Таким образом, изменение степени конверсии полимера в процессе гелеобразования можно оценить по уменьшению объема образца с помощью дилатометрии [5]. Недостатком этого метода является относительно высокий расход исследуемого материала, что ограничивает его применение, когда реактивы являются уникальными или имеют высокую стоимость. Альтернативой дилатометрии может быть рефрактометрия. Согласно формуле Лорентц–Лоренца, связывающей показатель преломления вещества n с электронной поляризуемостью составляющих его частиц α и плотностью ρ,

$$\big((n^2-1)/(n^2+2)\big)M/\rho = (4\pi/3)N_A\alpha, \qquad (1)$$

где M — молекулярная масса вещества, N_A — число Авогадро. Таким образом, увеличение плотности в результате усадки во время реакции сшивки приводит к изменению показателя преломления. В работе [6] для

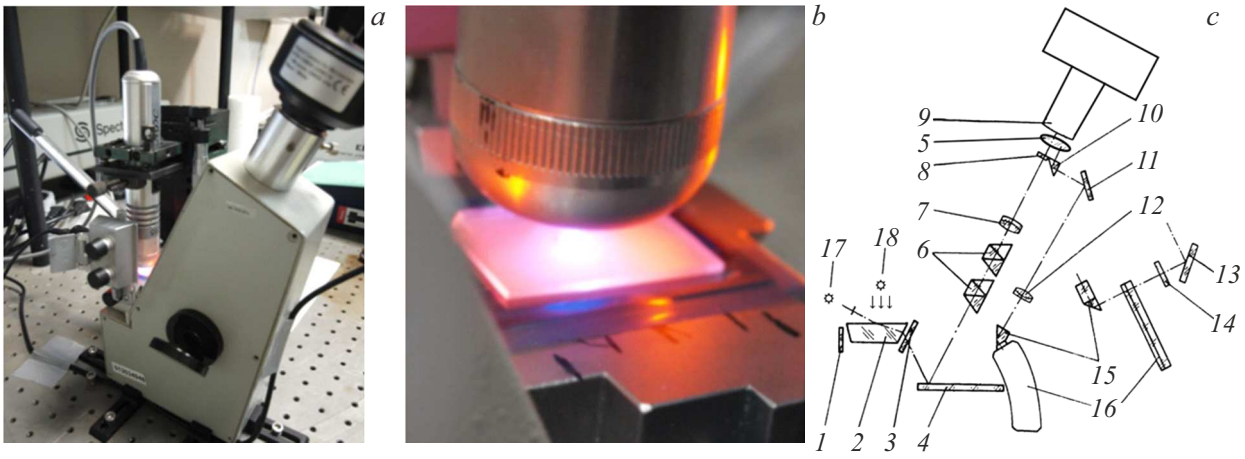


Рис. 1. *a* — экспериментальная установка; *b* — экспонирование образца через матовое покровное стекло; *c* — оптическая схема рефрактометра: *1*, *4*, *11*, *13* — зеркала, *2* — измерительная призма, *3* — защитное стекло, *5* — интерференционный фильтр Semrock, *6* — компенсатор, *7* — склеенная линза, *8* — сетка, *9* — CCD-матрица с объективом, *10* — призма АР-90°, *12* — объектив, *14* — светофильтр, *15* — призма, *16* — шкала, *17* — источник света на длине волны 589 nm, *18* — экспонирующий источник.

изучения кинетики стационарной и нестационарной радикальной полимеризации был применен рефрактометр. Позже Zhang и др. [7] в поисках перспективных оптических гидрогелевых материалов изучили показатели преломления предварительно сшитых образцов диакрилата полиэтиленгликоля (ПЭГ-ДА) при различных значениях времени и интенсивности экспонирующего излучения, а также концентраций фотоинициатора 2-гидрокси-2-метилпропиофенона и воды в ФК. В настоящей работе рефрактометрический метод использован для исследования изменения показателя преломления гидрогелей на основе ПЭГ-ДА в процессе реакции фотосшивки. В качестве фотоинициатора выбран витамин B_2 в его водорастворимой форме — флавин мононуклеотид (ФМН), обладающий поглощением в УФ- и синей области спектра, который перспективен для решения задач биомедицины благодаря своему природному происхождению [8].

Экспериментальная установка была собрана на базе рефрактометра Аббе ИРФ-454Б2М (Казанский оптико-механический завод, Россия), изображенного на рис. 1, *a*. Образец объемом 1.4 μl наносили на измерительную призму между пластинками толщиной 50 μm, чтобы добиться равномерного по толщине слоя. Сверху помещалось матовое покровное стекло, рассеивающее излучение от осветительного желтого светодиода ($\lambda = 589$ nm) и обеспечивающее падение света на образец в широком диапазоне углов. В качестве экспонирующего источника применялся светодиодный аппарат „ВЕГА“ (Медлаз-Нева, Россия), излучающий на длине волны $\lambda = 365$ nm с интенсивностью до 20 mW/cm^2 (рис. 1, *b*). В оптическую схему рефрактометра (рис. 1, *c*) был добавлен интерференционный фильтр FF01-496/LP-25 (Semrock, США), отрезающий УФ-излучение. Определение показателя преломления проводилось по положению границы света и тени, связанному со шкалой, в окуляре рефрактометра, регистрируемому с помощью цифровой CCD-матрицы DCM-130BW (BW OPTIC, Китай) с объективом. Обработка изображения с камеры осуществлялась на ПК в специально созданной программе на языке программирования Python (Python Software Foundation License Version 2). Алгоритм основывался на том, что изменение положения границы света и тени в пикселях сопоставлялось с предварительно записанными значениями n по шкале. Программный код позволил регистрировать значения показателя преломления в автоматическом режиме со скоростью одно измерение в секунду без участия оператора.

В качестве ФК использовались водные растворы 75 wt.% ПЭГ-ДА ($M_n = 700$, Sigma-Aldrich, CAS Number 26570-48-9, США), содержащие 0.001 wt.% ($\sim 24\,\mu$M) ФМН (Sigma-Aldrich, США) в качестве фотоинициатора. Дополнительно вводили триэтаноламин (TEOA, Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 1 wt.% (~ 73.2 mM) и 0.1 wt.% (~ 7.3 mM) или ионы Fe^{2+} ($\sim 28\,\mu$M) в виде комплекса $FeSO_4$ (Sigma-Aldrich, США) $+ x H_2O$, приготовленного по стандартной методике с этилендиаминтетрауксусной кислотой (Sigma-Aldrich, США). На рис. 2 приведены зависимости изменения показателя преломления образцов в процессе экспонирования светом на длине волны 365 nm при температуре 20 °C. Проведение трех повторных измерений для каждого образца показало, что представленные данные демонстрируют хорошую повторяемость вплоть до выхода на плато, где возникают скачки, обусловленные, вероятно, началом отрыва гидрогеля от измерительной призмы из-за усадки. Полученные результаты могут быть интерпретированы аналогично кинетике радикальной полимеризации в массе, описанной в работе [9]. На графиках можно выделить участки, соответствующие индукционному периоду, стационарному участку (скорость остается неизмен-

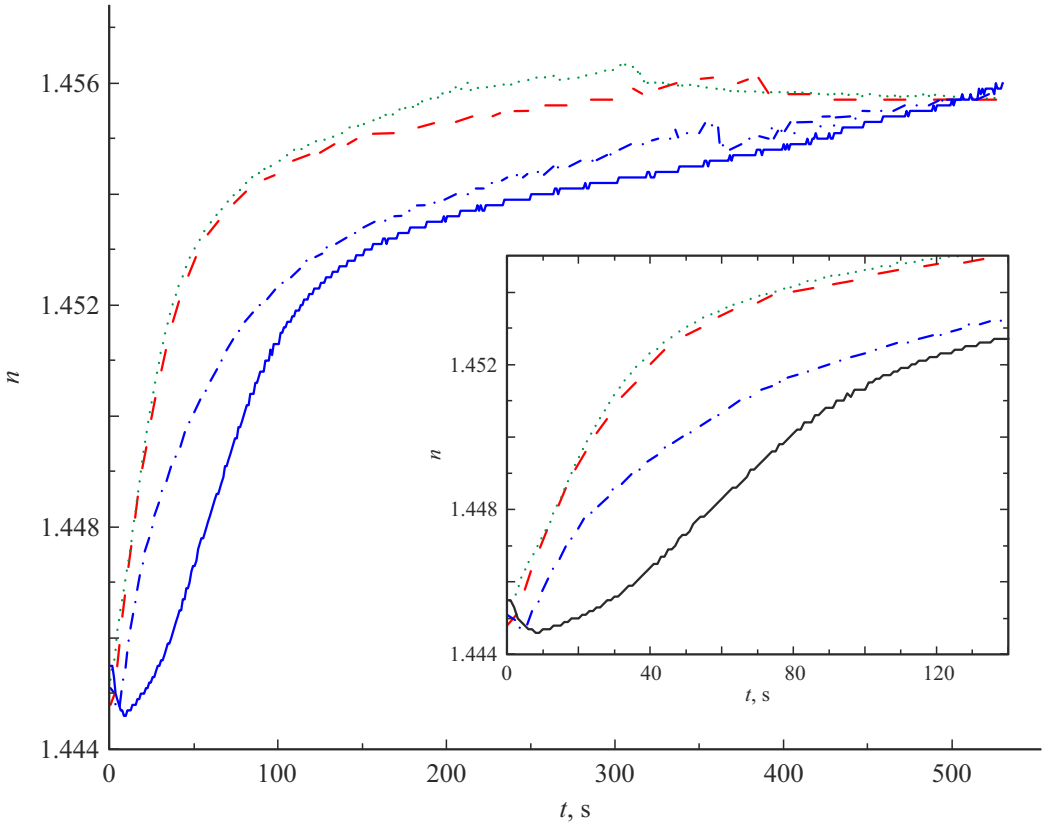


Рис. 2. Изменение показателя преломления n образцов без добавления соинициаторов (сплошная линия), с добавлением Fe^{2+} (штрихпунктирная линия) и TEOA в концентрациях 1 wt.% (пунктирная линия) и 0.1 wt.% (штриховая линия) в процессе реакции фотосшивки. На вставке изображен временной участок $t = 0-140$ s. Погрешность измерения не превышала ± 0.0005.

ной, происходит реакция сшивки основного количества вещества), последующему замедлению и прекращению реакции. В индукционном периоде наблюдается уменьшение показателя преломления, что обусловлено нагревом ФК при экспонировании. Введение ионов железа позволило уменьшить этот участок с 9 до 5 s и увеличить скорость реакции благодаря протеканию окислительно-восстановительных процессов между ФМН и ионами Fe^{2+} в присутствии кислорода, включающих реакцию Фентона. Добавление TEOA привело к исчезновению инкубационного периода и повышению скорости реакции сшивки гидрогеля. В этом случае TEOA является соинициатором, повышающим эффективность генерации радикалов за счет способности быть донором электронов в паре с возбужденным фотоинициатором второго типа, роль которого в работе выполняет ФМН [10]. Две исследуемые концентрации TEOA показали практически идентичный результат.

Преимуществом использования рефрактометрии для косвенной оценки степени сшивки гидрогеля является возможность проводить исследование с минимальным расходом образца. Отсутствие необходимости применения сложной аппаратуры и относительная простота измерения делают этот метод перспективным для экспресс-оценки пригодности близких по вязкости ФК к биопечати, когда гелеобразование осуществляется с помощью света. Представленный подход является моделью для изучения механизма формирования гидрогеля в зависимости от концентрации компонентов, изменения условий (температуры, pH и т.д.) и в исследуемом диапазоне значений показателя преломления может интерпретироваться аналогично зависимости конверсии полимера от времени.

Благодарности

Авторы выражают благодарность И.В. Жирадкову и Н.В. Иерусалимскому за помощь с Python, а также В.И. Соколову за научные консультации.

Финансирование работы

Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ „Курчатовский институт“.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] M.H. Mobarak, A.S. Abid, M.S. Munna, M. Dutta, M.I.H. Rimon, Hybrid Adv., **10**, 100467 (2025). DOI: 10.1016/j.hybadv.2025.100467

[2] H.J. Lee, Gels, **11**, 733 (2025). DOI: 10.3390/gels11090733

[3] A.G. Savelyev, K.N. Bardakova, E.V. Khaydukov, A.N. Generalova, V.K. Popov, B.N. Chichkov, V.A. Semchishen, J. Photochem. Photobiol. A, **341**, 108 (2017). DOI: 10.1016/j.jphotochem.2017.03.026

[4] A.V. Sochilina, A.G. Savelyev, P.A. Demina, N.V. Ierusalimsky, D.A. Khochenkov, R.A. Akasov, N.V. Sholina, E.V. Khaydukov, A.N. Generalova, J. Phys.: Conf. Ser., **1124**, 031014 (2018). DOI: 10.1088/1742-6596/1124/3/031014

[5] O. Martín, F. Mendicuti, M.P. Tarazona, J. Chem. Educ., **75**, 1479 (1998). DOI: 10.1021/ed075p1479

[6] Y.A. Levin, A.A. Breus, B.Y. Ivanov, Polym. Sci. USSR, **16**, 2764 (1974). DOI: 10.1016/0032-3950(74)90474-2

[7] Z.F. Zhang, X. Ma, H. Wang, F. Ye, Appl. Phys. A, **124**, 283 (2018). DOI: 10.1007/s00339-018-1713-3

[8] A.G. Savelyev, A.V. Sochilina, R.A. Akasov, A.V. Mironov, A.Yu. Kapitannikova, T.N. Borodina, N.V. Sholina, K.V. Khaydukov, A.V. Zvyagin, A.N. Generalova, E.V. Khaydukov, Front. Bioeng. Biotechnol., **9**, 783834 (2021). DOI: 10.3389/fbioe.2021.783834

[9] В.В. Киреев, *Высокомолекулярные соединения* (Высш. шк., М., 1992), гл. 6, с. 120.

[10] R. Popielarz, O. Vogt, J. Polym. Sci. A, **46**, 3519 (2008). DOI: 10.1002/pola.22688