(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391554 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.06

(22) Дата подачи заявки
2021.12.22

(51) Int. Cl. ***A01N 1/02*** (2006.01)
C12M 3/00 (2006.01)
C12M 1/12 (2006.01)

(54) СИСТЕМА ДЛЯ ХРАНЕНИЯ ИЛИ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ОРГАНА ИЛИ МОДЕЛИ ТКАНИ И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ

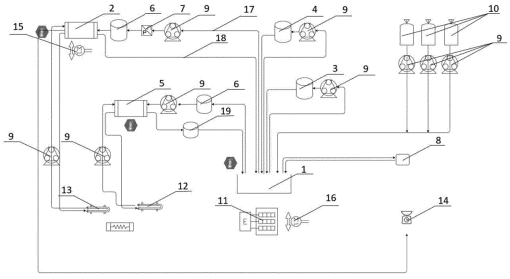
(31) **20461600.7**
(32) **2020.12.22**
(33) **EP**
(86) **PCT/IB2021/062190**
(87) **WO 2022/137164 2022.06.30**

(71) Заявитель:
ПОЛБИОНИКА СП. З О.О. (PL)

(72) Изобретатель:
Вшола Михал, Клак Марта, Берман Анджей, Добжанский Томаш, Замора Игорь, Кубинкевич Давид, Щигельский Матеуш (PL)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к системе для хранения или культивирования органа или модели ткани и ее применению. Система предназначена для проверки правильности функционирования извлеченных органа или модели ткани и позволяет проводить его или ее лечение. Система может быть применена для культивирования органов или моделей тканей, извлеченных у доноров и/или полученных с использованием других методов, таких как применение технологии 3D- и/или 4D-биопечати или электропрядения, и содержит камеру (2) для органа или модели ткани, оборудованную средствами для измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды в камере; емкость (1) для перфузионной текучей среды, оборудованную средствами для измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды в ней; средства (4) для измерения концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде и для дозирования глюкозы в перфузионную текучую среду; средства (3) для измерения pH перфузионной текучей среды и для дозирования вещества для регулирования pH перфузионной текучей среды; средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды; средства для измерения параметров потока перфузионной текучей среды и управления ими.



202391554 A1

202391554 A1

Система для хранения или культивирования органа или модели ткани и ее применения

Изобретение относится к системе для хранения или культивирования органа или модели ткани, имеющей протоковую или сосудистую систему, и ее применению. Система предназначена, в том числе без ограничения, для проверки функционирования извлеченного органа или модели ткани и позволяет проводить их лечение. Система может быть применена для культивирования органов или моделей тканей, извлеченных у доноров и/или полученных с использованием других методов, таких как применение технологии 3D- и/или 4D-биопечати или электропрядения. Система может быть применена для проточной культуры органов, которые не могут быть извлечены или подвергнуты лечению у пациента иным способом. Термин «протоковая система органа» относится к искусственно полученным органам и обозначает систему с образованными каналами. Термин «сосудистая система органа» обозначает систему сосудов с эндотелиальными клетками, либо извлеченную у доноров, либо полученную искусственно. Термин «хранение» относится к поддержанию органа или модели ткани при низкой температуре и пониженном метаболизме или перед колонизацией клетками. Термин «культивирование» относится к поддержанию органа или модели ткани, колонизированной клетками, в нормотермической среде, соответствующей условиям *in vivo*. Термин «модель ткани» относится к трехмерной структуре, содержащей живые клетки, суспендированные в биоматериале, которая может дополнительно содержать сосудистую систему.

В патенте № US9756851B2 раскрыты композиция, способ и устройство для поддержания жизнеспособности извлеченного органа перед имплантацией. Устройство для перфузии органа содержит камеру для хранения органа. Перфузионный контур снабжен первой

линией для подачи оксигенированной текучей среды в орган и второй линией для выпуска использованной текучей среды из органа. Перфузионное устройство также содержит устройство, функционально связанное с перфузионным контуром для поддержания органа при нормотермической в целом температуре. Кроме того, устройство содержит средства для управления давлением перфузионной текучей среды, средства оксигенации для оксигенирования по меньшей мере части указанной текучей среды, средства фильтрации и средства управления потоком для управления потоком по меньшей мере части указанной текучей среды.

В патентном документе WO1996029865A1 описано устройство для перфузии органа, выполненное с возможностью перфузии органов при температурах, близких к нормальной, с использованием крови или других веществ, переносящих кислород. Устройство позволяет оценивать жизнеспособность органов с использованием измерений физиологической эффективности в режиме реального времени. Для придания определенных характеристик физиологическим условиям перфузии в вариантах реализации используется управляемый компьютером кровяной насос. Устройство содержит части, которые позволяют пополнять потери циркулирующего объема и вливать питательные веществ, лекарственные препараты и компоненты перфузионной текучей среды для способствования поддержанию или регенерации органов. Устройство также может регулировать давление, pH и температуру, автоматически измерять скорость выделения мочи, желчи, секреций протока поджелудочной железы или других физиологических экссудатов, и определять скорость потока крови или перфузата, сопротивление сосудов и отек органов.

В US2017339945A1 раскрыто устройство для перфузии нескольких органов, выбираемых из группы, содержащей сердце, печень, почки и легкие, которое содержит базовое устройство,

которое может быть подключено с возможностью отсоединения к перфузионному модулю для перфузии органов. Базовое устройство снабжено трубками, чтобы соединять источник перфузата с органом для циркуляции перфузата через орган, первым и вторым насосами, соединенными с трубками для приведения в циркуляцию перфузата в трубках, и контроллером, выполненным с возможностью соединения с первым и вторым насосами и управления ими для управления циркуляцией перфузата через орган. Контроллер может управлять первым и вторым насосами в целях перфузии органа в зависимости от параметров перфузии, выбранных на основе типа органа.

В документе EP1879997A2 раскрыто переносное устройство для перфузии органов с камерой для органов для поддержания органа погруженным в перфузионную текучую среду. Насос обеспечивает циркуляцию перфузионной текучей среды в контуре, содержащем насос, теплообменник для охлаждения перфузионной текучей среды, оксигенатор для оксигенации перфузионной текучей среды и устройство для обеспечения постоянной подачи текучей среды в сосудистую систему органа. Обходной канал обеспечивает соединение для текучей среды, позволяющее избытку текучей среды обходить орган. Устройство также содержит источник кислорода, датчики, источник питания и блок управления для приема информации с датчиков и выдачи управляющих команд средствам управления.

Ведется поиск решений, которые обеспечили бы эффективное управление поддержанием нормотермических условий, регулированием текучих сред или контролем pH для эффективного, более автоматизированного и точного восстановления или культивирования органов и моделей тканей. Целью изобретения является создание подходящих условий для культивирования и хранения органов, таких как печень, почка, легкое, сердце, тонкий кишечник, толстый кишечник, щитовидная железа, кожа, головной

мозг, извлеченных у больных доноров или полученных с использованием других методов, например, с помощью технологии 3D- и/или 4D-биопечати, таких как модели тканей, напечатанные сосудистой системой. Термин «бионические органы» относится как к моделям тканей, напечатанным по технологии 3D и/или 4D непосредственно с клетками, так и к каркасам в чистом виде (сосудистым системам и моделям тканей), которые только впоследствии колонизируются соответствующими клетками. Термин «3D-биопечать» относится к формированию трехмерных структур, содержащих жизнеспособные клетки, с использованием технологий аддитивного изготовления (послойного нанесения материала). При 4D-биопечати четвертым измерением является время, и метод дает полосы материалов, которые образуются для последующего преобразования в ранее определенный объект (форму).

В соответствии с первым аспектом настоящего изобретения предложена система для хранения или культивирования органа или модели ткани, предпочтительно извлеченных у донора, предпочтительно выбранных из поджелудочной железы, печени, почки, легкого, сердца, тонкого кишечника, толстого кишечника, щитовидной железы, кожи, головного мозга, или полученного с использованием других методов, предпочтительно с использованием технологий 3D-биопечати и/или 4D-биопечати и/или электропрядения, предпочтительно в виде органов и/или моделей тканей, напечатанных с протоковыми или сосудистыми системами, содержащая:

- камеру для органа или модели ткани, оборудованную средствами для измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды, помещенной в камере во время работы системы, причем указанные средства измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды предпочтительно содержат водяную рубашку;

- емкость для перфузионной текучей среды, оборудованную средствами для измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды в емкости во время работы системы, предпочтительно содержащую нагревательно-охладительную пластину, причем емкость для перфузионной текучей среды соединена с камерой для органов посредством по меньшей мере одной первой линии, по которой перфузионная текучая среда может протекать из емкости для перфузионной текучей среды в камеру для органов во время работы, и по меньшей мере одной второй линии, по которой перфузионная текучая среда может протекать из камеры для органов в емкость для перфузионной текучей среды во время работы;

- средства для измерения концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде и для дозирования глюкозы в перфузионную текучую среду;

- средства для измерения pH перфузионной текучей среды и для дозирования вещества для регулирования pH перфузионной текучей среды;

- средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды;

- средства для измерения параметров потока перфузионной текучей среды и управления ими, включая давление перфузионной текучей среды и/или выход перфузионной текучей среды, выраженный как единица объема на единицу времени;

- при необходимости, средства для измерения одного или более параметров и управления ими, при этом параметры выбраны из: концентрации лактата в перфузионной текучей среде, концентрации

ионов натрия в перфузионной текучей среде, концентрации ионов хлора в перфузионной текучей среде, концентрации ионов калия в перфузионной текучей среде, уровня оксигенации перфузионной текучей среды, причем во время работы системы система выполнена с возможностью циркуляции указанной текучей среды между камерой для органов и емкостью для перфузионной текучей среды.

Выход потока перфузионной текучей среды обозначает скорость потока перфузионной текучей среды, выраженную в единице объема на единицу времени. Термин «камера для органов» обозначает камеру, подходящую для хранения или культивирования органа или модели ткани.

Предпочтительно система для хранения или культивирования органа или модели ткани содержит средства управления системой, выполненные и запрограммированные с возможностью получения значений измерения по меньшей мере для одного параметра, выбранного из: температуры перфузионной текучей среды в камере для органов; температуры перфузионной текучей среды в емкости для перфузионной текучей среды; концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде, pH перфузионной текучей среды, параметров потока перфузионной текучей среды, включая давление перфузионной текучей среды и/или выход перфузионной текучей среды, выраженный как единица объема на единицу времени, концентрацию лактатов в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов натрия в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов хлора в перфузионной текучей среде и концентрацию ионов калия в перфузионной текучей среде, оксигенацию, причем средства управления системой также выполнены и запрограммированы с возможностью автоматической и/или ручной регулировки на основе заданных критериев по меньшей мере одного параметра, выбранного из: температуры перфузионной текучей среды в камере для органов;

температуры перфузионной текучей среды в емкости для перфузионной текучей среды; концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде, pH перфузионной текучей среды, параметров потока перфузионной текучей среды, включая давление перфузионной текучей среды и/или выход перфузионной текучей среды, концентрацию лактата в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов натрия в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов хлора в перфузионной текучей среде и концентрацию ионов калия в перфузионной текучей среде, оксигенацию.

Предпочтительно система для хранения или культивирования органа или модели ткани также содержит средства для измерения оксигенации перфузионной текучей среды и управления этой оксигенацией и/или средства для удаления воздуха из перфузионной текучей среды, причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью получения значений измерения оксигенации перфузионной текучей среды и автоматической и/или ручной регулировки оксигенации перфузионной текучей среды на основе заданных критериев.

Предпочтительно система для хранения или культивирования органа или модели ткани также содержит средства для измерения потери и восполнения перфузионной текучей среды предпочтительно на основе показания веса перфузионной текучей среды, удаленной из системы, причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью автоматического и/или ручного пополнения перфузионной текучей среды на основе заданных критериев.

Предпочтительно средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды предусмотрены в виде качающего механизма для качания емкости для перфузионной текучей среды, при

этом средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью автоматической и/или ручной регулировки качания емкости для перфузионной текучей среды.

Предпочтительно оксигенация перфузионной текучей среды выполняется оксигенатором, который по периферии соединен с емкостью для перфузионной текучей среды с образованием контура оксигенатора, а средства для перемешивания перфузионной текучей среды предусмотрены в виде имеющей цилиндрическую конструкцию емкости для перфузионной текучей среды, в которой во время работы системы перфузионная текучая среда перешивается за счет размещения впускного и выпускного отверстий контура оксигенатора на противоположных сторонах емкости для перфузионной текущей среды тангенциально цилиндрическим стенкам емкости для перфузионной текучей среды.

Предпочтительно система содержит средства для взятия проб перфузионной текучей среды.

Предпочтительно камера для органов содержит поворотный механизм, который позволяет камере для органов вращаться во время работы системы, причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью автоматической и/или ручной регулировки вращения камеры для органов. Предпочтительно средства управления системой выполнены и запрограммированы с возможностью поворота камеры для органов на 180° каждые 30 минут в течение по меньшей мере двух часов или по меньшей мере четыре раза на 90° каждые 15–60 минут в течение по меньшей мере двух часов.

Предпочтительно камера для органов, и/или емкость для перфузионной текучей среды и/или средства для измерения

оксигенации перфузионной текучей среды и управления этой оксигенацией имеют средства для регулирования температуры в диапазоне от 0 до 37 °C.

Предпочтительно система также содержит дополнительные средства для дозирования лекарственных препаратов, и/или питательных веществ и/или компонентов перфузионной текучей среды, причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью автоматического и/или ручного дозирования лекарственных препаратов, и/или питательных веществ и/или компонентов перфузионной текучей среды на основе заданных критериев.

Предпочтительно воздух удаляется из перфузионной текучей среды посредством устройства для удаления воздушных пузырьков, установленного на первой линии между емкостью для перфузионной текучей среды и камерой для органов, а перемещение перфузионной текучей среды между емкостью для перфузионной текучей среды и камерой для органов и наоборот во время работы системы выполняется посредством по меньшей мере одного насоса, предпочтительно перистальтического насоса.

В соответствии со вторым аспектом предложено применение системы согласно изобретению для хранения и/или культивирования органа или модели ткани, извлеченных у донора или полученных другими методами, предпочтительно с помощью 3D-биопечати и/или 4D-биопечати и/или электропрядения.

Предпочтительно систему согласно изобретению применяют для культивирования полученного с помощью 3D-биопечати органа, при этом поворотный механизм предпочтительно используют на стадии колонизации сосудистой системы эндотелиальными клетками.

Предпочтительно во время хранения и/или культивирования оценивают состояние или развитие заболевания органа или модели ткани.

Предпочтительно во время хранения и/или культивирования анализируют влияние биологически активных веществ на состояние или развитие заболевания органа или модели ткани.

Предпочтительно во время хранения и/или культивирования оценивают эффективность фармакологической и/или генной терапии на состояние органа или модели ткани.

Во время культивирования важно поддерживать орган или модель ткани в нормотермических условиях, поскольку это обеспечивает для органа или модели ткани оптимальные метаболические условия, соответствующие условиям *in vivo*, что позволяет оценивать состояние органа.

Перфузионная текучая среда для культивирования извлеченных органов содержит, без ограничения, концентрат эритроцитов, которые имеют тенденцию к осаждению. Использование бесконтактных средств для перемешивания перфузионной текучей среды, предпочтительно в виде механизма, который качает емкость для перфузионной текучей среды, или конфигурации, которая позволяет вызывать вихревое движение в емкости, обеспечивает равномерное распределение эритроцитов в перфузионной текучей среде. Кроме того, это позволяет поддерживать систему стерильной и смягчает механическое повреждение эритроцитов, происходящее при использовании смесителей других типов. Перемешивание перфузионной текучей среды помогает равномерно нагревать перфузионную текучую среду и постоянно смешивать компоненты текучей среды.

Поворотный механизм для поворота камеры для органов используют, без ограничения, при культивировании органа, полученного с помощью технологии 3D-биопечати, и применяют на стадии колонизации полученной методом биопечати сосудистой системы с эндотелиальными клетками. Предпочтительно поворотный механизм поворачивает камеру для органов на 180° каждые 30 минут в течение по меньшей мере двух часов или по меньшей мере четыре раза на 90° каждые 15–60 минут в течение по меньшей мере двух часов. Поворотный механизм способствует колонизации всей сосудистой системы. Поворот выполняют так, что клетки имеют шанс упасть под действием силы тяжести на стенки каналов и «прилипнуть» к ним. Поворот может выполняться на меньший угол, например, 10 раз на 36° в течение по меньшей мере двух часов, или даже непрерывно, например, со скоростью 1 оборот в час в течение по меньшей мере двух часов. Использование поворотного механизма обеспечивает равномерное распределение колонизированных клеток по всей поверхности канала.

Система согласно изобретению может быть применена для культивирования и/или хранения, и/или лечения (включая регенерацию) следующего:

- органов, извлеченных непосредственно у больных доноров;
- органов, извлеченных у живых доноров (например, семейная или перекрестная трансплантация);
- органов, напечатанных с помощью технологии 3D-биопечати (и 4D-биопечати) (органов с протоковой системой, включая сосудистую систему);
- моделей тканей с протоковой системой (включая сосудистую систему), напечатанных с помощью технологии 3D-биопечати (и 4D-биопечати);

- органов и моделей тканей, полученных с помощью технологии электропрядения (органов с протоковой системой, включая сосудистую систему);

- органов и моделей тканей, полученных путем сочетания двух способов (биопечати и электропрядения);

- органов, извлеченных у племенных, лабораторных и трансгенных животных;

- органов, подвергнутых генетической манипуляции;

- органов, полученных во внесистемных (лабораторных) условиях с использование ткани и методов генетической инженерии.

Органы и модели тканей, культивированные в системе согласно изобретению, могут быть использованы в медицине и для фундаментальных научных исследований, а также опытно-конструкторской работы. Кроме того, система согласно изобретению может быть применена для культивирования моделей ткани с протоковой системой (включая сосудистую систему), полученных посредством технологии 3D/4D-биопечати или других методов, которые позволяют получать модели с протоковой системой (включая электропрядение, которое заключается в получении нановолокон из расплавленных полимеров или их растворов с использованием электрического поля), такие как модели тканей с образованными очагами злокачественных опухолей, индуцированными болезнетворными образованиями, модели тканей, пригодные для исследований генной терапии, используемых как в научно-исследовательской, так и в персонифицированной медицине.

Система может представлять собой устройство, используемое для хранения и лечения органов перед трансплантацией, для тестирования воздействий биологических активных веществ, т. е. токсичности и эффективности, и для оценки тяжести конкретных

стадий заболевания, а также для оценки эффективности лекарственных и генных терапий.

Преимуществом является то, что система имеет функцию точного дозирования лекарственных препаратов, активных веществ и отбора образцов для биологических и химических анализов. Это делает ее многофункциональным устройством, которое помимо хранения/культивирования и лечения органов позволяет проводить перспективное исследование, подготовку органов для трансплантации и оценку их функционального состояния. Таким образом, это будет способствовать улучшению эффективности процедур трансплантации и позволит проводить перспективное исследование (как фундаментальное научное исследование, так и доклиническую фазу).

Изобретение иллюстрируется в вариантах реализации на чертежах, где:

на Фиг. 1 показана общая схема системы, которая позволяет культивировать как извлеченные у доноров органы, так и органы или модели тканей, полученные с использованием других методов;

на Фиг. 2 показано изменение параметров перфузии a) давления [мм рт. ст.], b) потока [мл/мин], c) потери перфузионной текучей среды [г] и d) концентрации глюкозы [мг/мл] во время 2-дневного культивирования свиной почки в системе, приведенной в примере 1;

на Фиг. 3 показано изменение параметров перфузионной текущей сред a) pH, b) концентрации ионов Na^+ [ммоль/л], c) концентрации глюкозы [мг/дл], d) pCO_2 [кПа], e) концентрации ионов K^+ [ммоль/л], f) сатурации (оксигенации) [%], g) pO_2 [кПа], h) концентрации ионов Cl^- [ммоль/л] и i) концентрации лактата [ммоль/л] во время культивирования свиной почки в примере 1;

на Фиг. 4 показана система, применяемая для культивирования свиной почки в примере 1;

на Фиг. 5 показана блок схема электронных средств управления системой;

на Фиг. 6 показаны геометрические свойства бионического органа поджелудочной железы из примера 2;

на Фиг. 7 показан мониторинг a) температуры нагревательно-охладительной пластины (нижняя линия) и температуры камеры для органов (верхняя линия) в °C, b) артериального давления в интервале RR [мм рт. ст.], c) потока [мл/мин];

на Фиг. 8 показано изображение бионической поджелудочной железы с использованием метода резонанса;

на Фиг. 9 показано изменение параметров перфузионной текучей среды a) pH, b) концентрации глюкозы [ммоль/д], c) концентрации лактата [моль/л], d) pO_2 [кПа], e) концентрации ионов Na^+ [ммоль/л], f) концентрации ионов K^+ [ммоль/л] во время 30-часового культивирования бионической поджелудочной железы в примере 2;

на Фиг. 10 показана разница в оксигенации перфузионной текучей среды через 30 ч: проба A, взятая после покидания камеры, в которой был помещен бионический орган, представляет деоксигенированную текучую среду; проба B, взятая до достижения камеры, представляет собой оксигенированную текучую среду;

на Фиг. 11 показана разница в концентрации инсулина после стимуляции растворами глюкозы различной концентрации, где серая линия отмечает контроль — панкреатические островки, подвергнутые стимуляции глюкозой на островках, а черная линия отмечает панкреатические островки, напечатанные в бионической поджелудочной железе, поддерживаемые в системе согласно изобретению;

на Фиг. 12 показана система, применяемая в примере 2 для культивирования бионической поджелудочной железы, полученной в процессе 3D-биопечати;

на Фиг. 13 показано поперечное сечение емкости для перфузионной текучей среды согласно примеру 3.

Пример 1 — культивирование свиной почки

При оптимизации функций системы согласно изобретению в качестве модели использовали свиную почку. Использование этого органа было продиктовано многими прагматическими причинами:

- легкодоступность и возможность извлечения при сведении к минимум времени тепловой ишемии;
- васкуляризация для простоты соединения;
- высокий метаболизм органа, что позволяет использовать потенциал системы в полной мере;
- возможность контроля функции органа на основе мочеотделения.

Свиные почки извлекали путем прерывания технологического цикла производства мяса. После оглушения животного током его обескровливали, и сразу по завершении процесса животное транспортировали в операционную, где почки извлекали (время тепловой ишемии <10 мин). Извлечение завершали с началом промывания артерий ледяным раствором UW (раствором университета Висконсина). Во время обескровливания животного его кровь консервировали стерильным образом (гепаринизация).

Состав перфузионной текучей среды и условия культивации органа в системе согласно изобретению:

Основным компонентом перфузионной текучей среды, использованной во время культивации в нормотермических условиях, была текучая среда с низким содержанием калия для механической перфузии (Belzer MPS® UW Machine Perfusion Solution), обогащенная концентратом эритроцитов в соотношении 7:3, что позволяло получать гематокрит приблизительно 0,15. Кроме того, жидкость MPS дополняли

$CaCl_2$, аминокислотным концентратом (Trimel N9 -1070 EC), витаминами, бикарбонатом натрия (для получения pH от 7,35 до 7,45), гепарином, антибиотиками (PenStrep), инсулином и дексаметазоном. В исследовании сравнивали среднее давление перфузии 50 мм рт. ст. и 75 мм рт. ст. Парциальное давление кислорода в артериальной ветви системы составляло приблизительно 50 мм рт. ст. при потоке через оксигенатор приблизительно 3 л/мин. Почку культивировали в течение 48 часов и затем подвергали гистопатологической оценке. Концентрацию глюкозы поддерживали на уровне 100–150 мг% посредством непрерывного вливания глюкозы на основе концентрации перфузионной текучей среды. Потери в результате диуреза автоматически восполняли раствором Рингера (в соотношении 1:1). Жизнеспособность культивированной почки оценивали на основе мочеотделения, потребления глюкозы и насыщения крови (оксигенации) перед органом и после органа. В случае снижения перфузии из-за повышенного сопротивления сосудов почку обрабатывали вливанием урапидила (Эбрантила) (по мере необходимости). На Фиг. 2 и 3 показаны изменения параметров перфузионной жидкости во время культивирования свиной почки в примере 1.

Система, применяемая для культивирования свиной почки (Фиг. 4), содержала следующее:

- герметичную камеру 2 для органов, оборудованную средствами для регулирования температуры перфузионной текучей среды, помещенной в камере 2, во время работы системы. Камера 2 содержала нагревательно-охладительный контур 13 в виде нагревательной рубашки. Камера 2 была оборудована отверстиями, обеспечивающими возможность подсоединения органа, притока перфузионной текучей среды, оттока перфузионной текучей среды, пузырьковой ловушкой — устройством 6 для удаления воздушных

пузырьков, выполненным с возможностью изменения давления или объема газа, содержащегося в камере 2;

- емкость 1 для перфузионной текучей среды, оборудованную средствами для регулирования температуры перфузионной текучей среды в виде нагревательно-охладительной пластины 11, температуру которой регулировали посредством модулей 27 Пельтье, причем емкость 1 для перфузионной текучей среды соединяли с камерой 2 по меньшей мере одной первой линией 17, по которой во время работы перфузионная текучая среда могла протекать из емкости 1 для перфузионной текучей среды к камере 2 для органов, и по меньшей мере одной второй линией 18, по которой во время работы перфузионная текучая среда могла протекать из камеры 2 для органов к емкости 1 для перфузионной текучей среды;

- средства для измерения оксигенации перфузионной текучей среды и управления этой оксигенацией, содержащие оксигенационное устройство: оксигенатор 5, датчик 19 оксигенации-насыщения и узел из баллона с газовой смесью и редуктора, обеспечивающего надлежащие давление и расход газа через оксигенатор 5. Оксигенатор 5 также содержит датчик 32 температуры оксигенатор 5 и нагревательно-охладительный контур 12 в виде нагревательной рубашки оксигенатора 5. Средства для измерения оксигенации перфузионной текучей среды и управления этой оксигенацией также называются контуром оксигенатора 5.

Температуру перфузионной текучей среды регулировали посредством нагревательно-охладительных контуров 12 и 13 камеры 2 для органов и оксигенатора 5, обеспечивающих поток нагревающей или охлаждающей текучей среды, нагревательно-охладительного контура емкости 1 для перфузионной текучей среды, датчика 30 температуры камеры 2 для органов, датчика 31 температуры емкости 1

для перфузионной текучей среды и датчика 32 температуры оксигенатора 5, системы регулировки и насосов 9, обеспечивающих поток нагревающей или охлаждающей текучей среды, которой предпочтительно была дистиллированная вода, причем нагревающая или охлаждающая текучая среда не вступала в контакт с органом или перфузионной текучей средой, а использовалась только для передачи тепла от нагревательного устройства нагревательной рубашке камеры 2 для органов и нагревательной рубаке оксигенатора 5;

- средства 4 для измерения концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде и для дозирования глюкозы в перфузионную текучую среду, содержащие датчик 25, основанный на ферментном электроде, электронную измерительную систему и насос 9 для дозирования дополняющей глюкозосодержащей текучей среды. Использовали ферментный электрод, который представляет собой одноразовое устройство, специально выполненное с возможностью измерения в протоковой системе, имеющей контакт с перфузионной текучей средой. Данные о концентрации глюкозы отображались на пользовательской панели, и на основании этих показаний глюкозосодержащая дополняющая текучая среда дозировалась с помощью средств управления системой автоматически или, при необходимости, оператором;

- средства 3 для измерения pH перфузионной текучей среды и для дозирования вещества для регулирования pH перфузионной текучей среды, содержащие pH-электрод, электронную измерительную систему и насос для дозирования вещества для регулировки pH;

- средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды, выполненные в виде качающего механизма 16 емкости 1 для перфузионной текучей среды. Качающий механизм 16 вызывал качательное движение емкости 1 для перфузионной текучей среды;

- средства для удаления воздуха из перфузионной текучей среды, содержащие две пузырьковые ловушки перфузионной текучей среды — устройства 6 для удаления воздушных пузырьков. Одну пузырьковую ловушку поместили в контур оксигенатора 5, а другую пузырьковую ловушку (описанную выше) поместили непосредственно перед камерой 2 для органов;

- средства для измерения параметров потока перфузионной текучей среды и управления ими, включая давление перфузионной текучей среды, которая во время работы системы протекает из емкости 1 для перфузионной текучей среды в камеру 2 для органов. Средства для измерения параметров потока перфузионной текучей среды и управления ими включали электромеханический мембранный датчик 7 давления, электронную систему управления и перистальтический насос 9. Измерения давления проводили бесконтактным образом. Перфузионную текучую среду отделяли от датчика 7 гибкой мембраной. Давление перфузии устанавливалось оператором перфузии на пользовательской панели с использованием средств управления системой. Средства управления системой автоматически выбирали расход для достижения установленного давления. Максимальный допустимый расход также предварительно устанавливали на пользовательской панели;

- средства 14 для измерения потери и восполнения перфузионной текучей среды, включающие тензометрический датчик для определения веса, электронную измерительную систему и дозирующий насос 9. Количество добавляемой текучей среды отображалось на операторской панели, и в зависимости от настроек оно могло быть дополнено автоматически или вручную оператором устройства с использованием средств управления системой;

- средства управления системой, выполненные и запрограммированные с возможностью получения значений измерения по меньшей мере для одного параметра, выбранного из: температуры перфузионной текучей среды в камере 2 для органов; температуры перфузионной текучей среды в емкости 1 для перфузионной текучей среды; концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде, pH перфузионной текучей среды, параметров потока перфузионной текучей среды, включая давление перфузионной текучей среды и/или выход перфузионной текучей среды, выраженный как единица объема на единицу времени, концентрацию лактатов в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов натрия в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов хлора в перфузионной текучей среде и концентрацию ионов калия в перфузионной текучей среде, оксигенацию перфузионной текучей среды, и автоматической и/или ручной регулировки на основе заданных критериев по меньшей мере одного параметра, выбранного из: температуры перфузионной текучей среды в камере для органов; температуры перфузионной текучей среды в емкости для перфузионной текучей среды; концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде, pH перфузионной текучей среды, параметров потока перфузионной текучей среды, включая давление перфузионной текучей среды и/или выход перфузионной текучей среды, концентрацию лактата в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов натрия в перфузионной текучей среде, концентрацию ионов хлора в перфузионной текучей среде и концентрацию ионов калия в перфузионной текучей среде, оксигенацию перфузионной текучей среды.

Главный контроллер средств управления системой состоял из двух частей: первой на основе микропроцессора 21, который обеспечивал работу в режиме реального времени путем управления всеми периферийными устройствами устройства. Второй процессор 20

отвечал за графический интерфейс (ГПИ), обеспечивающий визуальный контроль и ввод параметров.

Контроллер 23 термоэлектрического охладителя (ТЕС) был выполнен с возможностью управления модулями 27 Пельтье для поддержания ими температуры перфузионной текучей среды в диапазоне от 0 до 37 градусов С, позволяя работать с органом как в нормотермических, так и в гипотермических условиях. Для управления температурой радиатора таким образом, чтобы разница температур между горячей и холодной сторонами модуля Пельтье не превышала 20 °С, использовали вентиляторы 28.

Контроллер 22 регистрировал следующие измерения температуры: измерение модулей 27 Пельтье, измерение нагревательно-охладительной пластины 11 перфузионной текучей среды, измерение в водяной рубашке камеры 2 для органов, измерение в емкости 1 для перфузионной текучей среды.

Использовали несколько перистальтических насосов 9, первый из которых использовался для основной циркуляции перфузионной текучей среды и управлялся с помощью тензометрического датчика 7 давления для поддержания постоянного давления текучей среды. Еще три насоса 9 использовали для введения лекарственных веществ. Медикаменты можно было вводить с определенной скоростью в мл/мин.

Доступ к панели управления системы согласно изобретению можно было получить с уровня веб-браузера, так что ее можно было открыть с помощью любого устройства, такого как мобильный телефон, планшет или ноутбук, при условии, что оно имело доступ к Интернету.

Панель управления позволяла устанавливать такие параметры, как: температура нагревательно-охладительной пластины 11,

параметры ПИД-контроллера для управления температурой, включение и выключение управления давлением, предварительно устанавливаемое давление перфузионной текучей среды [мм рт. ст.], минимальный и максимальный поток (выход) перфузионной текучей среды, предварительная установка скорости [мл/мин] каждого шагового двигателя 29, включение механизма перемешивания перфузионной текучей среды, установка скорости перемешивания перфузионной текучей среды. Панель управления также позволяла осуществлять мониторинг измеряемых параметров, таких как pH перфузионной текучей среды, концентрация глюкозы в перфузионной текуче среде, температура нагревательно-охладительной пластины 11. На Фиг. 5 приведена блок-схема электронных средств управления системой.

Пример 2 — культивирование органа, полученного с помощью технологии биопечати

Для проведения эксперимента, реализуемого с использованием 3D-биопечати, использовали бионический орган поджелудочной железы. Орган состоял из содержащего панкреатические островки каркаса, выполненного из биочернил для основания, и системы протоков, выполненной из биочернил для сосудов (Фиг. 6). Протоковая система состояла из первичного сосуда, разветвляющегося на три расположенных по спирали вторичных сосуда, сливающихся затем в один выпускной сосуд. Описание геометрических параметров органа:

- внешние размеры модели в целом — 32 × 40 × 17,5 мм;
- длина одного вторичного сосуда — 340 мм;
- общая длина вторичных сосудов — 1020 мм;
- диаметр первичных сосудов — 1,5 мм;
- диаметр вторичных сосудов — 1 мм;
- объем каркаса для панкреатических островков — 20,5 мл;

- объем протоков — приблизительно 0,9 мм.

Процесс культивирования проводили в условиях регулируемой температуры: температура камеры 2 для органов — в диапазоне от 37 до 39 °C; температура нагревательно-охладительной пластины 11 для нагревания жидкостей — в диапазоне от 36,5 до 37 °C. На протяжении всего эксперимента также осуществляли мониторинг потока и уровня давления (Фиг. 7).

Способ соединения бионического органа с камерой 2 для органов и параметры мониторинга (давление, поток, температура) не влияли на структуру и функцию сосудистой системы, напечатанной в бионическом органе. Это было подтверждено с использованием метода резонанса (Фиг. 8).

Во время инкубации бионического органа в камере 2 для органов осуществляли мониторинг в режиме реального времени следующих параметров: оксигенация pH, концентрация глюкозы, концентрация лактата, ионы натрия, ионы калия (Фиг. 9).

Управление параметрами позволяло вести мониторинг состава перфузионной текучей среды и при необходимости улучшать ее качество, что позволяло поддерживать бионический орган в оптимальных условиях культивации/инкубации. Кроме того, перфузионную текучую среду, используемую в системе, дополняли эритроцитами, которые были биологическими носителями кислорода. Во время эксперимента (через 30 ч) были взяты пробы перфузионной текучей среды, демонстрирующие явную разницу в оксигенации перфузионной текучей среды (Фиг. 10). Проба A, взятая после покидания камеры 2, в которой был помещен бионический орган, представляет собой деоксигенрированную текучую среду; проба B,

взятая до достижения камеры 2, представляет собой оксигенированную текучую среду.

Кроме того, для оценки функциональности бионического органа на нем проводили испытания, которые помимо управления основными параметрами, описанными выше, включали также взятие проб в заданные моменты времени для оценки концентрации инсулина после стимуляции растворами глюкозы различной концентрации (Фиг. 11). Результаты, полученные на бионическом органе, не выявили различия между панкреатическими островками, которые были напечатаны в качестве бионического органа, и островками, которые не подвергались процессу 3D-биопечати.

Система, примененная для культивирования бионического органа (Фиг. 12), содержала следующее:

- герметичную подвижную камеру 2 для органов, оборудованную средствами для регулирования температуры перфузионной текучей среды, помещенной в камере 2, во время работы устройства. Камера 2 содержала нагревательно-охладительный контур 13 в виде нагревательной рубашки, поворотный механизм 15 камеры 2 для поворачивания камеры 2 для органов и поворотный привод камеры 2. Камера 2 была оборудована отверстиями, обеспечивающими возможность подсоединения органа, притока перфузионной текучей среды, оттока перфузионной текучей среды и устройством 6 для удаления воздушных пузырьков, выполненным с возможностью изменения давления или объема газа, содержащегося в камере 2;

- емкость 1 для перфузионной текучей среды, оборудованную средствами для регулирования температуры перфузионной текучей среды в виде нагревательно-охладительной пластины 11, температуру которой регулировали посредством модулей 27 Пельтье, причем

емкость 1 для перфузионной текучей среды соединяли с камерой 2 по меньшей мере одной первой линией 17, по которой во время работы перфузионная текучая среда могла протекать из емкости 1 для перфузионной текучей среды к камере 2 для органов, и по меньшей мере одной второй линией 18, по которой во время работы перфузионная текучая среда могла протекать из камеры 2 для органов к емкости 1 для перфузионной текучей среды.

Температуру перфузионной текучей среды регулировали посредством нагревательно-охладительных контуров камеры 2 для органов и емкости 1 для перфузионной текучей среды, датчика 30 температуры камеры 2 для органов, датчика 31 температуры емкости 1 для перфузионной текучей среды, системы управления и насосов 9, обеспечивающих поток нагревающей или охлаждающей текучей среды. Камера 2 для органов имела нагревательный-охладительный контур 13, обеспечивающий поток нагревающей или охлаждающей текучей среды;

- средства 4 для измерения концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде и для дозирования глюкозы в перфузионную текучую среду, содержащие датчик 25, основанный на ферментном электроде, электронную измерительную систему и насос 9 для дозирования глюкозосодержащей текучей среды. Использовали ферментный электрод, который представляет собой одноразовое устройство, специально выполненное с возможностью измерения в протоковой системе, имеющей контакт с перфузионной текучей средой. Данные о концентрации глюкозы отображались на пользовательской панели, и на основании этих показаний дополняющая текучая среда дозировалась с помощью средств управления системой автоматически или, при необходимости, оператором;

- средства 3 для измерения pH перфузионной текучей среды и для дозирования вещества для регулирования pH перфузионной текучей содержащие pH-электрод, электронную измерительную систему и насос 9 для дозирования вещества для регулировки pH;

- средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды, выполненные в виде качающего механизма 16 емкости 1 для перфузионной текучей среды. Качающий механизм 16 вызывал качательное движение емкости 1 для перфузионной текучей среды;

- средства для удаления воздуха из перфузионной текучей среды, содержащие пузырьковую ловушку перфузионной текучей среды — устройство 6 для удаления воздушных пузырьков, находящееся непосредственно перед камерой 2 для органов;

- средства для измерения параметров потока перфузионной текучей среды и управления ими, включая давление перфузионной текучей среды, которая во время работы системы протекает из емкости 1 для перфузионной текучей среды в камеру 2 для органов. Средства для измерения параметров потока перфузионной текучей среды и управления ими включали электромеханический мембранный датчик 7 давления, электронную систему управления и перистальтический насос 9. Измерения давления проводили бесконтактным образом. Перфузионную текучую среду отделяли от датчика 7 гибкой мембраной. Давление перфузии устанавливалось оператором перфузии на пользовательской панели с использованием средств управления системой. Средства управления системой автоматически выбирали расход для достижения установленного давления. Максимальный допустимый расход также предварительно устанавливали на пользовательской панели;

- средства управления системой были точно такими же, как в примере 1. Средства управления системой также позволяли управлять вращением камеры 2 для органов.

Пример 3

Для культивации свиной почки из примера 1 применяли систему, соответствующую системе примера 1, в которой емкость 1 для перфузионной текучей среды не была оборудована качающим механизмом 16 и нагревом с использованием модулей 27 Пельтье. Емкость 1 была цилиндрической формы с отверстиями, находящимися в его нижней части (Фиг. 13). Бесконтактное перемешивание перфузионной текучей среды достигалось путем инициирования вихревого движения в емкости 1 за счет расположения впускного и выпускного отверстий перфузионной текучей среды контура оксигенатора 5 на противоположных сторонах емкости 1 для перфузионной текучей среды тангенциально его цилиндрическим стенкам. Выход потока текучей среды на впуске и выпуске контура оксигенатора 5 был установлен в диапазоне от 0 до 2 л/мин. Нагревание или охлаждение перфузионной текучей среды осуществляли с использованием водяной рубашки 33. Емкость 1 для перфузионной текучей среды получали с помощью технологии 3D-печати.

Список номеров позиций на чертежах:

1 — емкость для перфузионной текучей среды;
2 — камера для органов;
3 — средства для измерения pH;
4 — средства для измерения концентрации глюкозы;
5 — оксигенатор;
6 — устройство для удаления воздушных пузырьков;

7 — датчик давления перфузионной текучей среды;

8 — средства для взятия проб перфузионной текучей среды;

9 — перистальтический насос;

10 — емкость для медикаментов, и/или питательных веществ и/или компонентов перфузионной текучей среды;

11 — нагревательная-охладительная пластина;

12 — нагревательный-охладительный контур оксигенатора;

13 — нагревательный охладительный контур камеры для органов;

14 — средства для измерения потери перфузионной текучей среды;

15 — поворотный механизм для поворачивания камеры для органов;

16 — качающий механизм емкости для перфузионной текучей среды;

17 — первая линия; 18 — вторая линия;

19 — датчик оксигенации/насыщения;

20 — процессор ГПИ;

21 — микропроцессор для работы в режиме реального времени;

22 — контроллер ТЕС;

23 — контроллеры шаговых двигателей;

24 — система измерения температуры;

25 — датчик глюкозы;

26 — датчик уровня жидкости;

27 — модули Пельтье;

28 — вентиляторы;

29 — шаговые двигатели;

30 — датчик температуры камеры для органов;

31 — датчик температуры емкости для перфузионной текучей среды;

32 — датчик температуры оксигенатора;

33 — водяная рубашка емкости для перфузионной текучей среды примера 3.

Формула изобретения

1. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани, предпочтительно извлеченных у донора, предпочтительно выбранных из поджелудочной железы, печени, почки, легкого, сердца, тонкого кишечника, толстого кишечника, щитовидной железы, кожи, головного мозга, или полученных с использованием других методов, предпочтительно с использованием технологий 3D-биопечати и/или 4D-биопечати и/или электропрядения, предпочтительно в виде органов и/или моделей тканей, напечатанных с протоковыми или сосудистыми системами, содержащая:

- камеру (2) для органа или модели ткани, оборудованную средствами для измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды, помещенной в камере (2) во время работы системы, причем указанные средства измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды предпочтительно содержат водяную рубашку;

- емкость (1) для перфузионной текучей среды, оборудованную средствами для измерения и регулирования температуры перфузионной текучей среды в емкости (1) во время работы системы, предпочтительно содержащую нагревательно-охладительную пластину (11), причем емкость (1) для перфузионной текучей среды соединена с камерой (2) для органов посредством по меньшей мере одной первой линии (17), по которой перфузионная текучая среда может протекать из емкости (1) для перфузионной текучей среды в камеру (2) для органов во время работы, и по меньшей мере одной второй линии (18), по которой перфузионная текучая среда может протекать из камеры (2) для органов в емкость (1) для перфузионной текучей среды во время работы;

- средства (4) для измерения концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде и для дозирования глюкозы в перфузионную текучую среду;

- средства (3) для измерения pH перфузионной текучей среды и для дозирования вещества для регулирования pH перфузионной текучей среды;

- средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды;

- средства для измерения параметров потока перфузионной текучей среды и управления ими, включая давление перфузионной текучей среды и/или выход перфузионной текучей среды, выраженный как единица объема на единицу времени;

- при необходимости, средства для измерения одного или более параметров и управления ими, при этом параметры выбраны из: концентрации лактата в перфузионной текучей среде, концентрации ионов натрия в перфузионной текучей среде, концентрации ионов хлора в перфузионной текучей среде, концентрации ионов калия в перфузионной текучей среде, уровня оксигенации перфузионной текучей среды, причем система выполнена с возможностью циркуляции указанной перфузионной текучей среды между камерой (2) для органов и емкостью (1) для перфузионной текучей среды во время работы системы.

2. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по п. 1, которая содержит средства управления системой, выполненные и запрограммированные с возможностью получения значений измерения по меньшей мере для одного параметра, выбранного из: температуры перфузионной текучей среды в камере (2)

для органов; температуры перфузионной текучей среды в емкости (1) для перфузионной текучей среды; концентрации глюкозы в перфузионной текучей среде, pH перфузионной текучей среды, параметров потока перфузионной текучей среды, включая давление перфузионной текучей среды и/или выход перфузионной текучей среды, выраженный как единица объема на единицу времени, концентрации лактатов в перфузионной текучей среде, концентрации ионов натрия в перфузионной текучей среде, концентрации ионов хлора в перфузионной текучей среде, концентрации ионов калия в перфузионной текучей среде, уровня оксигенации перфузионной текучей среды, причем средства управления системой также выполнены и запрограммированы с возможностью автоматической и/или ручной регулировки на основе заданных критериев по меньшей мере одного параметра.

3. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани среды по п. 2, которая также содержит средства для измерения оксигенации перфузионной текучей среды и управления этой оксигенацией и/или средства для удаления воздуха из перфузионной текучей, причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью получения значений измерения оксигенации перфузионной текучей среды и автоматической и/или ручной регулировки оксигенации перфузионной текучей среды на основе заданных критериев.

4. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по п. 1, или 2 или 3, которая также содержит средства (14) для измерения потери и восполнения перфузионной текучей среды, предпочтительно на основе показания веса перфузионной текучей среды, удаленной из системы, причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с

возможностью автоматического и/или ручного пополнения перфузионной текучей среды на основе заданных критериев.

5. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по п. 1, или 2, или 3 или 4, в которой средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды предусмотрены в виде качающего механизма (16) для качания емкости (1) для перфузионной текучей среды, при этом средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью автоматической и/или ручной регулировки качания емкости (1) для перфузионной текучей среды.

6. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по п. 3 или 4, в которой оксигенация перфузионной текучей среды выполняется оксигенатором (5), который по периферии соединен с емкостью (1) для перфузионной текучей среды с образованием контура оксигенатора (5), а средства для бесконтактного перемешивания перфузионной текучей среды предусмотрены в виде имеющей цилиндрическую конструкцию емкости (1) для перфузионной текучей среды, в которой во время работы системы перфузионная текучая среда перешивается за счет размещения впускного и выпускного отверстий контура (5) оксигенатора в емкости (1) для перфузионной текучей среды на противоположных сторонах емкости (1) для перфузионной текущей среды тангенциально цилиндрическим стенкам емкости (1) для перфузионной текучей среды.

7. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по любому из пп. 1–6, содержащая средства (8) для взятия проб перфузионной текучей среды.

8. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по любому из пп. 1–7, в которой камера (2) для органов содержит поворотный механизм (14), позволяющий камере (2) для органов поворачиваться во время работы системы,

при этом средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью автоматической и/или ручной регулировки поворота камеры (2) для органов,

причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью поворота камеры (2) для органов на 180° каждые 30 минут в течение по меньшей мере двух часов или по меньшей мере четыре раза на 90° каждые 15–60 минут в течение по меньшей мере двух часов.

9. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по любому из пп. 1–8, в которой камера (2) для органов, и/или емкость (1) для перфузионной текучей среды и/или средства для измерения оксигенации перфузионной текучей среды и управления этой оксигенацией имеют средства для регулирования температуры в диапазоне от 0 до 37 °C.

10. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по любому из пп. 1–9, которая также содержит дополнительные средства для дозирования лекарственных препаратов, и/или питательных веществ и/или компонентов перфузионной текучей среды,

причем средства управления системой предпочтительно выполнены и запрограммированы с возможностью автоматического и/или ручного дозирования лекарственных препаратов, и/или питательных веществ и/или компонентов перфузионной текучей среды на основе заданных критериев.

11. Система для хранения или культивирования органа или модели ткани по любому из пп. 3–10, в которой воздух удаляется из перфузионной текучей среды посредством устройства (6) для удаления воздушных пузырьков, установленного на первой линии (17) между емкостью (1) для перфузионной текучей среды и камерой (2) для органов, а перемещение перфузионной текучей среды между емкостью (1) для перфузионной текучей среды и камерой (2) для органов и наоборот во время работы системы выполняется посредством по меньшей мере одного насоса (9), предпочтительно перистальтического насоса.

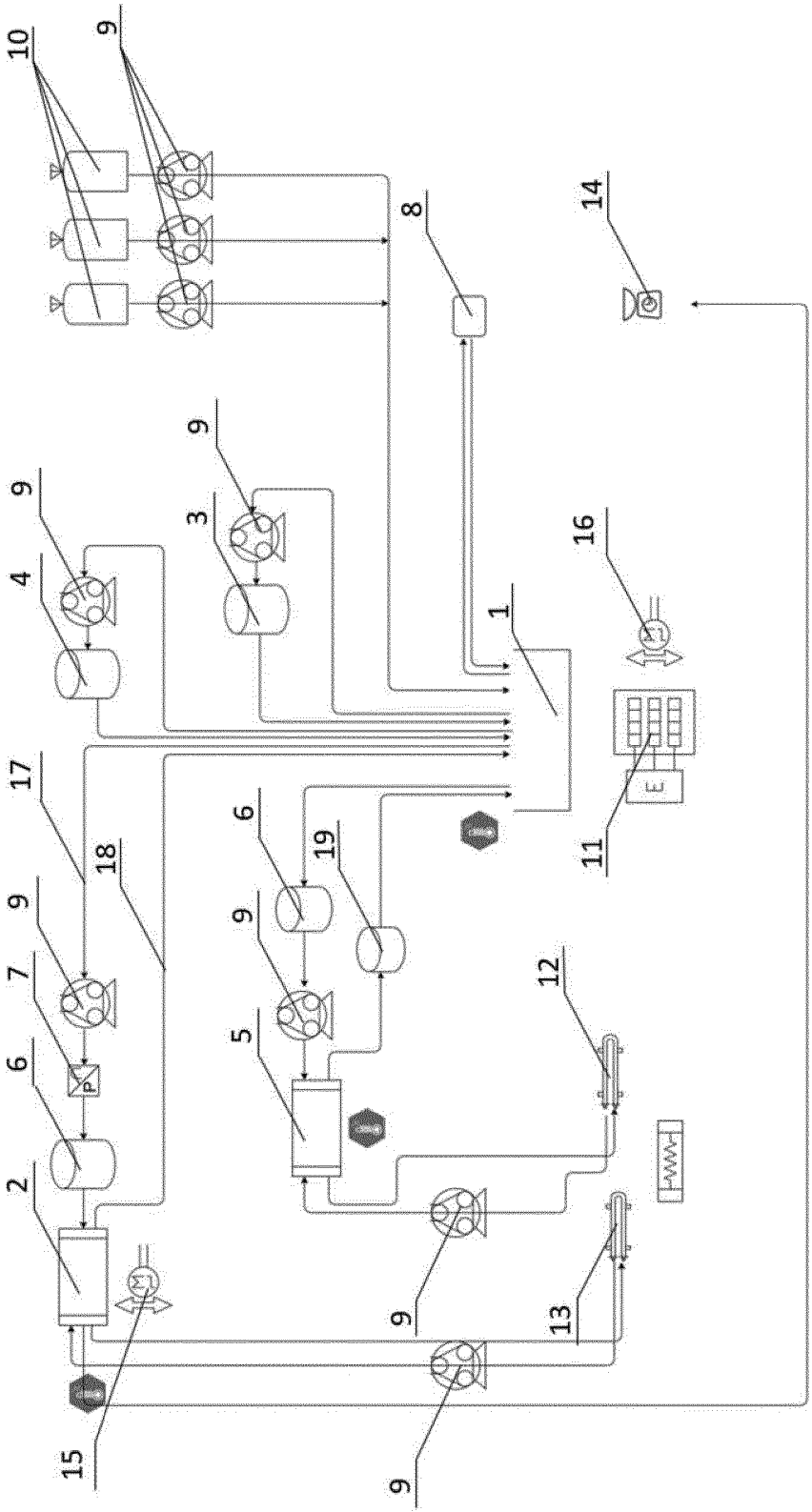
12. Применение системы по любому из пп. 1–11 для хранения и/или культивирования органа или модели ткани, извлеченных у донора, или полученных другими методами, предпочтительно с помощью 3D-биопечати, и/или 4D-биопечати, и/или электропрядения.

13. Применение по п. 12, согласно которому систему по п. 8 применяют для культивирования полученного с помощью 3D-биопечати органа, при этом, предпочтительно, поворотный механизм (14) используют на стадии колонизации сосудистой системы эндотелиальными клетками.

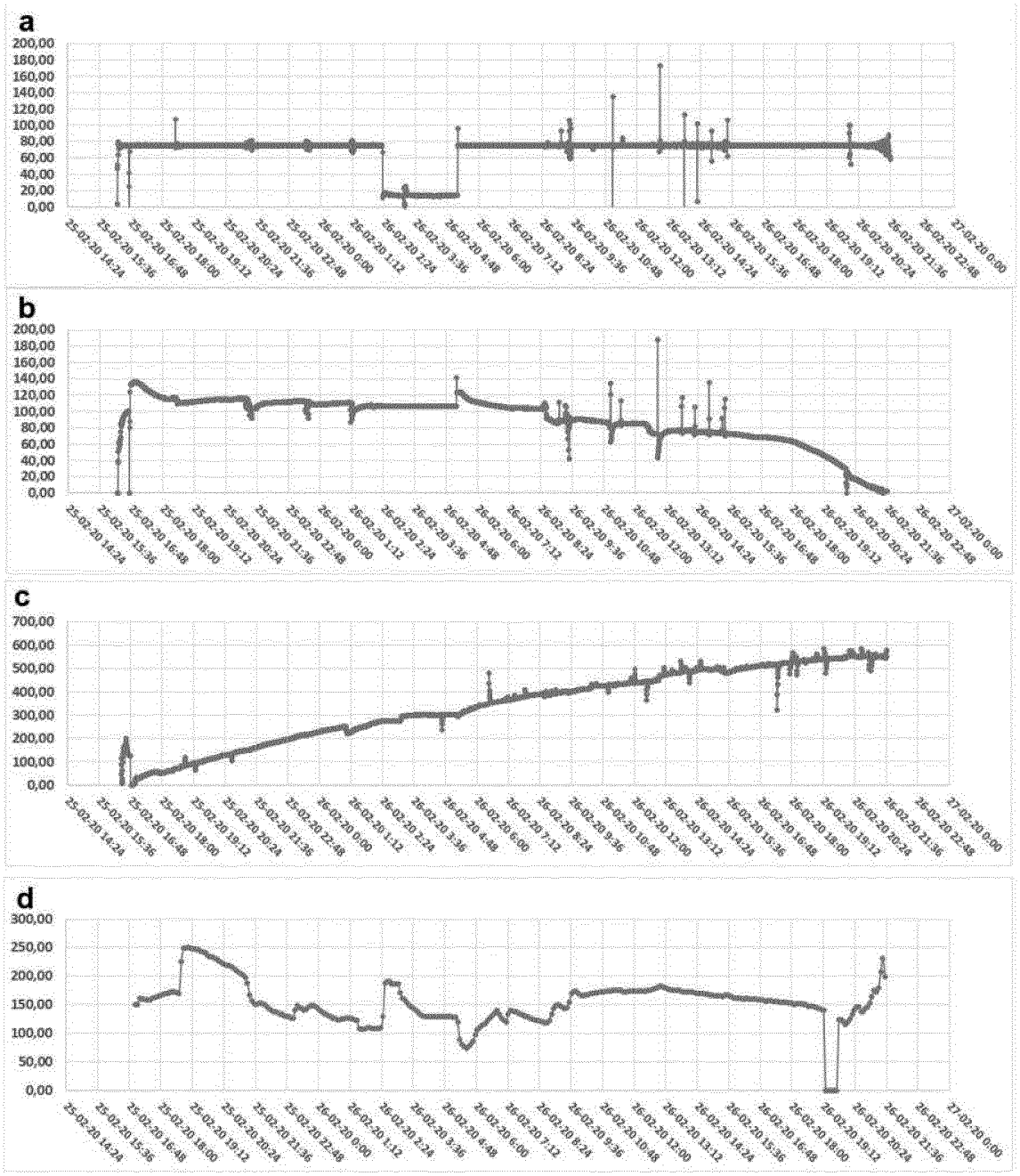
14. Применение по п. 12, согласно которому во время хранения и/или культивирования оценивают состояние или развитие заболевания органа или модели ткани.

15. Применение по п. 14, согласно которому во время хранения и/или культивирования анализируют влияние биологически активных веществ на состояние или развитие заболевания органа или модели ткани.

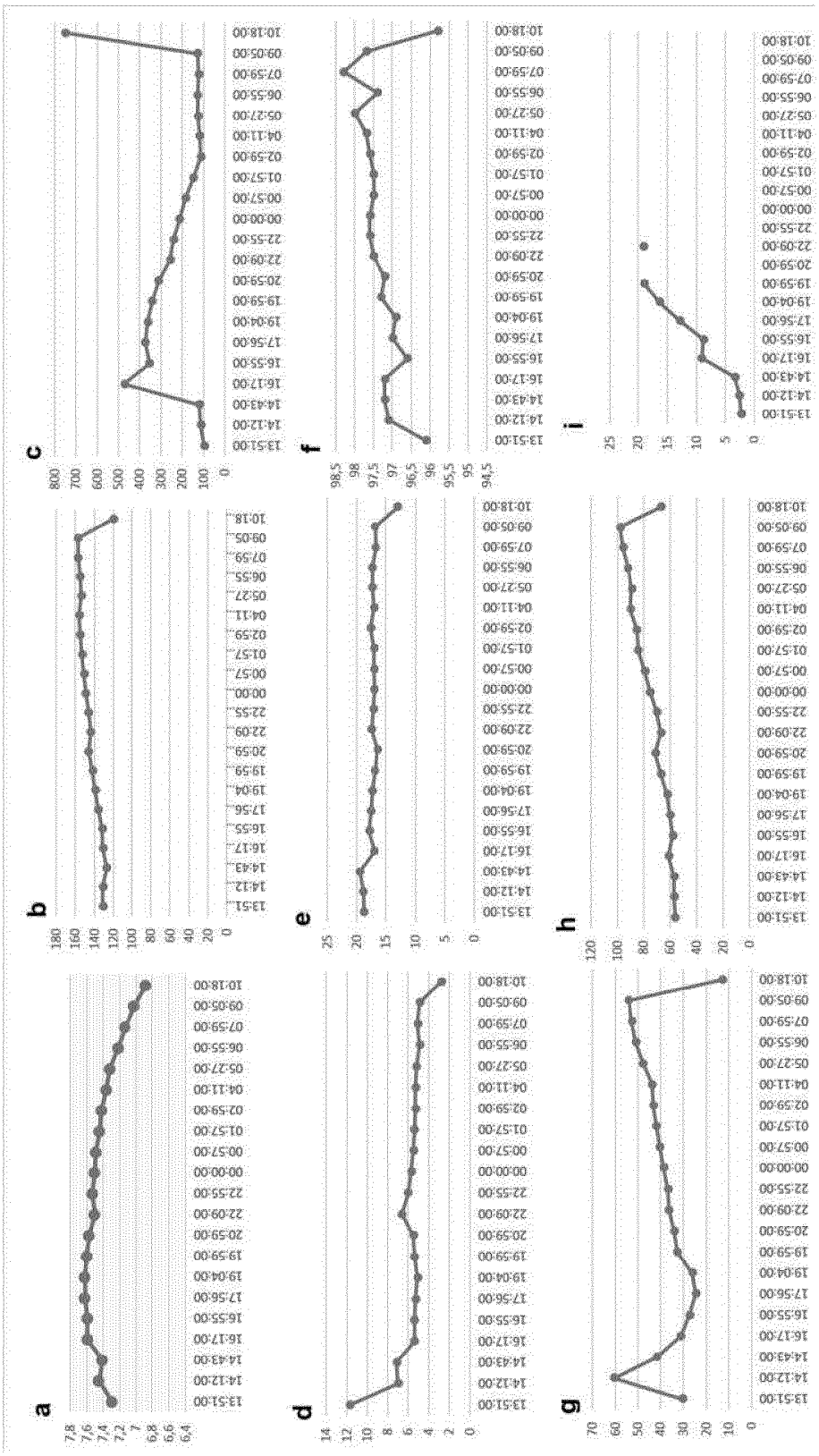
16. Применение по п. 14, согласно которому во время хранения и/или культивирования оценивают эффективность фармакологической и/или генной терапии на состояние органа или модели ткани.



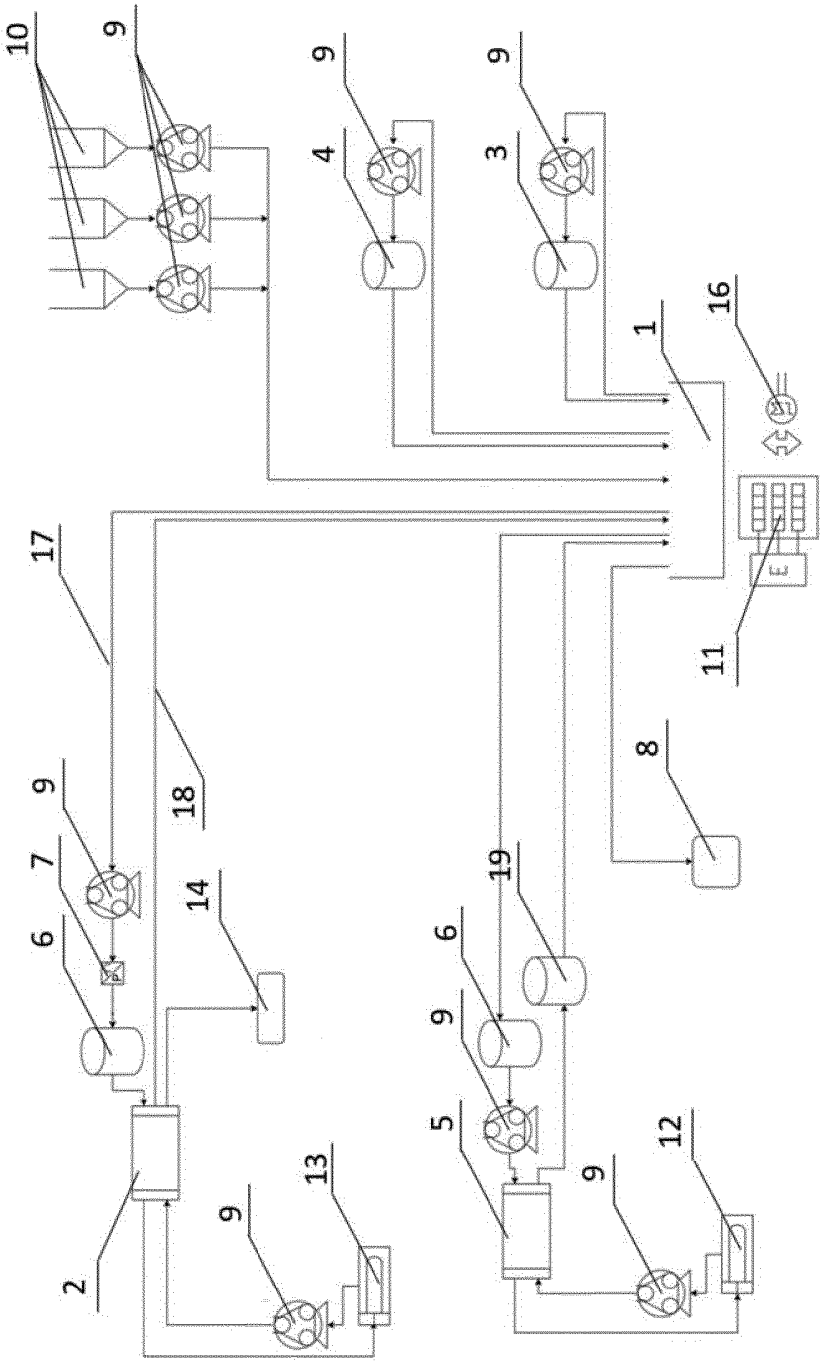
Фиг. 1


a
200,00
180,00
160,00
140,00
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
25-02-20 14:24
25-02-20 15:36
25-02-20 16:48
25-02-20 18:00
25-02-20 19:12
25-02-20 20:24
25-02-20 21:36
25-02-20 22:48
26-02-20 0:00
26-02-20 1:12
26-02-20 2:24
26-02-20 3:36
26-02-20 4:48
26-02-20 6:00
26-02-20 7:12
26-02-20 8:24
26-02-20 9:36
26-02-20 10:48
26-02-20 12:00
26-02-20 13:12
26-02-20 14:24
26-02-20 15:36
26-02-20 16:48
26-02-20 18:00
26-02-20 19:12
26-02-20 20:24
26-02-20 21:36
26-02-20 22:48
27-02-20 0:00
b
200,00
180,00
160,00
140,00
120,00
100,00
80,00
60,00
40,00
20,00
0,00
c
700,00
600,00
500,00
400,00
300,00
200,00
100,00
0,00
d
300,00
250,00
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00

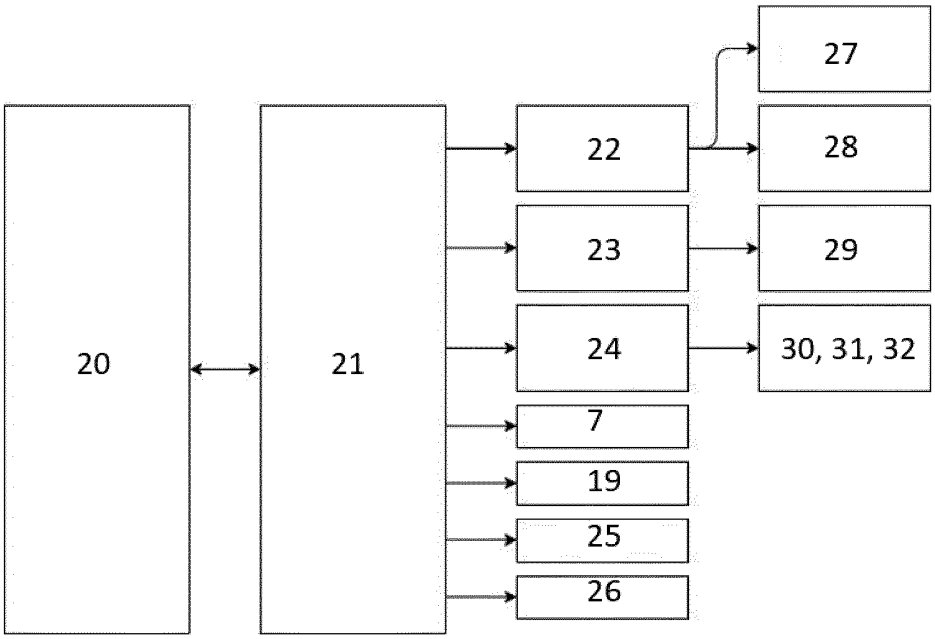
Фиг. 2



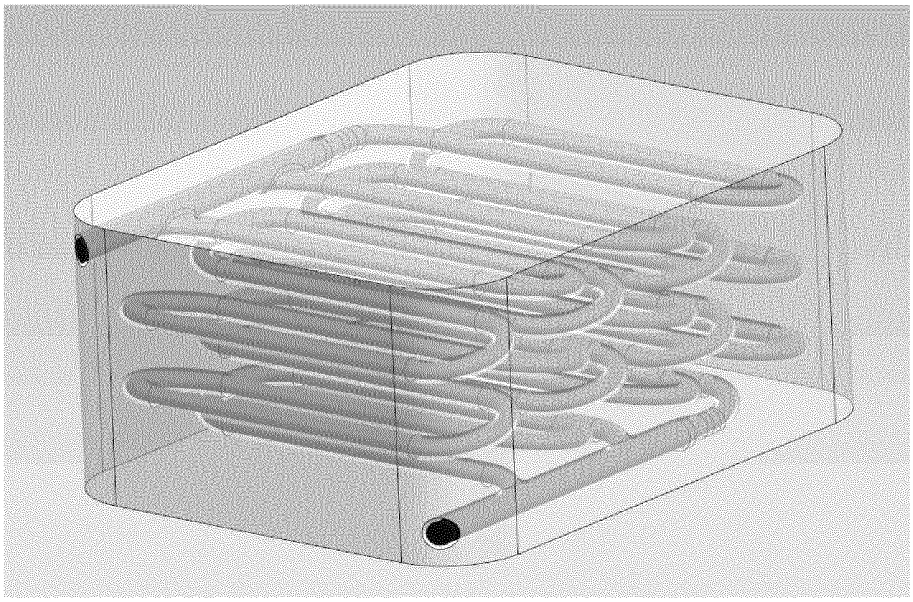
Фиг. 3



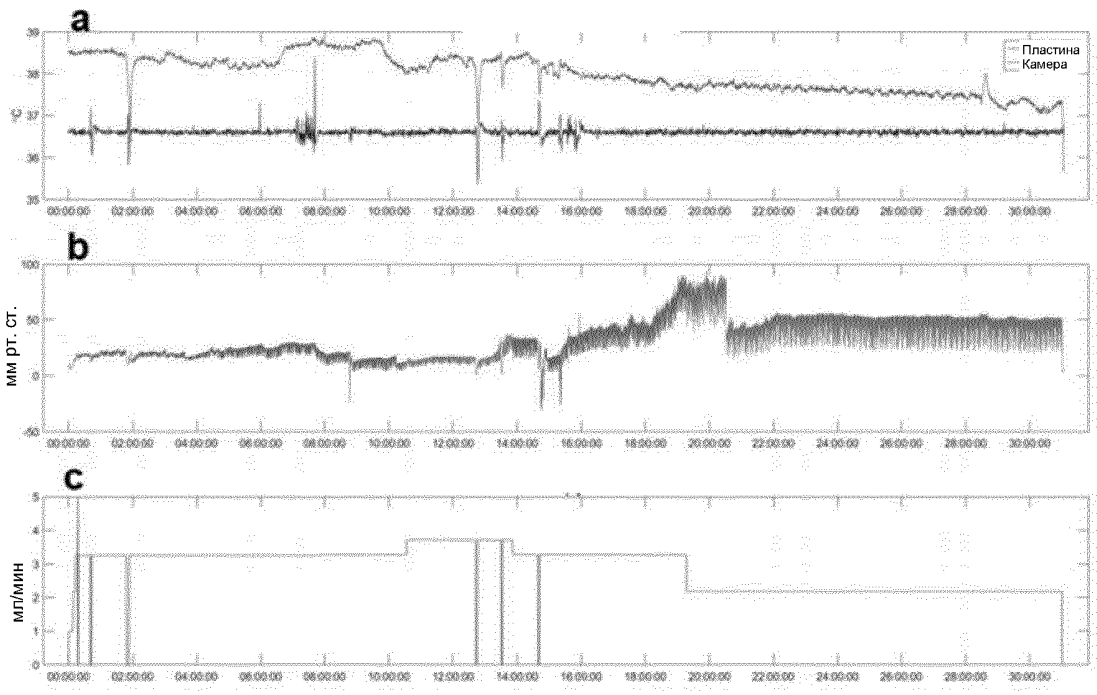
Фиг. 4



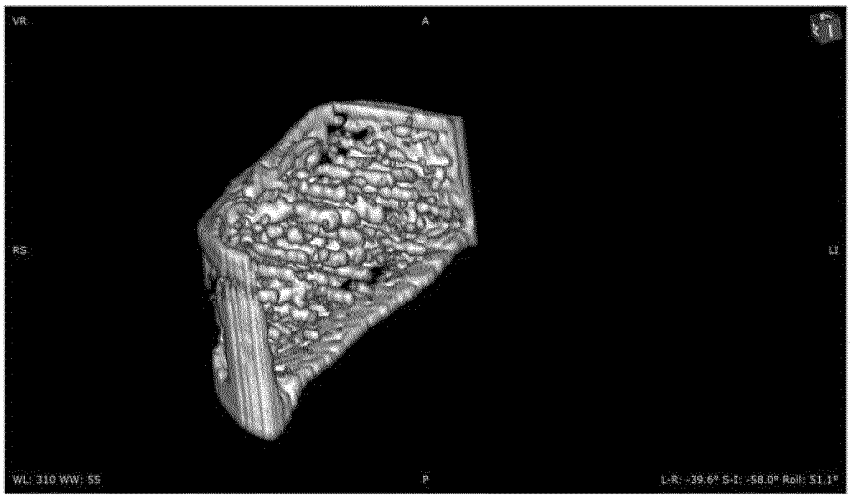
Фиг. 5



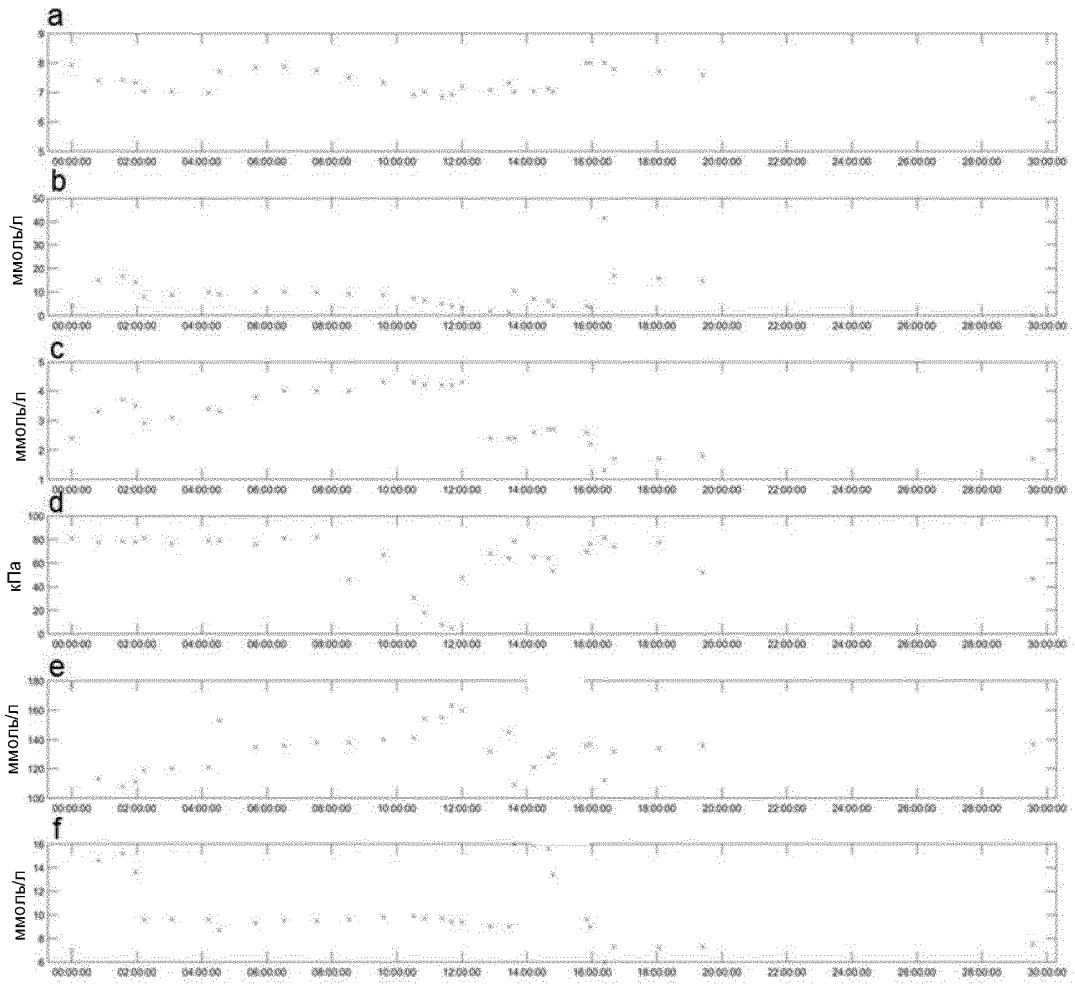
Фиг. 6



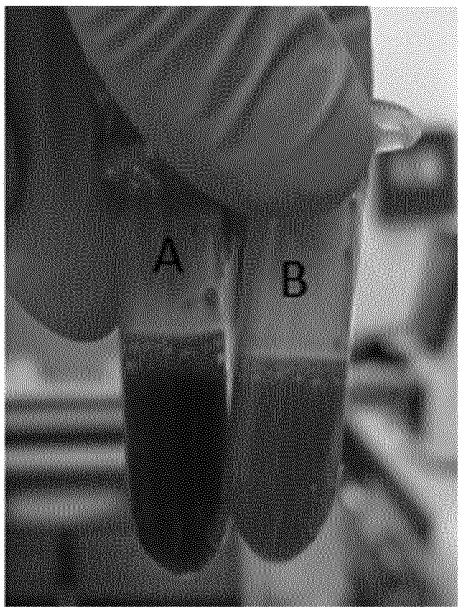
Фиг. 7



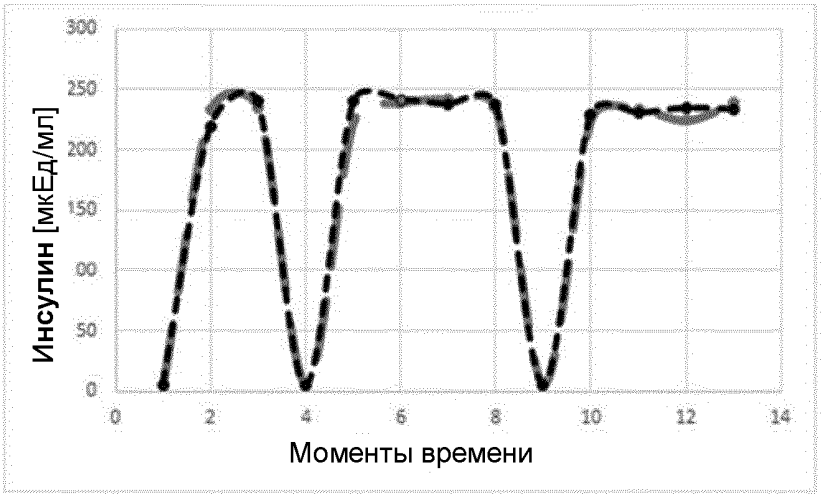
Фиг. 8



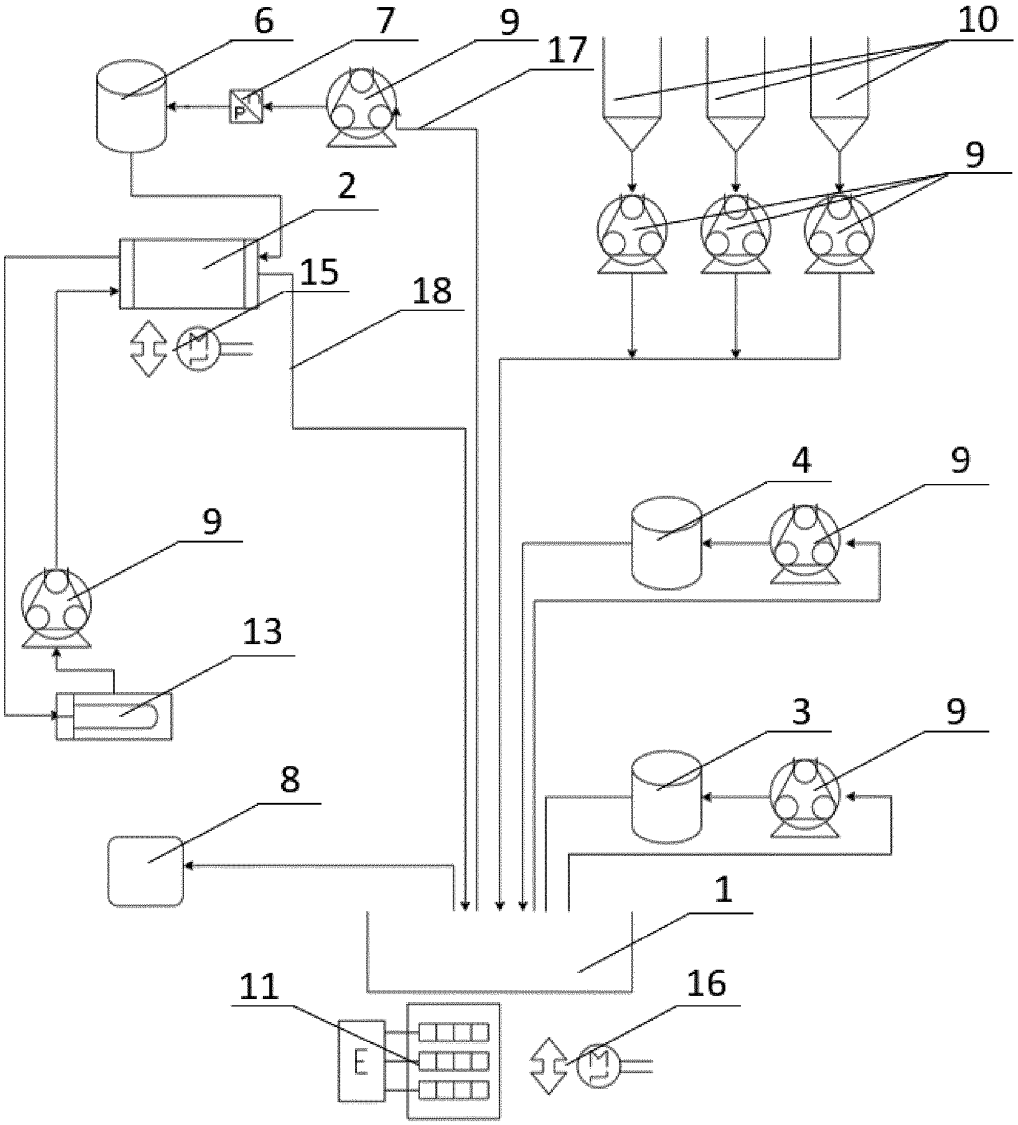
Фиг. 9


A
B

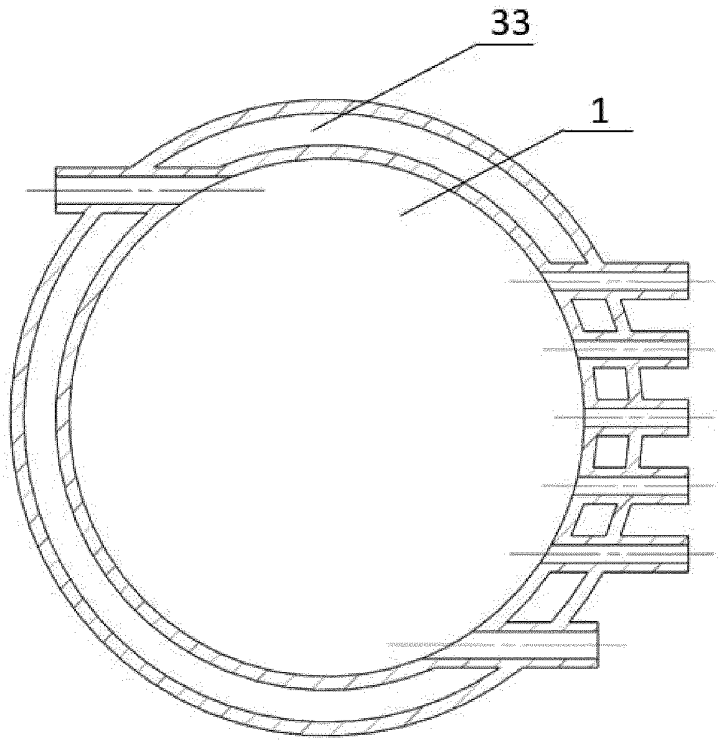
Фиг. 10


300
250
200
150
00
50
0
Инсулин [мкЕд/мл]
0
2
4
6
8
10
12
14
Моменты времени

Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13