



РАЗРАБОТКА МИКРОМАШИННЫХ КИБЕРНЕТИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ САМОРАЗВИВАЮЩИХСЯ И ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КАПИЛЛЯРНЫХ СЕТЕЙ, СОПРЯЖЁННЫХ С ОРГАНИЗОВАННЫМИ В ПРОСТРАНСТВЕ IN VITRO МИКРОПОТОКАМИ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

Филиал «НИУ «МЭИ» в г. Смоленске

Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

Аспирант **Найдёнов Е.В.** Руководители: д.т.н. **Якименко И.В.** д.м.н. **Глотов В.А.**

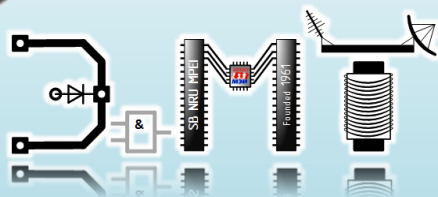
Научно-инженерное продолжение проектов



№94-04-13544



№96-04-50991



Санкт-Петербург 2014

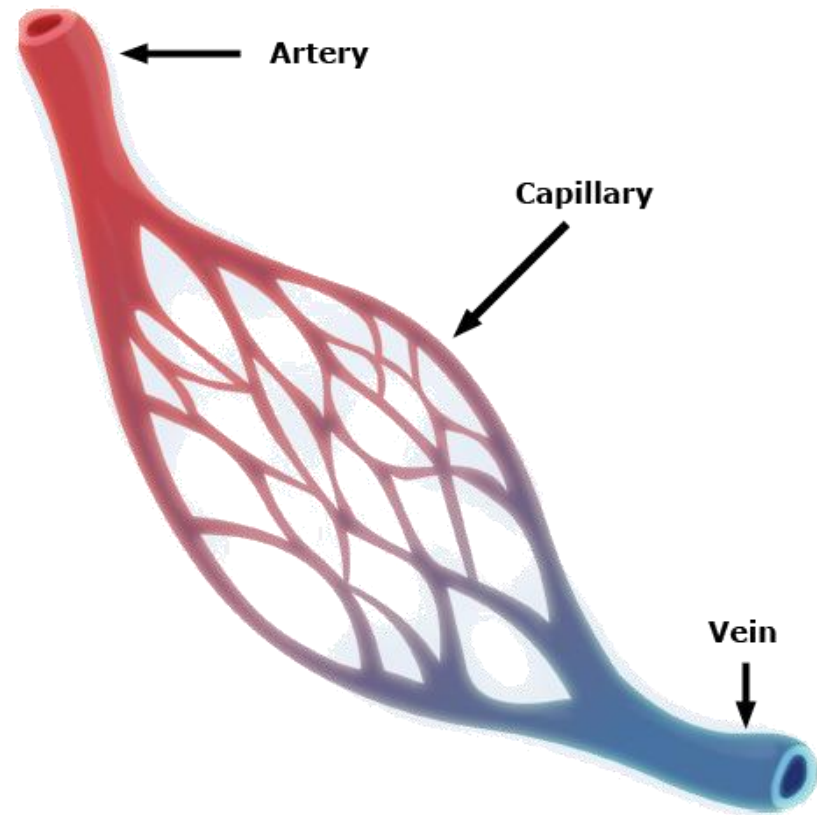


- ▶ Работа посвящена созданию **технологии и специального оборудования** для культивирования самопроизвольно развивающихся функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей *in vitro* – базовой основы для создания искусственных органов и тканей с заданными биологическими свойствами.
- ▶ Проект имеет научный задел, так как является научно-инженерным продолжением проектов **РФФИ**:
 - ↘ **№94-04-13544**
«Структурный анализ микрососудистых бифуркаций»
 - ↘ **№96-04-50991**
*«Клеточная и тканевая инженерия эндотелия (Формирование в культуре эндотелия *in vitro* функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей)»*

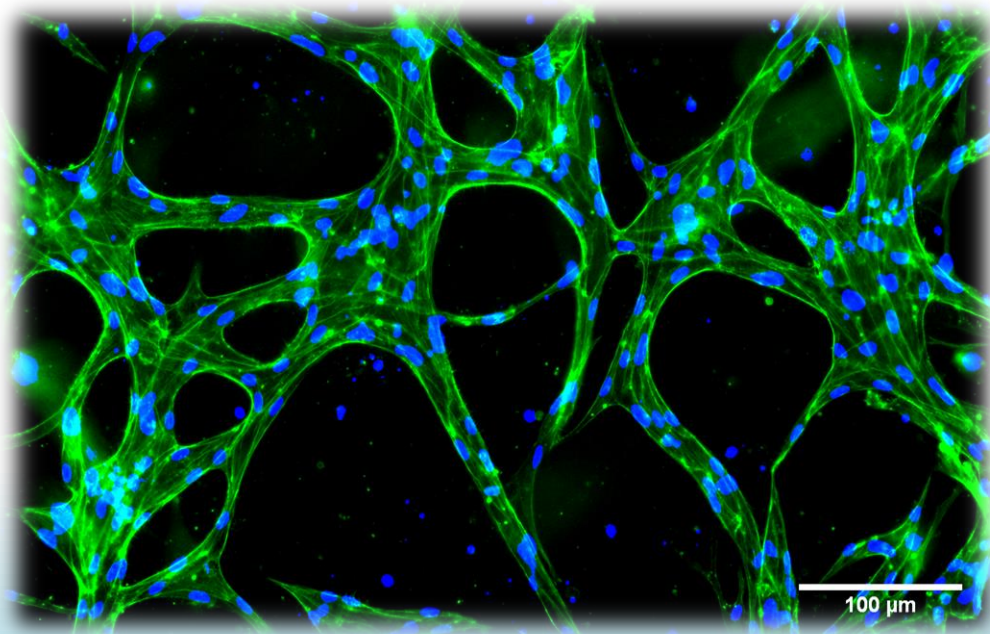
► **Капилляры** – тончайшие сосуды, диаметром 5—7 мкм, длиной 0,5—1,1 мм. Эти сосуды пролегают в межклеточных пространствах, тесно соприкасаясь с клетками органов и тканей организма. Суммарная длина всех капилляров тела человека составляет около 100 000 км.

► Стенки капилляров состоят из одного слоя клеток **эндотелия**.

► Физиологическое значение капилляров состоит в том, что через их стенки осуществляется обмен веществ между кровью и тканями.

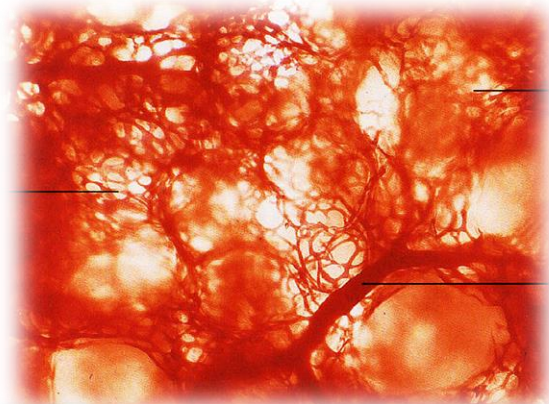
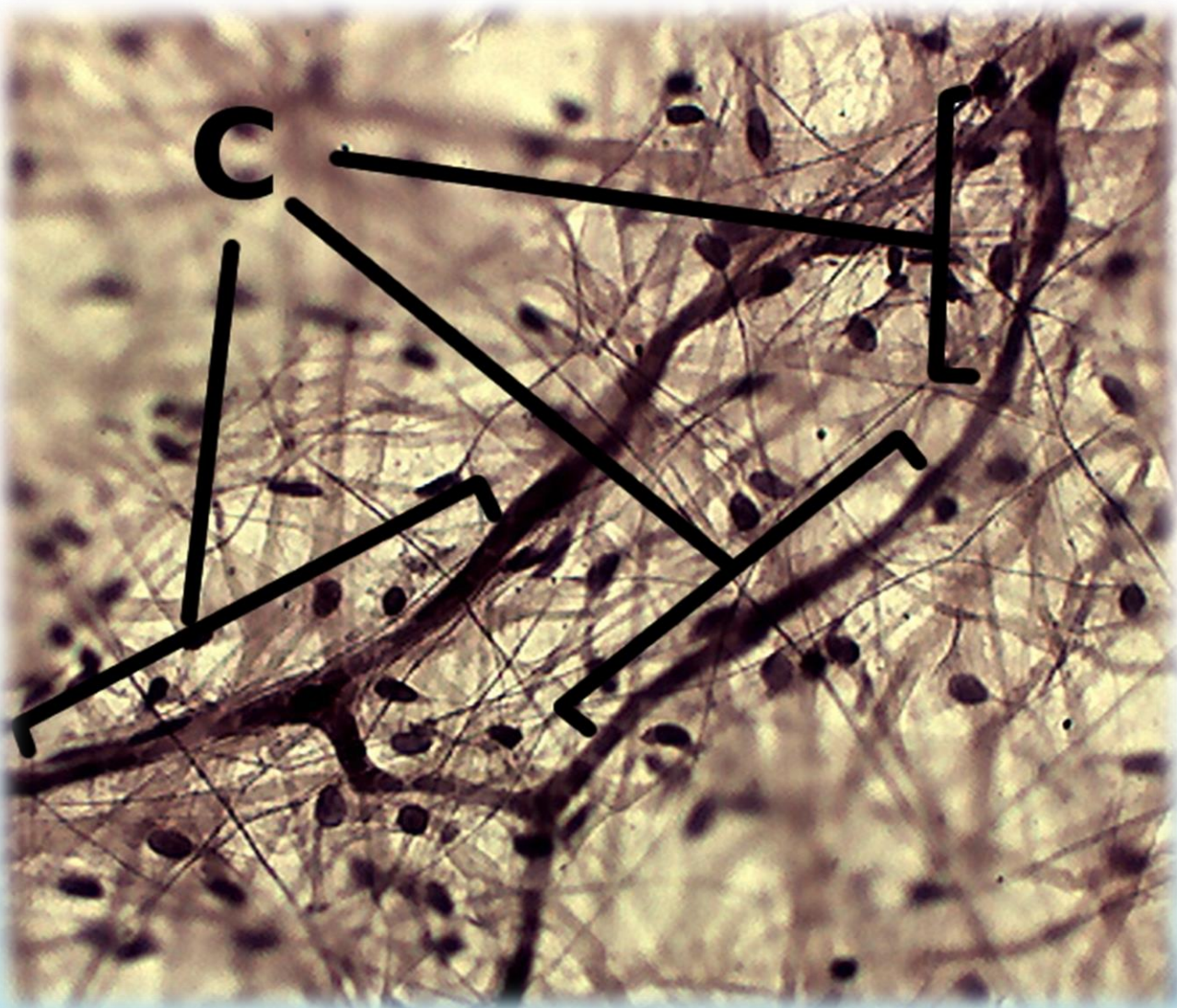
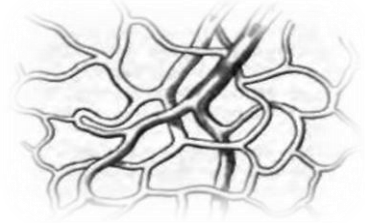


◀ *Эндотелиальные сети*



► **Капиллярные сети** – структурные пространственные сплетения боковых ответвлений капилляров.

► Являются базовым звеном в формировании тканей и органов в организме человека и животных



► Получение технологии саморазвивающихся искусственных биологических капиллярных сетей с заданными свойствами является одной из фундаментальных научно-технических задач.

► Технология саморазвивающихся капиллярных сетей позволит приступить к работам по созданию примитивных, а потом более сложных, многоклеточных образований с заданными свойствами:

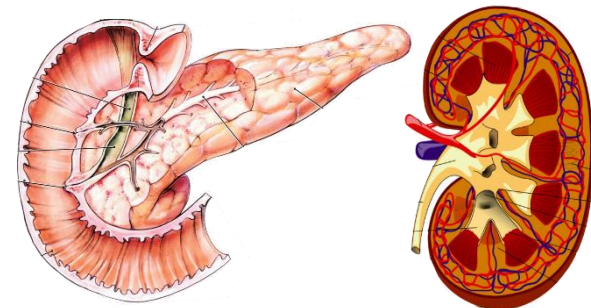
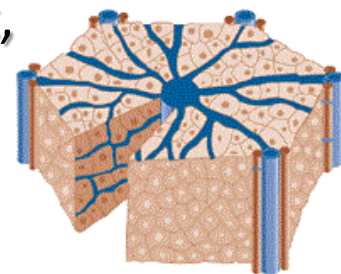
↘ опухолеподобные образования in vitro, пронизанные функционирующими капиллярами

↘ структурно-функциональные макро-микроскопические единицы органов, такие как остеон, мышечное волокно, ацинус, печеночная долька, нефрон

↘ органоподобные образования, такие как искусственная поджелудочная железа и другие эндокринные железы

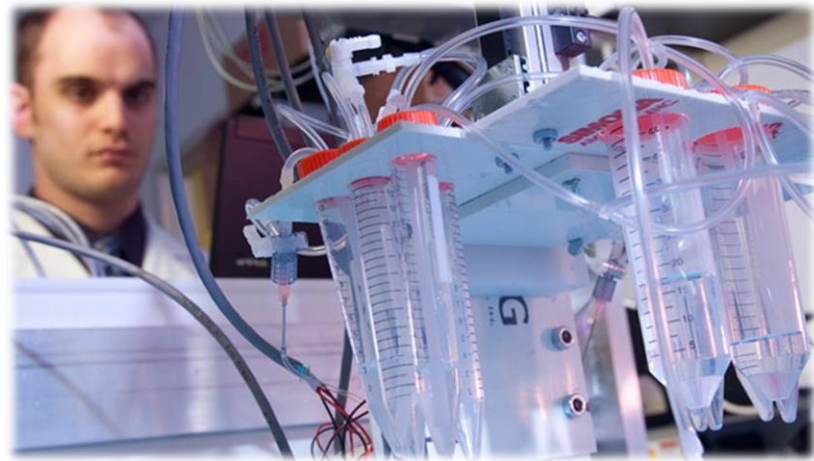
↘ искусственные биологические материалы, такие как мышечные ткани

↘ искусственная плацента



► Развитие технологии саморазвивающихся искусственных биологических капиллярных сетей ускорит процессы научных исследований в следующих (см. ниже) и др. областях:

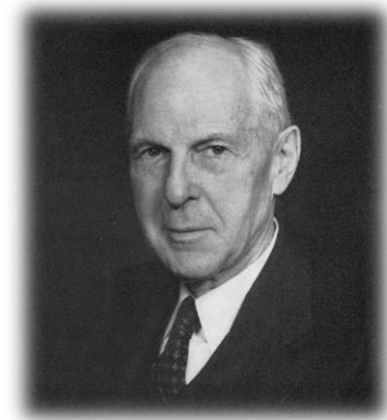
- ↘ биология (пример, разработка органоподобных образований)
- ↘ фармакология (пример, исследование влияния новых лекарственных средств на человекоподобных тканевых образованиях, взамен мышинным)
- ↘ биотехнологии (пример, создание биологических тканевых структур с заданными свойствами)
- ↘ пищевая промышленность (пример, выращивание мясной биомассы животного в искусственных условиях)
- ↘ созданию биологических протезов (пример, искусственная кожа на основе живых тканей, искусственные кости пронизанные тканевыми структурами)



- ▶ Исследования ангиогенеза *in vitro* были начаты в начале XX века.
- ▶ Наиболее интересные результаты были получены W.H. Lewis, который в 1920-х впервые воспроизвёл феномен образования капиллярных сетей *in vitro* в эмбриональных эксплантатах, помещённых в питательную среду



◀ *Эндотелиальные капиллярные образования, полученные в опыте Н. Lewis'a*



Warren Harmon Lewis

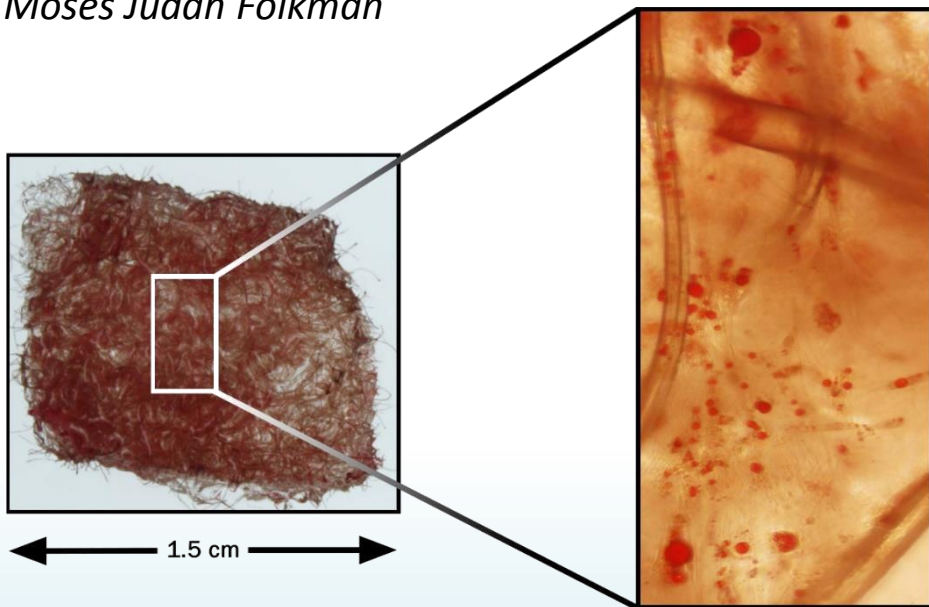


◀ *Начало ангиогенеза: появление первых отростков капилляров в эксплантат эмбриона кролика*

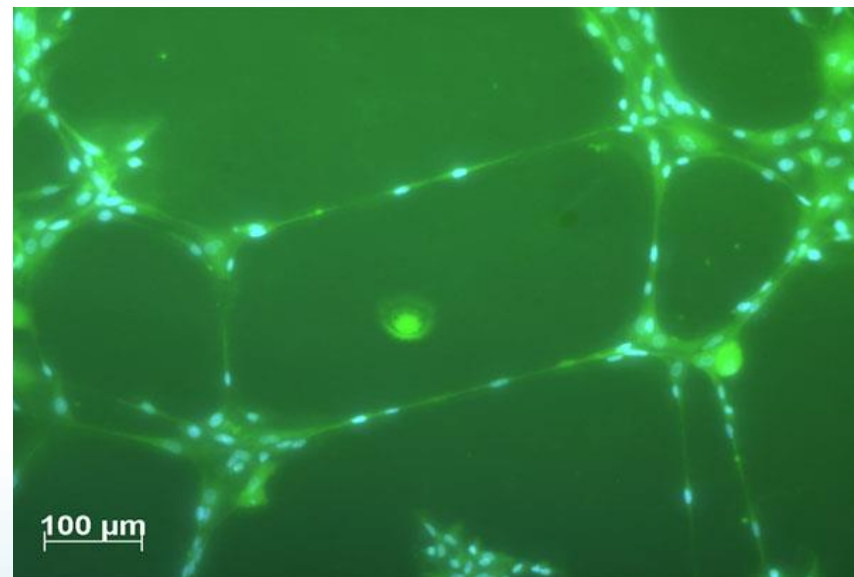


▶ В 1980-х годах М.Ж. Folkman развил идею Lewis`а и получил устойчивые культуры капиллярных сетей, однако они деградировали спустя определённое время в связи с тем, что в культуру не был включён гидродинамический фактор

Moses Judah Folkman



▲ *Опухолевая масса с развивающимися капиллярными сетями*



▲ *Образование эндотелиальных капиллярных сетей в структуре раковой опухоли*

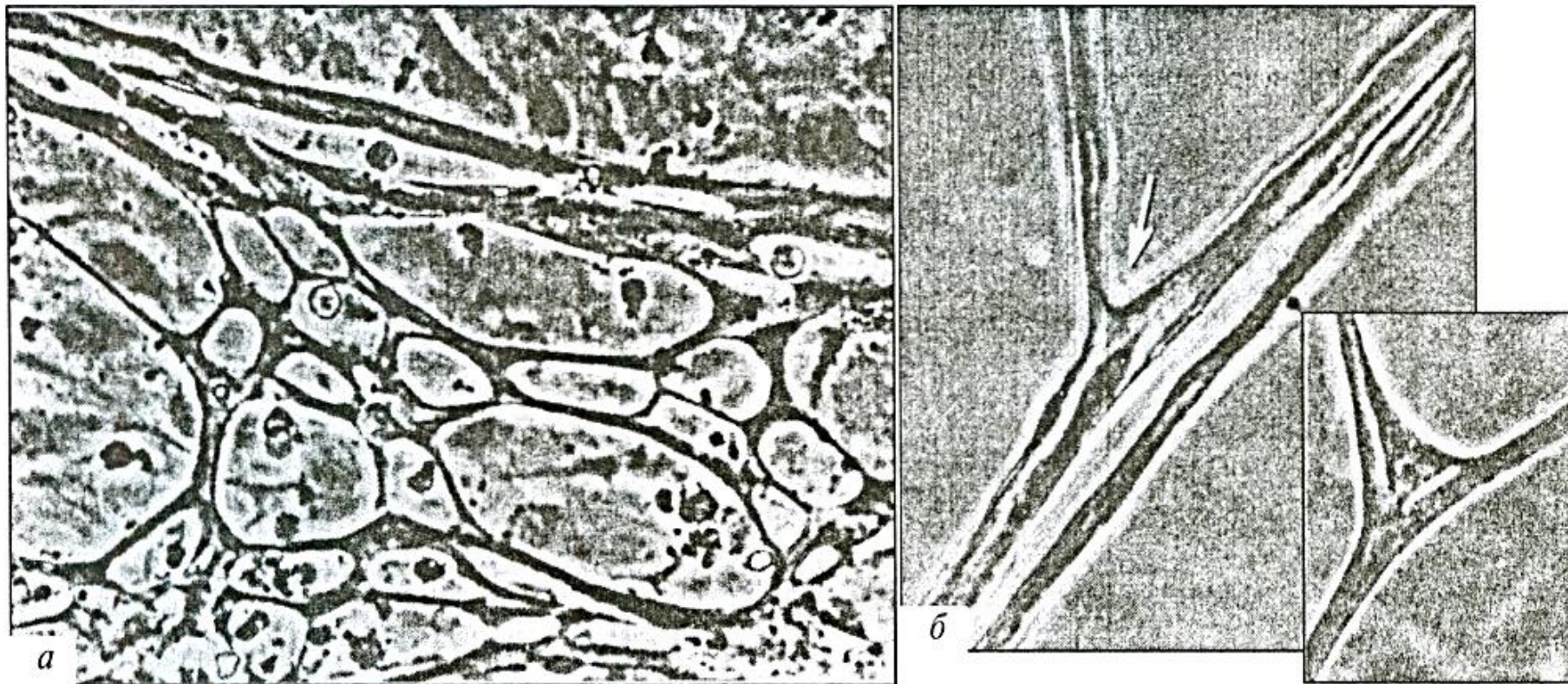
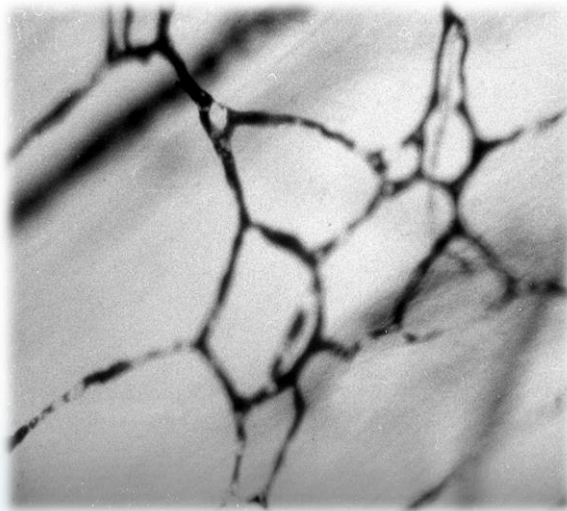


Рис. 1. Образование в культуре эндотелия *in vitro* капиллярных сетей [5].
а — организация вторичного слоя капиллярных трубок на дорсальной поверхности первичного монослоя капиллярных эндотелиальных клеток (ЭК); *б* — формирование ветвлений *in vitro* капиллярными ЭК. Стрелка — положение ЭК, лежащей между двумя ветвями сети.

▲ **Folkman J., Haudenschild C. Angiogenesis in vitro. - Nature. - 1980**

► Многочисленные исследования в области микроциркуляций по кровяным сосудам, качественное изучение строения микрососудистого узла и возможных форм его ветвления, анализ ранее полученных зарубежными исследователями физико-математических зависимостей и др. позволили смоленскому учёному кафедры анатомии человека **Владимиру Александровичу Глотову** в 1990х годах **установить связь между гидродинамическим фактором и строением капиллярных сетей.**



► В.А. Глотов формирует идею о **возможности создания технического устройства-платформы, способного генерировать тканеподобные образования с заданными биологическими свойствами** на основе клеточной и тканевой инженерии in vitro эндотелиальных капиллярных сетей.

► Идея проекта – разработка многофункционального управляемого **биореактора** для формирования искусственных тканевых образований *in vitro* с заданными свойствами.



► Проект развития капиллярных сетей в биореакторе



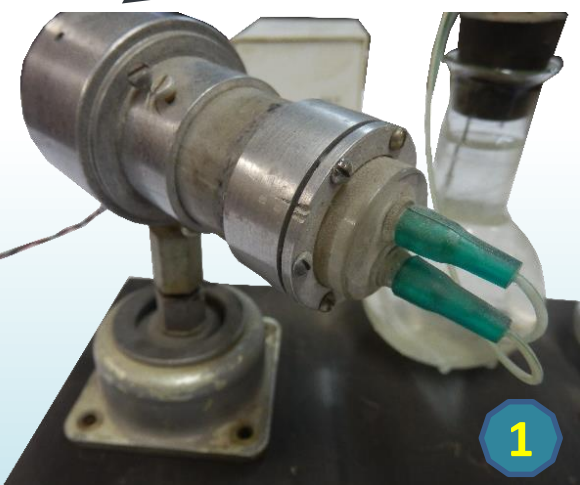
- ▶ В ходе работы был предложен демонстрационный вариант устройства.
- ▶ В 1997 году проект пришлось остановить из-за окончания действия гранда.

Блок питания

4



Общий вид
испытательного
стенда



1

Генератор микропотоков
питательной среды

Матрица ангиогенеза

2



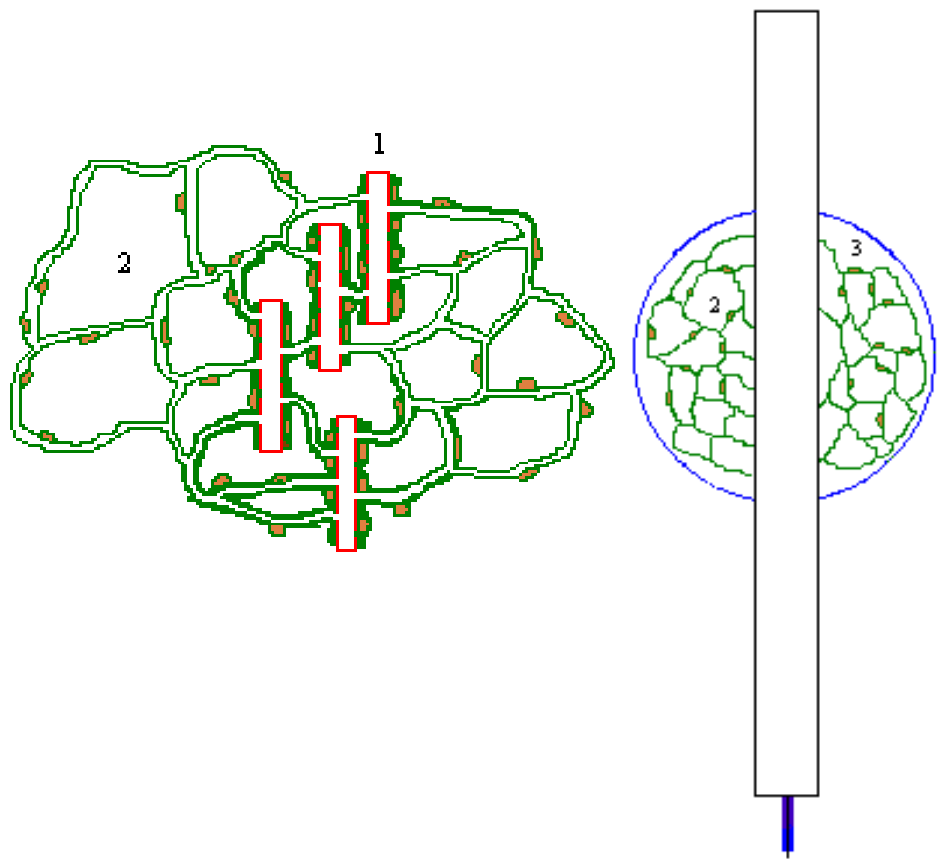
3

Сосуд
с питательной средой

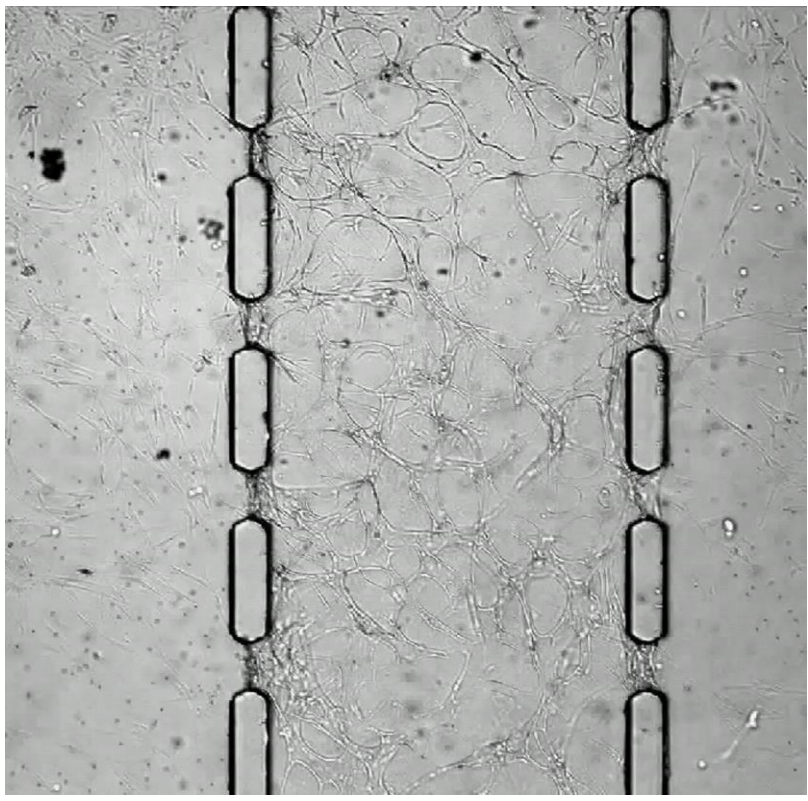


**▶ Научно-исследовательская группа
Смоленской Государственной академии (1994)**

► Формирование капиллярных сетей

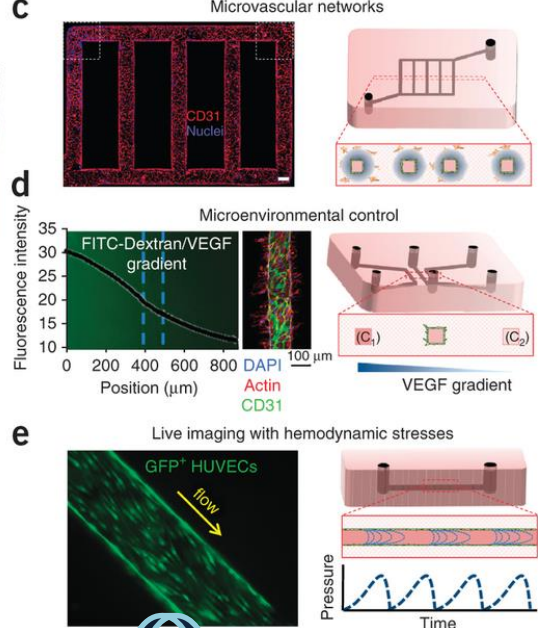
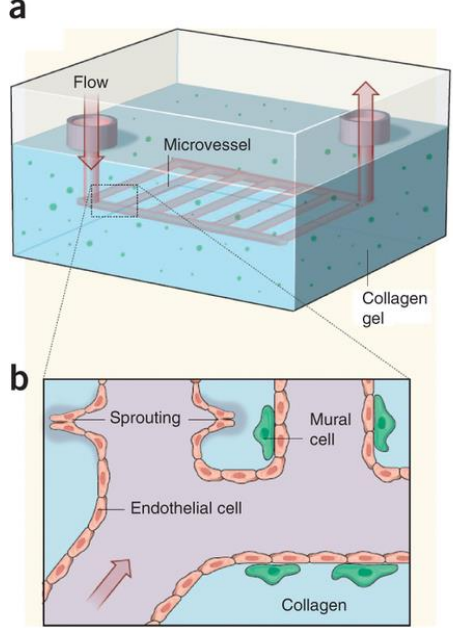


▲ *Модель развития капиллярных сетей в биореакторе, предложенная проф. В. Готовым в 1994 году*

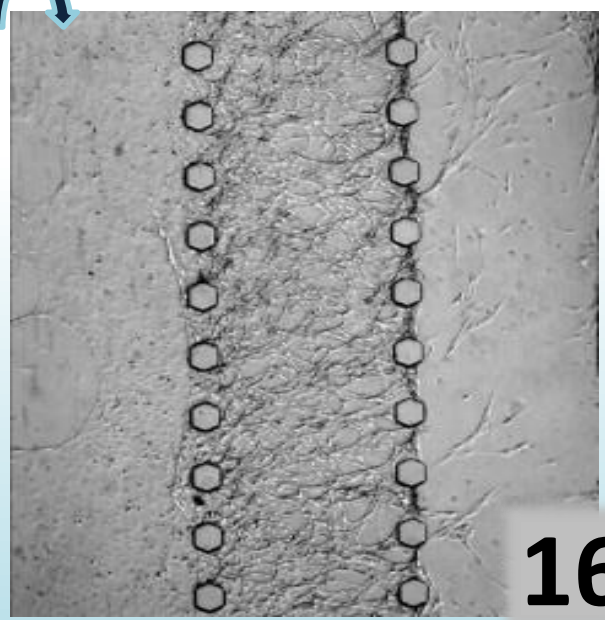
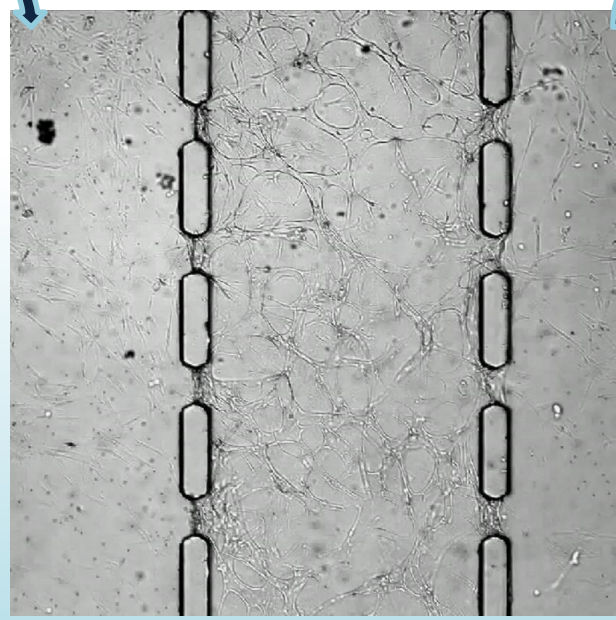
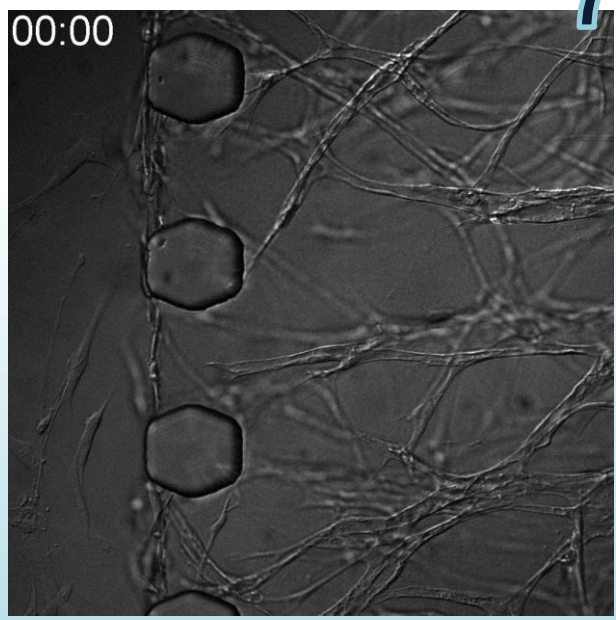
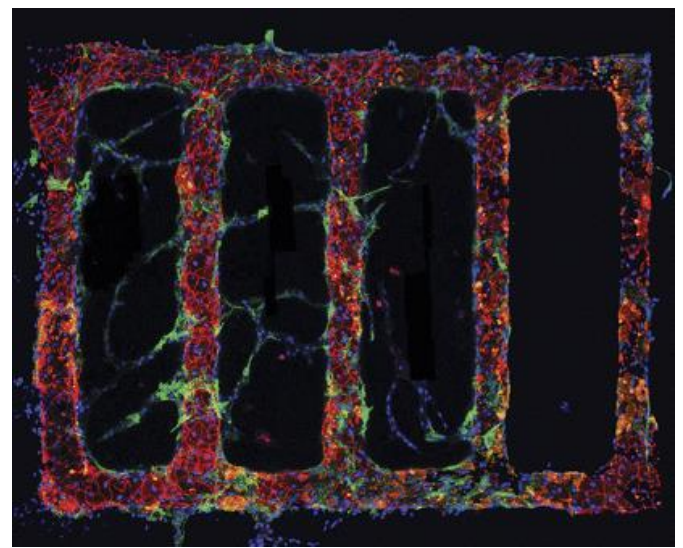


▲ *Развитие капиллярных сетей в микрочипе, представленная публике проф. L. Jeon'ом в 2013 году*

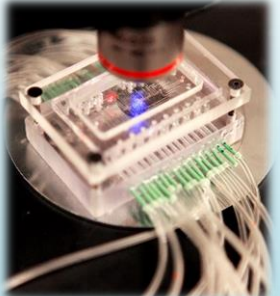
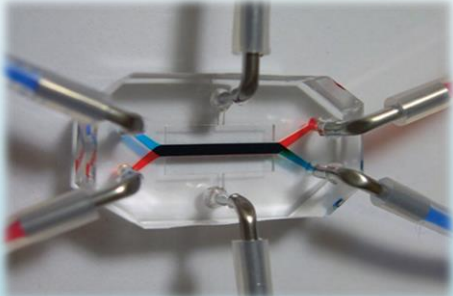
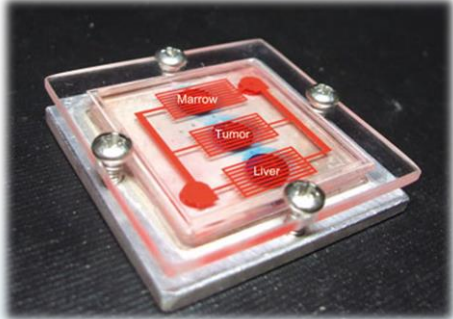
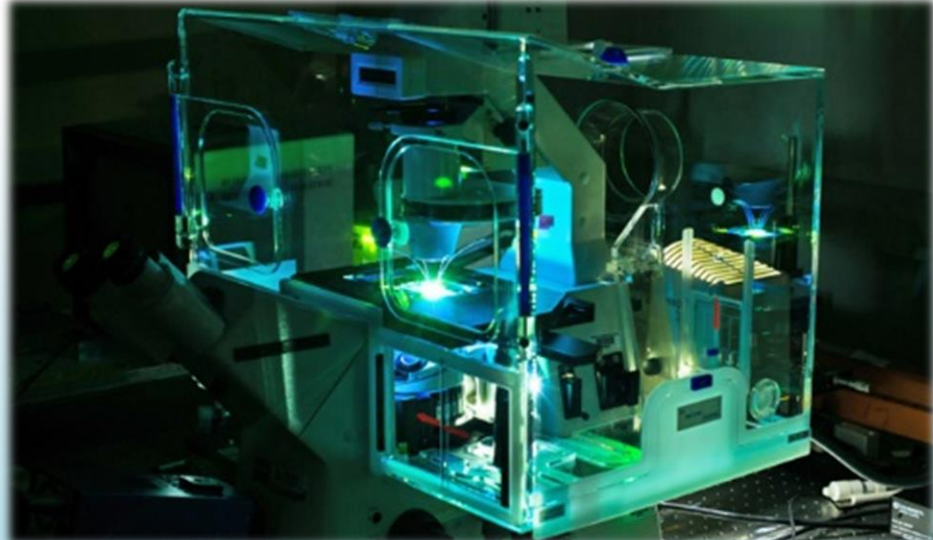
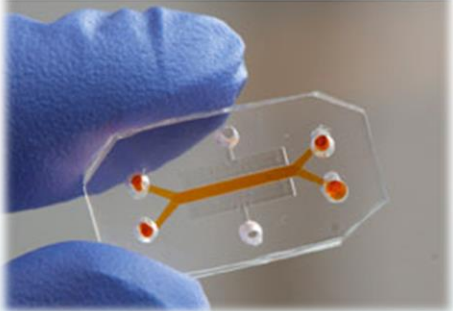
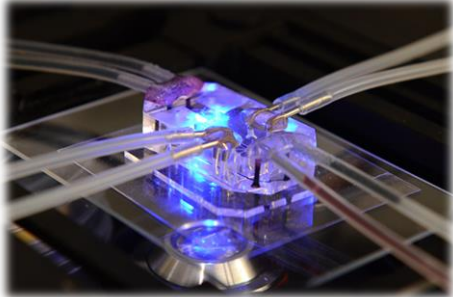
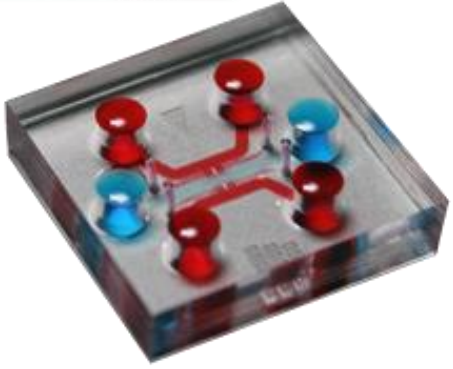
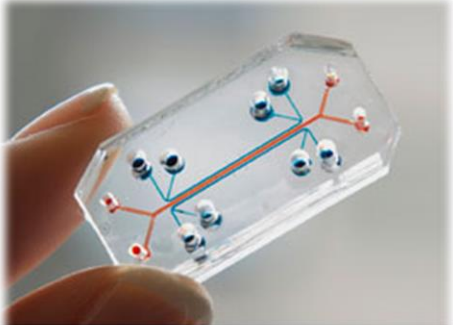
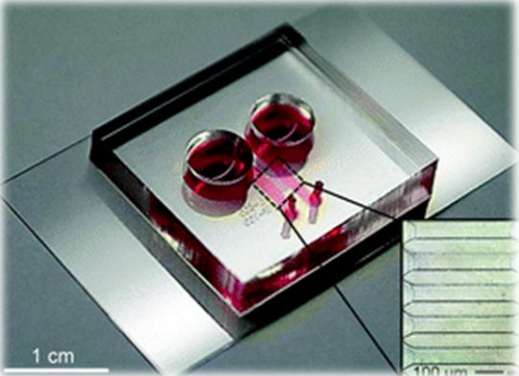
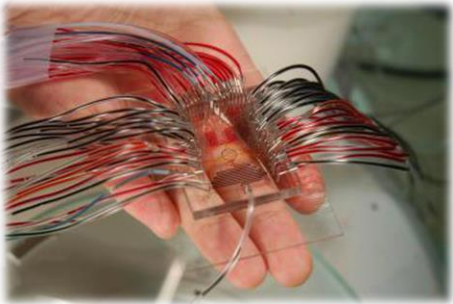
► В 2013 группой корейских учёных был воспроизведён in vitro феномен самопроизвольного развития функционирующих капиллярных сетей



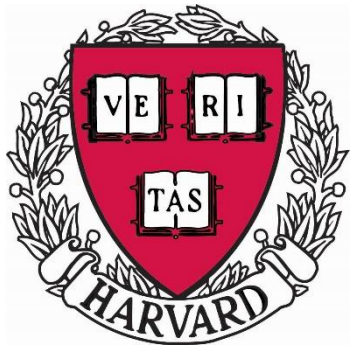
Endothelial networks in vitro



► Разработки имеют примитивный 2D формат матрицы



▶ Зарубежные исследователи



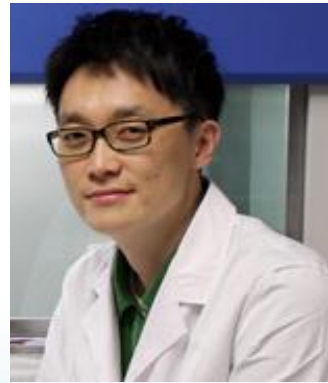
Korea University

Seoul National University

Sogang University

Cornell University

Harvard University



Seok (Sid) Chung

Noo Li Jeon

Bong Geun Chung

Abraham D. Stroock

Ali Khademhosseini

BIO KOREA 2014

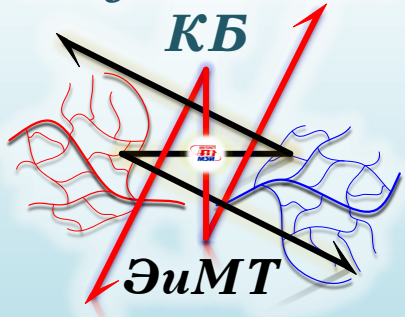
2014 REGENERATIVE MEDICINE State of the Industry

▶ Научно-исследовательская группа в г. Смоленске

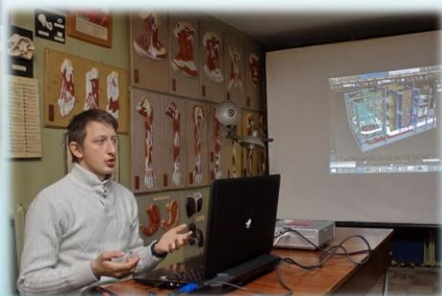


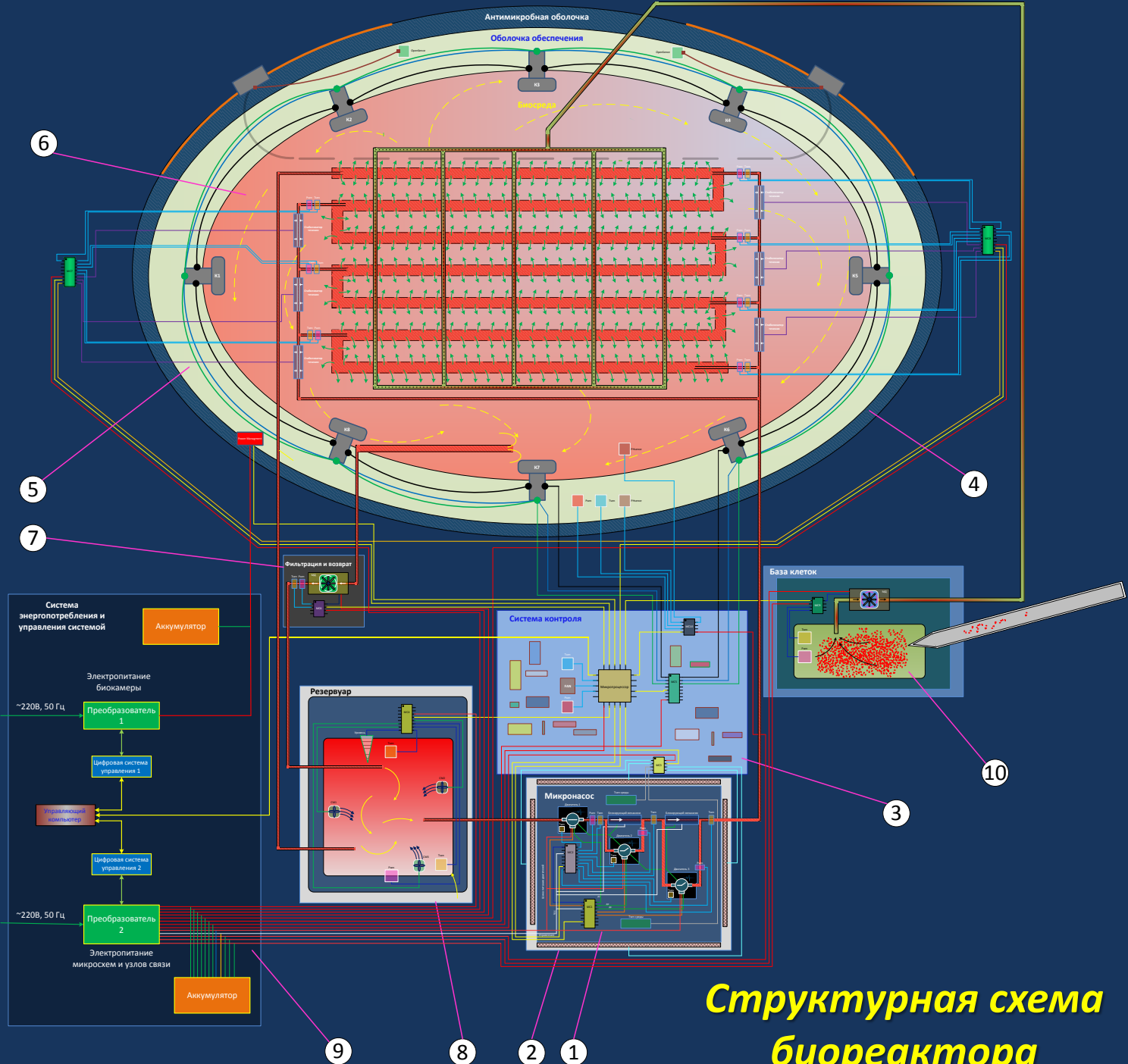
Студенческое

КБ



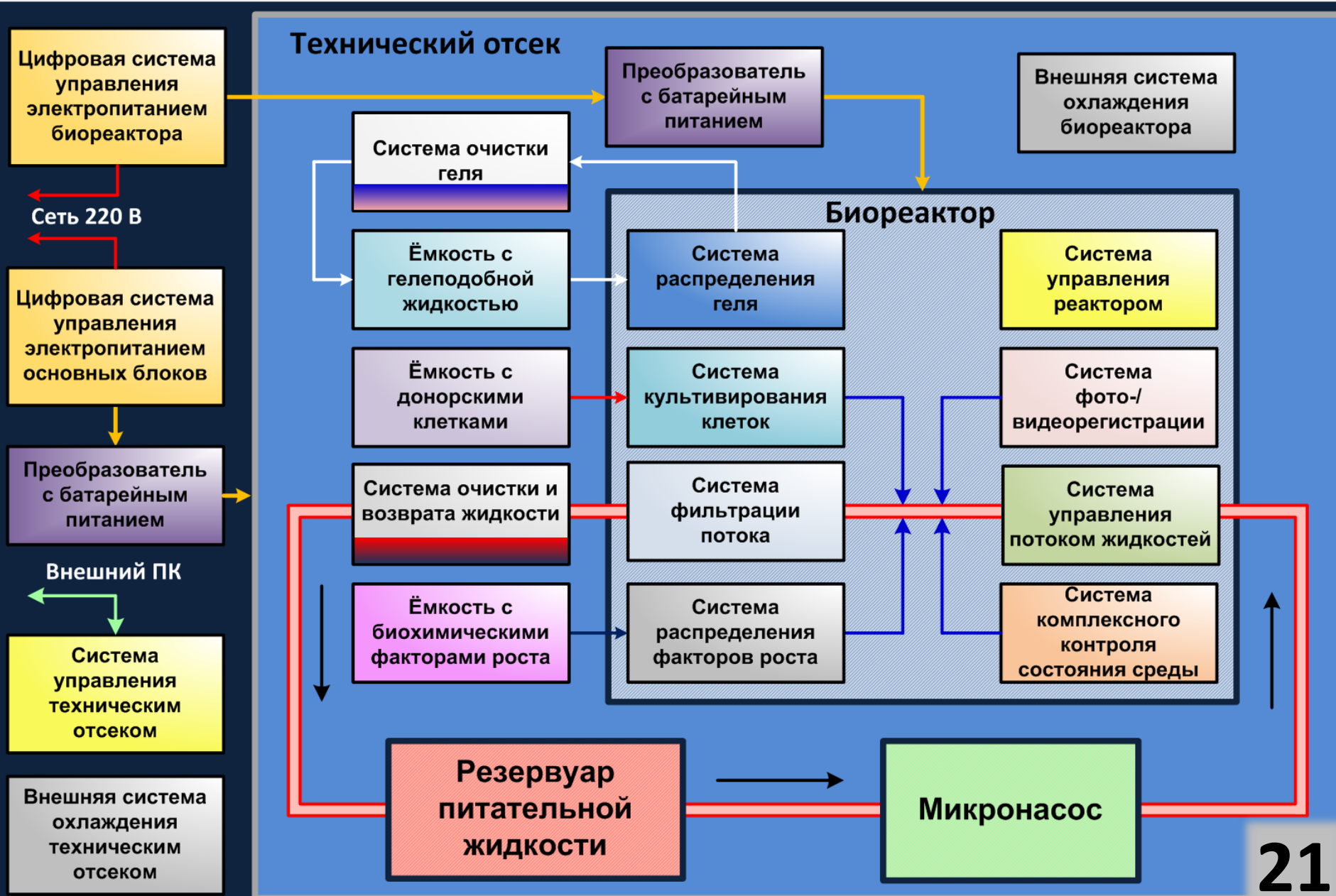
ЭиМТ



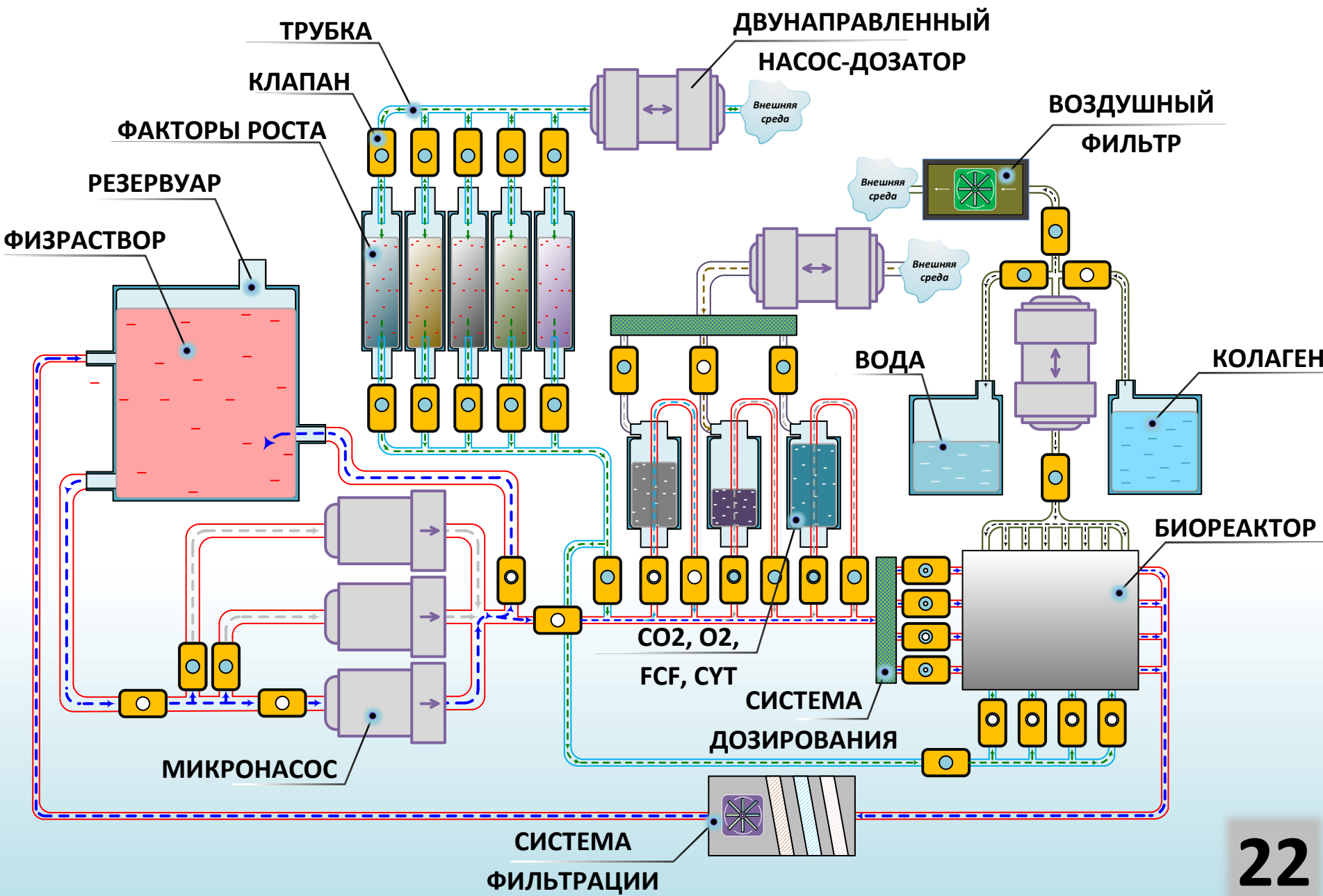


Структурная схема биореактора

► Блок-схема технической платформы



▶ Функциональная-схема технической платформы



► *Модель Макетного варианта устройства*

3
Радиомодуль

1
Герметичный
металлический корпус

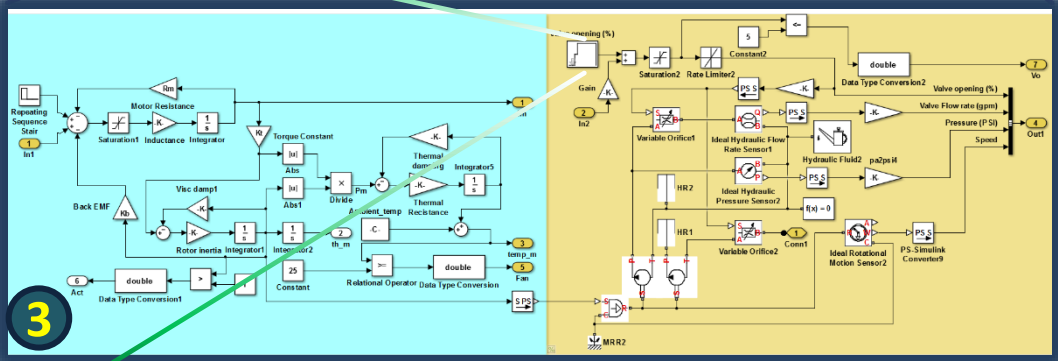
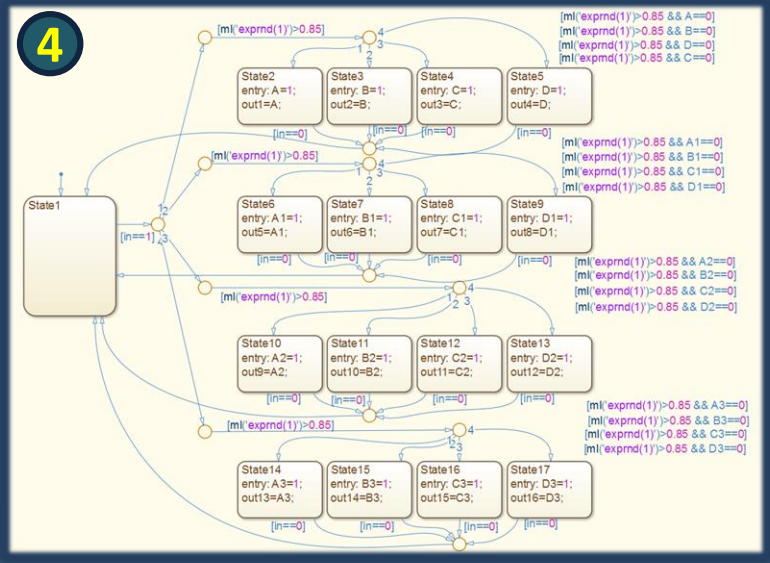
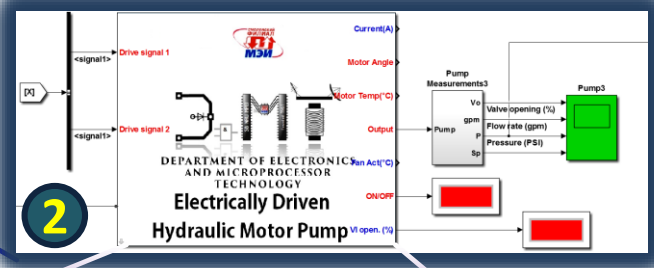
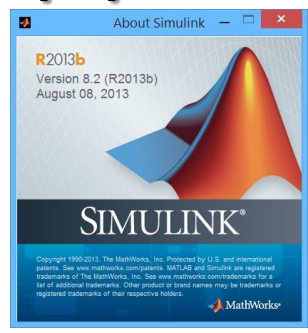
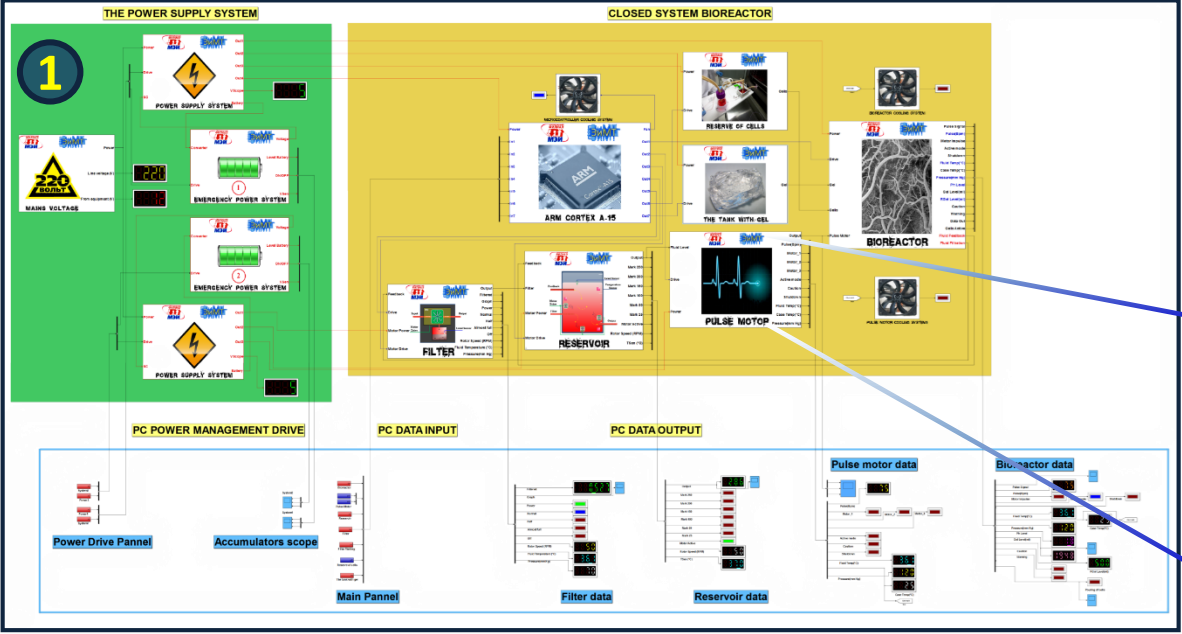


2
Интерфейсы
ввода/вывода

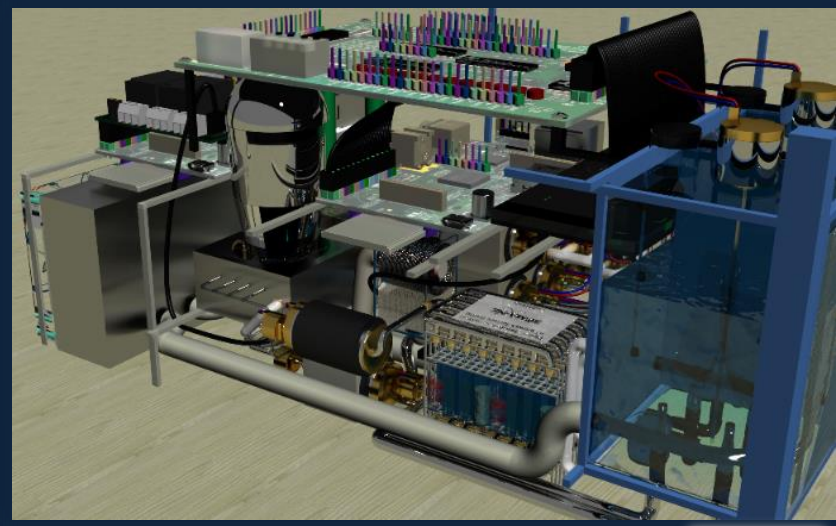
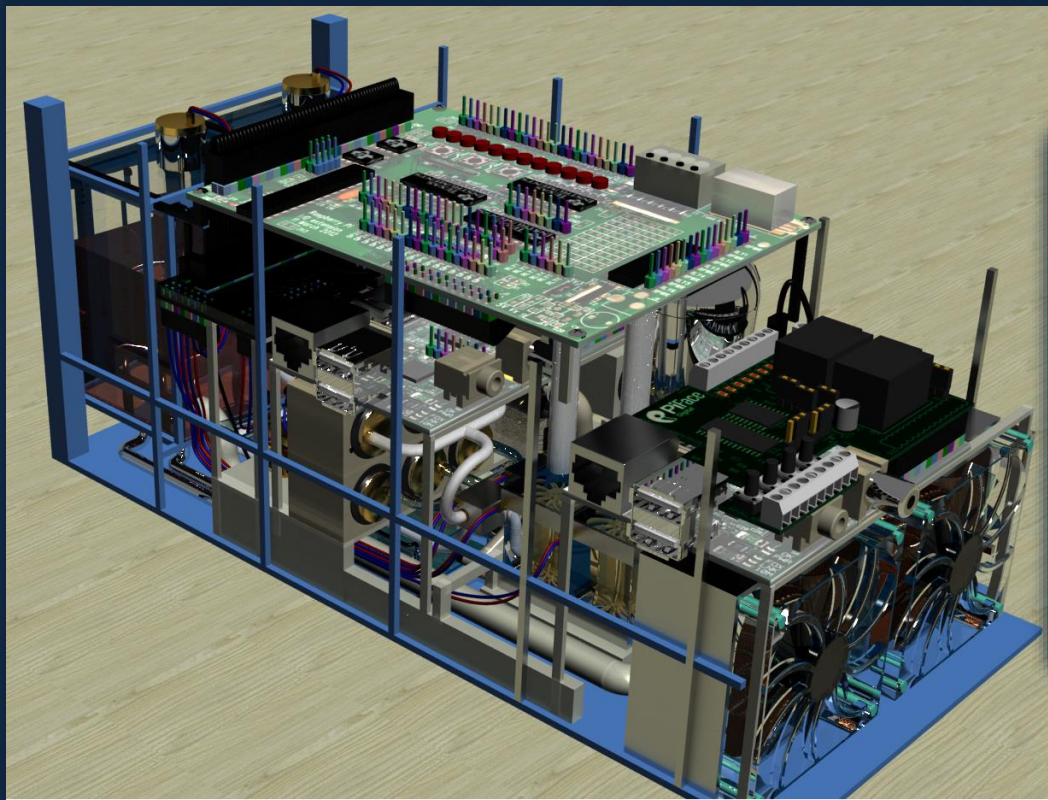
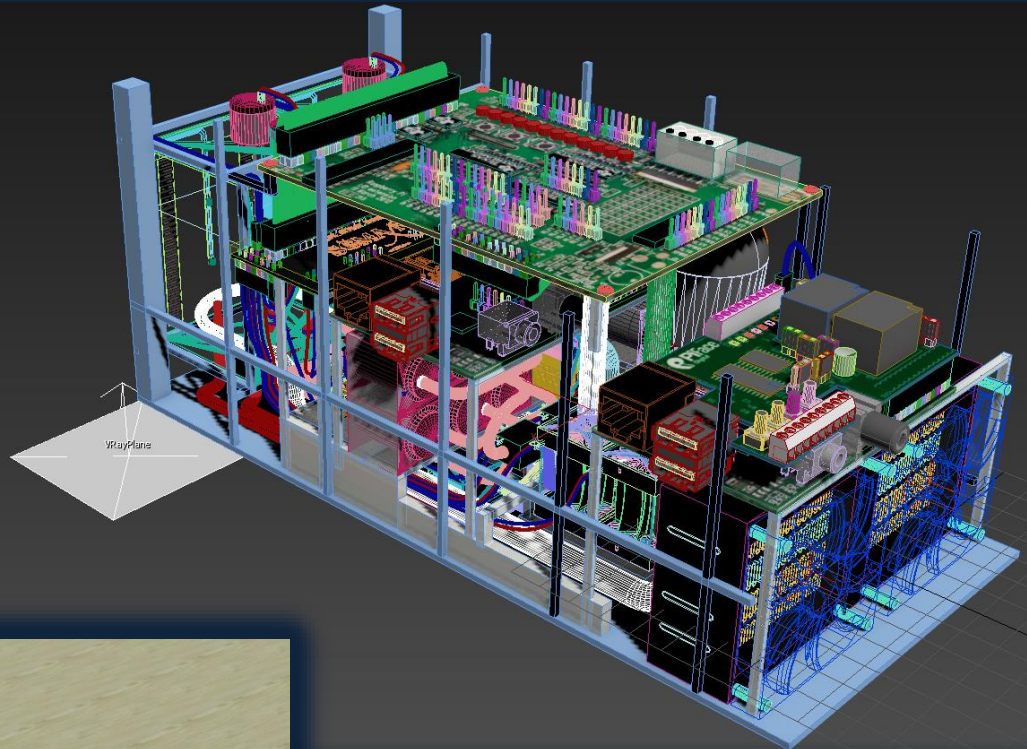
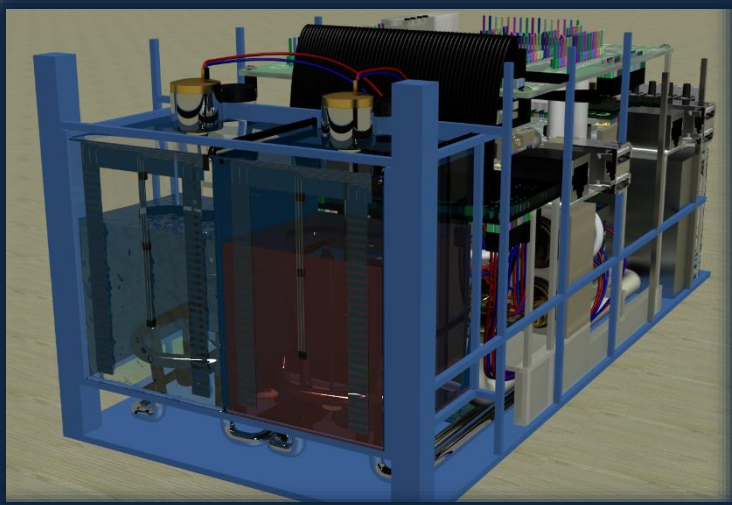
► Разрабатываемое устройство ● автономно, ● транспортируемо, ● содержит батарейное питание, ● имеется возможность извлечения тканевой массы и др.

► Строящиеся эндотелиальные сети – трёхмерные, заполняющие свободное пространство камеры биореактора.

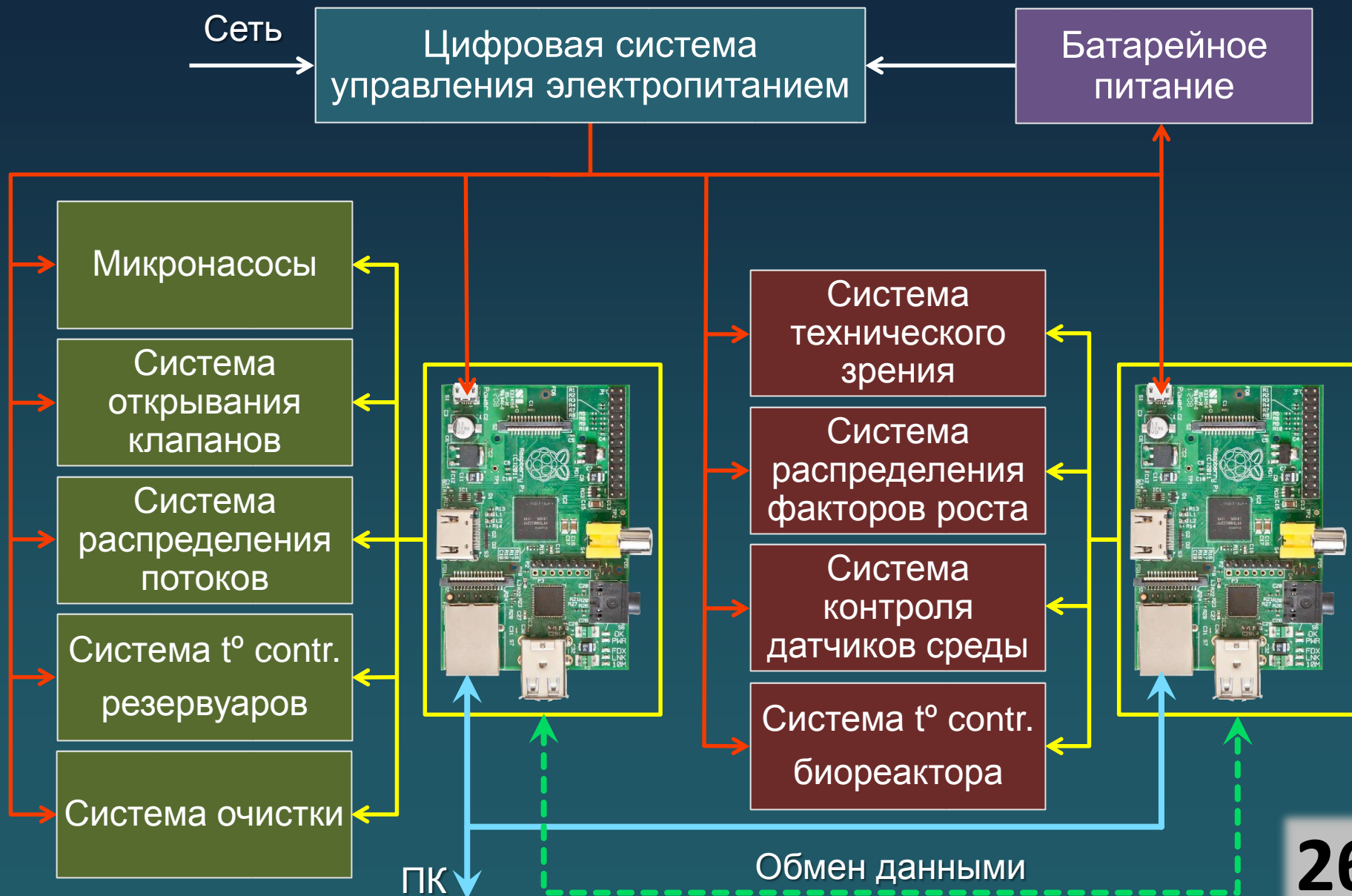
▶ Математическая модель технической платформы



▶ 3D-модель установки



► Математическая модель технической платформы





**Информационная
поддержка**



**Патентная
ценность**



**Более 60
участников
творческого
коллектива**


**РОССИЙСКАЯ
ГАЗЕТА**



РАЗРАБОТКА МИКРОМАШИННЫХ КИБЕРНЕТИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ САМОРАЗВИВАЮЩИХСЯ И ФУНКЦИОНИРУЮЩИХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КАПИЛЛЯРНЫХ СЕТЕЙ, СОПРЯЖЁННЫХ С ОРГАНИЗОВАННЫМИ В ПРОСТРАНСТВЕ IN VITRO МИКРОПОТОКАМИ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ

Филиал «НИУ «МЭИ» в г. Смоленске

Смоленская государственная медицинская академия Минздрава России

Аспирант **Найдёнов Е.В.** Руководители: д.т.н. **Якименко И.В.** д.м.н. **Глотов В.А.**

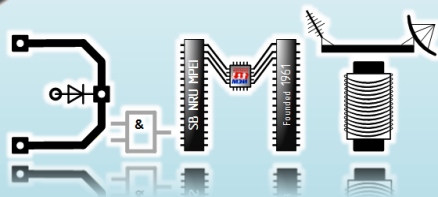
Научно-инженерное продолжение проектов



№94-04-13544



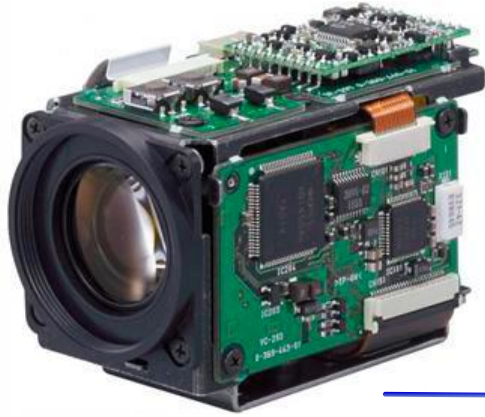
№96-04-50991



Санкт-Петербург 2014



МОДЕРНИЗИРОВАННЫЙ ЛАБОРАТОРНЫЙ МИКРОСКОП МББ-1А NZL-M1



*Специализированная
система технического
зрения*

