

9. Герасименко Ю.П., Макаровский А.Н., Назаров А.М. Тренировочный комплекс для восстановления двигательной активности ног / Патент РФ № 56178 на полезную модель, 2006.
10. Мошонкина Т.Р., Макаровский А.Н., Богачева И.Н. и др. Эффекты электрической стимуляции спинного мозга у пациентов с вертебро-спинальной патологией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 153. № 1. С. 21-26.
11. Lunenburger L., Colombo G., Riener R., Dietz V. Biofeedback in gait training with the robotic orthosis Lokomat / Engineering in Medicine and Biology Society, 2004. IEMBS '04. 26th Annual International Conference of the IEEE, 2004. Vol. 2. PP. 4888-4891.
12. Zimmerli L., Duschau-Wicke A., Riener R. et al. Virtual reality and gait rehabilitation Augmented feedback for the Lokomat / Virtual Rehabilitation International Conference. 2009. PP. 150-153.
13. Brucker B.S., Buylaeva N.V. Biofeedback effect on electromyography responses in patients with spinal cord injury // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1996. Vol. 77. № 2. PP. 133-137.
14. Petrofsky J.S. The use of electromyogram biofeedback to reduce Trendelenburg gait // Eur. J. Appl. Physiol. 2001. Vol. 85. PP. 491-495.
15. Гришин А.А., Герасименко Ю.П., Мошонкина Т.Р. Способ и комплекс для реабилитационного лечения пациентов с вертебро-спинальной патологией путем чрескожной электро-стимуляции спинного мозга, механотерапии и биологической обратной связи / Патент РФ 2014139648 на изобретение, 2012.

Александр Алексеевич Гришин,
канд. физ.-мат. наук, ст. научный сотрудник,
лаборатория физиологии движений,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И.П. Павлова» РАН,
технический директор,
ООО «Косима»,
Татьяна Ромульевна Мошонкина,
д-р биол. наук, ст. научный сотрудник,
лаборатория физиологии движений,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И.П. Павлова» РАН,
ведущий специалист,
ООО «Косима»,
Елена Вадимовна Боброва,
д-р биол. наук, ведущ. научный сотрудник,
лаборатория физиологии движений,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И.П. Павлова» РАН,
Юрий Петрович Герасименко,
чл.-корр. РАН,
д-р биол. наук, зав. лабораторией,
лаборатория физиологии движений,
ФГБУН «Институт физиологии
им. И.П. Павлова» РАН,
научный руководитель,
ООО «Косима»,
г. С.-Петербург,
e-mail: grishin-ckb@yandex.ru

Н.А. Базаев, В.М. Гринвальд, С.В. Селищев

Моделирование процессов искусственного очищения крови в биотехнической системе автоматизированного перитонеального диализа с регенерацией

Аннотация

Проведен анализ процессов массопереноса и предложено математическое описание массообмена между интра- и экстракорпоральными контурами биотехнической системы низкопоточной интракорпоральной детоксикации организма с перманентной регенерацией раствора для перитонеального диализа.

В настоящее время одним из наиболее актуальных направлений разработки технических средств для заместительной почечной терапии является создание носимой аппаратуры искусственного очищения крови для больных с хронической почечной недостаточностью в терминальной стадии.

В [1]-[3] предложена модель биотехнической системы (далее – БТС) низкопоточной интракорпоральной детоксикации организма с экстракорпоральной перманентной регенерацией раствора для перитонеального диализа.

Перитонеальный диализ (далее – ПД) основан на диффузионном, фильтрационном и конвективном переносах через брюшину низко- и среднемолекулярных соединений и жидкости в раствор для перитонеального диализа (далее – РПД), находящийся в полости брюшины [1], [4].

При ПД с экстракорпоральной перманентной регенерацией РПД (рис. 1) массообмен между интра- и экстракорпоральными контурами может быть представлен следующим равенством:

$$\frac{dJ_{B_i}^{кр}}{dt} = \frac{dJ_{B_i}^{рпд}}{dt} = \frac{dJ_{B_i}^д}{dt}, \quad (1)$$

полученным на основе материального баланса при использовании ММУ, обеспечивающего элиминацию низко- и средне-

молекулярных веществ, и при условии, что

$$K_{B_i}^{пм} \geq K_{B_i}^{мму}, \quad (2)$$

где $J_{B_i}^{кр}$ – поток вещества B_i в крови (управляемой среде $\Phi_{кр}$); $J_{B_i}^{рпд}$ – поток вещества B_i в РПД (управляющей среде); $J_{B_i}^д$ – поток вещества B_i в диализате; t – длительность ПД с регенерацией РПД; $K_{B_i}^{пм}$ – клиренс перитонеальной мембраны по веществу B_i ; $K_{B_i}^{мму}$ – клиренс ММУ по веществу B_i .

Диффузионный механизм переноса при ПД определяется в основном концентрационным градиентом между кровью и РПД, молекулярной массой веществ и проницаемостью перитонеальной мембраны. Изменение вязкости крови и скорости кровотока по капиллярам брюшины практически не влияет на клиренс удаляемых веществ [5].

При ПД поток вещества B_i через перитонеальную мембрану включает в себя низко- и среднемолекулярные (с молекулярной массой от 500 до 5000 дальтон [6]) органические продукты обмена веществ – метаболиты (например мочевину, креатинин, мочевую кислоту и другие уремиические токсины), неорганические соединения, многие из которых являются ионными электролитами [7], а также воду. По данным [8], через большие поры перитонеальной мембраны в РПД также проникают крупные молекулы белков, но их количество невелико.

Диффузионный поток J_{B_i} вещества B_i из крови через поры перитонеальной мембраны может быть описан согласно закону Фика следующим уравнением [9]-[12]:

$$J_{B_i} = \frac{dM_{B_i}}{dt} = -D_{B_i} \cdot S_{B_i} \cdot \frac{C_{B_i}^{кр} - C_{B_i}^{рпд}}{l}, \quad (3)$$

где M_{B_i} – количество вещества B_i , перемещаемого через перитонеальную мембрану; D_{B_i} – коэффициент диффузии вещества B_i через поры (каналы) перитонеальной мембраны; l – толщина перитонеальной мембраны; $C_{B_i}^{кр}$ – концентрация вещества B_i в крови; $C_{B_i}^{рпд}$ – концентрация вещества B_i в РПД; S_{B_i} – площадь поверхности перитонеальной мембраны, через которую осуществляется диффузия вещества B_i , определяемая по формуле

$$S_{B_i} = \pi \left(\overline{r_{B_i}^{пм}} \right)^2 \cdot n_{B_i}, \quad (4)$$

где $\overline{r_{B_i}^{пм}}$ – среднее значение радиуса пор (каналов) перитонеальной мембраны, обеспечивающих возможность диффузии молекул вещества B_i ; n_{B_i} – количество пор (каналов) перитонеальной мембраны, обеспечивающих возможность диффузии молекул вещества B_i .

Коэффициент диффузии является количественной характеристикой способности вещества перемещаться через каналы мембраны и зависит от природы вещества, температуры жидкости и ее вязкости [13]. Согласно молекулярно-кинетической теории, коэффициент диффузии вещества B_i определяется по формуле Стокса-Энштейна [12]

$$D_{B_i} = \frac{RT}{N_A} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r_{B_i}}, \quad (5)$$

где R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная (термодинамическая) температура среды, К; N_A – постоянная Авогадро ($6,02 \cdot 10^{23}$ моль⁻¹); r_{B_i} – радиус диффундирующих молекул вещества B_i ; η – вязкость среды, в которой происходит массоперенос.

Необходимо отметить, что молекулы диффундирующих веществ (например метаболитов) заключены в оболочку из молекул воды [14]. Гидратная оболочка увеличивает радиус диффундирующих молекул [15], поэтому в формулу (5) вместо радиуса диффундирующих молекул вещества B_i справедливо ввести среднее значение радиуса пор (каналов) перитонеальной мембраны, обеспечивающих возможность диффузии молекул вещества B_i .

Подставляя в выражение (3) формулы (4) и (5), получаем выражение для определения диффузионного потока вещества B_i из крови через поры перитонеальной мембраны

$$J_{B_i} = -\frac{RT}{N_A} \cdot \frac{\overline{r_{B_i}^{пм}}}{6} \cdot \frac{n_{B_i}}{\eta} \cdot \frac{(C_{B_i}^{кр} - C_{B_i}^{рпд})}{l}. \quad (6)$$

Ионный диффузионный поток J_i через поры перитонеальной мембраны определяется двумя факторами: градиентом

концентрации частиц и градиентом потенциала электрического поля мембраны – и описывается уравнением Нернста-Планта [12], [16]

$$J_i = \left(-D_i \cdot \frac{C_i^{кр} - C_i^{рпд}}{l} - Z_i F U_i C_i \frac{d\phi_i}{dl} \right) S_i, \quad (7)$$

где Z_i – валентность ионов I_i (заряд переносимого иона); F – число Фарадея; $C_i^{кр}$ – концентрация ионов I_i в крови; $C_i^{рпд}$ – концентрация ионов I_i в РПД; C_i – молярная концентрация ионов I_i ; U_i – подвижность ионов I_i ; $d\phi_i/dl$ – градиент потенциала иона (изменение потенциала иона при его перемещении по каналу); S_i – площадь перитонеальной мембраны, обеспечивающая переход через нее ионов I_i ; D_i – коэффициент диффузии ионов I_i через поры перитонеальной мембраны.

Ультрафильтрация при ПД осуществляется под воздействием гидростатического давления в капиллярной системе перитонеальной мембраны и осмотического давления осмотически активных компонентов РПД [12], [17], при этом поток ультрафильтрата J_{UF} через перитонеальную мембрану определяется выражением

$$J_{UF} = J_{UF}^{гс} + J_{UF}^{осм} = K_{UF} \cdot \left[(P_{гс}^{кр} - P_{гс}^{рпд}) + (P_{осм}^{рпд} - P_{осм}^{кр}) \right], \quad (8)$$

где $J_{UF}^{гс}$ – поток ультрафильтрата под воздействием гидростатического давления; $J_{UF}^{осм}$ – поток ультрафильтрата под воздействием осмотического давления; K_{UF} – коэффициент ультрафильтрации перитонеальной мембраны пациента; $P_{гс}^{кр}$ – гидростатическое давление в капиллярном русле; $P_{гс}^{рпд}$ – гидростатическое давление РПД в полости брюшины; $P_{осм}^{рпд}$ – осмотическое давление в РПД; $P_{осм}^{кр}$ – осмотическое давление в капиллярном русле.

Рассматривая поры перитонеальной мембраны как изолированные, цилиндрические каналы, объемный поток ультрафильтрата $J_{uf}^{гс}$ [11, 12] под воздействием гидростатического давления через единственный канал можно описать уравнением Гагена-Пуазейля [18]

$$J_{uf}^{гс} = \frac{\pi r_{uf}^4 (P_{гс}^{кр} - P_{гс}^{рпд})}{8\eta l}, \quad (9)$$

где r_{uf} – радиус единичного канала (поры) перитонеальной мембраны, обеспечивающего удаление ультрафильтрата.

Тогда поток ультрафильтрата через перитонеальную мембрану под воздействием гидростатического давления может быть выражен уравнением

$$J_{UF}^{гс} = \frac{\Psi \cdot S_{пм} \cdot \left(\overline{r_{uf}^{пм}} \right)^2}{8\eta\sigma l} \cdot (P_{гс}^{кр} - P_{гс}^{рпд}), \quad (10)$$

где $\overline{r_{uf}^{пм}}$ – среднее значение радиуса пор перитонеальной мембраны, обеспечивающих удаление ультрафильтрата; Ψ – коэффициент пористости перитонеальной мембраны, σ – коэффициент нелинейности геометрии (коэффициент извилисто-

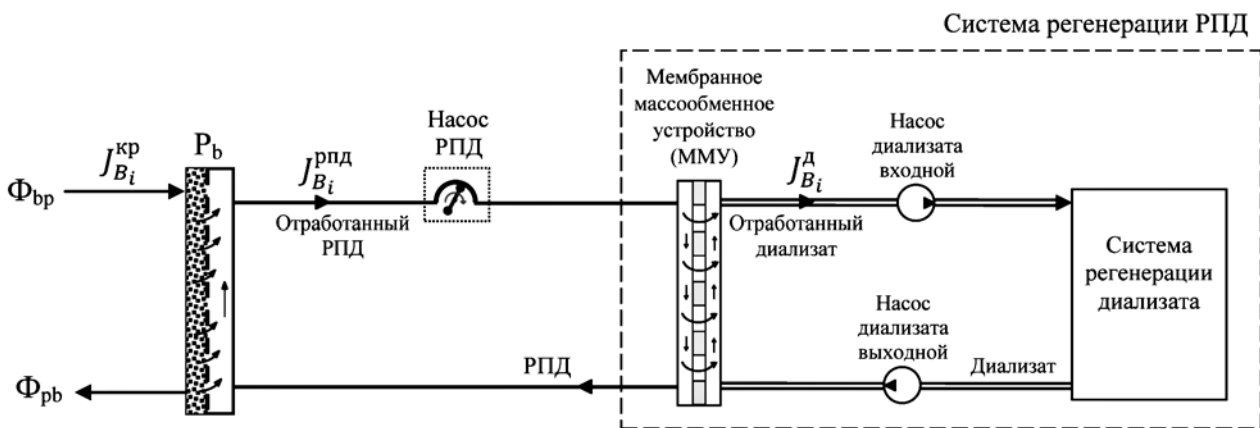


Рис. 1. Схема перитонеального диализа с регенерацией отработанного РПД: $\Phi_{бр}$ – управляемая среда (кровь); $\Phi_{рб}$ – очищенная управляемая среда; P_b – брюшная полость больного

сти) каналов мембраны, определяемые соответственно формулами [19]

$$\Psi = \frac{S_{UF}}{S_{PM}} = \frac{n_{uf} \pi \left(\overline{r_{uf}^{PM}} \right)^2}{S_{PM}}; \quad (11)$$

$$\sigma = \frac{\overline{l}_k}{l}, \quad (12)$$

где S_{UF} – площадь пор перитонеальной мембраны, обеспечивающих удаление жидкости (ультрафильтрата) из кровяного русла; S_{PM} – площадь поверхности перитонеальной мембраны; n_{uf} – количество пор (каналов) перитонеальной мембраны, обеспечивающих удаление жидкости; \overline{l}_k – средняя длина каналов в перитонеальной мембране, обеспечивающих процесс ультрафильтрации.

Величина осмотического давления $P_{осм}$, создаваемого в брюшной полости под воздействием осмотически активных компонентов РПД, может быть представлена уравнением Вант-Гоффа [20]

$$P_{осм} = \varepsilon CRT, \quad (13)$$

где ε – изотонический коэффициент раствора; C – молярная концентрация раствора.

Основываясь на предположении, что ультрафильтрационные свойства перитонеальной мембраны не зависят от природы сил, обеспечивающих процесс элиминации жидкости (гидравлического или осмотического давления), можно утверждать, что поток осмотического ультрафильтрата $J_{uf}^{осм}$ через единичный канал перитонеальной мембраны под воздействием осмотического давления $P_{осм}$, может быть описан также с использованием формулы Гагена-Пуазейля следующим уравнением:

$$J_{uf}^{осм} = \frac{\pi r_{uf}^4 \left(P_{осм}^{плд} - P_{осм}^{кр} \right)}{8 \eta l}. \quad (14)$$

Тогда поток ультрафильтрата через поры перитонеальной мембраны под воздействием осмотического давления может быть представлен в следующем виде:

$$\begin{aligned} J_{UF}^{осм} &= \frac{S_{UF} \cdot \left(\overline{r_{uf}^{PM}} \right)^2}{8 \eta \overline{l}_k} \cdot \left(P_{осм}^{плд} - P_{осм}^{кр} \right) = \\ &= \frac{\Psi \cdot S_{PM} \cdot \left(\overline{r_{uf}^{PM}} \right)^2}{8 \eta \sigma l} \cdot \left(P_{осм}^{плд} - P_{осм}^{кр} \right). \end{aligned} \quad (15)$$

Исходя из уравнений (10) и (15), коэффициент ультрафильтрации K_{UF} перитонеальной мембраны описывается выражением

$$K_{UF} = \frac{S_{UF} \left(\overline{r_{uf}^{PM}} \right)^2}{8 \eta \overline{l}_k} = \frac{\Psi S_{PM} \left(\overline{r_{uf}^{PM}} \right)^2}{8 \eta \sigma l}, \quad (16)$$

при этом фактическое значение коэффициента ультрафильтрации перитонеальной мембраны конкретного больного может быть определено в результате проведения РЕТ-теста [3].

Уравнения (10) и (15) описывают стационарный поток ультрафильтрата через перитонеальную мембрану с учетом следующих ограничений: а) каналы мембраны не пересекаются; б) дополнительным сопротивлением поверхности мембраны можно пренебречь; в) не учитываются поверхностные эффекты взаимодействия жидкости с тканью мембраны в поровом пространстве; г) пористость является постоянной величиной для данной мембраны; д) возможным набуханием мембраны от РПД можно пренебречь [19].

Процесс «чистой» ультрафильтрации (процесс удаления только воды из организма больного без растворенных в ней низко- и среднемолекулярных соединений – так называемая свободная вода) осуществляется через ультрамалые поры перитонеальной мембраны радиусом 2...5 Å, при этом через них выводится до 50 % воды из организма [8].

Конвективные механизмы массопереноса при ПД (удаление низко- и среднемолекулярных веществ в объеме ультрафильтрата) обеспечивают удаление до 20 % метаболитов [4], [5]. При этом конвективные процессы элиминации метаболитов при ПД зависят не только от параметров ультрафильтрации, но и от свойств перитонеальной мембраны, поры которой должны быть проницаемы и для среднемолекулярных веществ [21].

Конвективная составляющая потока ультрафильтрата при ПД характерна для транспорта метаболитов через малые поры (радиусом 40...60 Å), которые составляют около 95 % площади пор перитонеальной мембраны [8]. Макромолекулы проникают в РПД при ПД через крупные поры перитонеальной мембраны (радиусом 200 Å и более), число которых примерно в 12 500 раз меньше числа малых пор [8]. При этом транспорт воды через эти поры также сопровождается элиминацией низко- и среднемолекулярных соединений.

В общем виде конвективная составляющая J_{conv} транспорта ультрафильтрата через перитонеальную мембрану при ПД может быть описана следующим уравнением:

$$J_{conv} = J_{conv}^{sp} + J_{conv}^{lp}, \quad (17)$$

где J_{conv}^{sp} , J_{conv}^{lp} – конвективная составляющая транспорта ультрафильтрата соответственно через малые (small pores) и крупные (large pores) поры перитонеальной мембраны.

При описании характеристик проницаемости диализных мембран используется показатель, который носит наименование коэффициента просеивания. Коэффициент просеивания представляет собой отношение концентраций вещества в ультрафильтрате и в крови и может варьироваться от 0 до 1 в зависимости от размера молекул этого вещества [21], [22].

Используя коэффициент просеивания при описании конвективного потока J_{conv}^{Bi} низко- и среднемолекулярных веществ B_i через перитонеальную мембрану, получаем

$$J_{conv}^{Bi} = J_{UF}^{sp} \cdot Y_{Bi} \cdot C_{Bi}^{кр} + J_{UF}^{lp} \cdot Y_{Bi} \cdot C_{Bi}^{кр}, \quad (18)$$

где J_{UF}^{sp} , J_{UF}^{lp} – составляющие потока ультрафильтрата соответственно через малые и крупные поры перитонеальной мембраны; Y_{Bi} – коэффициент просеивания вещества B_i .

Экстракорпоральная перманентная регенерация (ЭПР) отработанного РПД (см. рис. 1) осуществляется методом диализа с использованием мембранного массообменного устройства (например гемодиализатора), через полость по крови которого перемещается отработанный РПД, взаимодействующий через полупроницаемую мембрану с диализатом, транспортируемым через полость по диализату ММУ. Элиминация из отработанного диализата продуктов диализа осуществляется в системе регенерации диализата электрохимическим методом с сорбционной доочисткой электрохимически обработанного раствора.

Исходя из основных целевых функций экстракорпоральной перманентной регенерации отработанного РПД, которыми являются поддержание первоначально заданного состава и концентрации компонентов РПД, элиминация из отработанного РПД низко- и среднемолекулярных продуктов жизнедеятельности и удаление избытка жидкости, предлагается рассматривать перитонеальный диализ с ЭПР отработанного РПД как метод интракорпорального искусственного очищения [23] со сливом РПД.

Тогда, принимая концентрацию вещества B_i в РПД после его регенерации (на входе в брюшную полость P_b) равной нулю, процесс массопереноса в БТС низкочастотной интракорпоральной детоксикации организма с ЭПР отработанного РПД можно описать следующим выражением [24]:

$$\frac{V_{\Delta}^{opr}}{K_{Bi}^{PM}} \cdot \frac{dC_{Bi}^{(o)}}{dt} + C_{Bi}^{(o)} = 0, \quad (19)$$

а математическое описание концентрации вещества B_i в организме, используя результаты исследований [25], можно представить в следующем виде:

$$C_{B_i}^{(k)} = C_{B_i}^{(o)} \exp \left\{ - \frac{K_{B_i}^{\text{пм}} \cdot t}{V_3^{\text{орг}}} \right\}, \quad (20)$$

где $C_{B_i}^{(k)}$ – концентрация вещества B_i в организме в конце ПД с регенерацией РПД; $C_{B_i}^{(o)}$ – концентрация вещества B_i в организме в начале ПД с регенерацией РПД; $V_3^{\text{орг}}$ – эквивалентный объем внутренней среды организма, в котором вещество B_i распределено равномерно и концентрация этого вещества в любой момент времени искусственного очищения изменяется таким же образом, как и в крови.

Клиренс (мл/мин) перитонеальной мембраны по веществу B_i может быть вычислен по следующей формуле (при отсутствии у больного суточного диуреза):

$$K_{B_i}^{\text{пм}} = \left(\frac{1}{w} \sum_1^w \frac{C_{B_i}^{\text{рпд}} \cdot V_{\text{рпд}}}{C_{B_i}^{\text{сп}}} \right) \cdot \frac{1}{1440 \text{ мин/сут.}}, \quad (21)$$

где w – длительность ПД с регенерацией РПД, сутки; $V_{\text{рпд}}$ – объем отработанного РПД, мл.

Формула (21) получена с использованием формулы для вычисления фактического недельного клиренса (л/нед.) метаболита, представленной в [5].

Доза искусственного очищения DAC_{PD} (Dose of artificial clarification of PD) [25] (диализный индекс) перитонеального диализа с ЭПР отработанного РПД может быть определена по формуле

$$DAC_{PD} = \frac{K_{B_i}^{\text{пм}} \cdot t}{V_3^{\text{орг}}}. \quad (22)$$

Для соблюдения условия, при котором в отработанном РПД после его регенерации концентрация вещества B_i равна нулю, необходимо обеспечить следующее неравенство:

$$\frac{K_{B_i}^{\text{спрпд}}}{K_{B_i}^{\text{пм}}} \geq 1, \quad (23)$$

где $K_{B_i}^{\text{спрпд}}$ – клиренс системы регенерации РПД [26].

Заключение

Для БТС низкопоточной интракорпоральной детоксикации организма с перманентной регенерацией РПД сформулированы целевые функции и условие, при котором перитонеальный диализ с ЭПР отработанного РПД можно рассматривать как метод интракорпорального искусственного очищения со сливом РПД, что позволило предложить математическое описание процессов массопереноса между интра- и экстракорпоральным контурами рассматриваемой БТС.

Аппаратурная реализация технической части предложенной БТС проводится в настоящее время в АО «Зеленоградский инновационно-технологический центр» в тесном сотрудничестве с Национальным исследовательским университетом «Московский институт электронной техники».

Данная работа, включающая в себя прикладные научные исследования и экспериментальные разработки, осуществляется при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 14.579.21.0152, уникальный идентификатор работ RFMEFI57917X0152).

Список литературы:

1. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Селищев С.В., Строчков А.Г. Носимый аппарат для низкопоточной детоксикации организма методом перитонеального диализа // Медицинская техника. 2018. № 3. С. 1-4.
2. Базаев Н.А., Гринвальд В.М., Путря Б.М., Шпикалов А.М., Тарасов Ю.В., Филиппов Ю.И., Боярский М.Д. Носимый аппарат для постоянного автоматизированного перитонеального диализа с диализно-сорбционной регенерацией диализирующего раствора // Медицинская техника. 2018. № 4. С. 1-4.

3. Гринвальд В.М. Биотехническая система автоматизированного перитонеального диализа с регенерацией // Медицинская техника. 2019. № 3.
4. Ческовский А.В., Ивачев Д.А. Перитонеальный диализ – альтернатива гемодиализа / <http://kkb.chita.ru/assets/files/documents/hirurgiya/2013/peritonealni-dializ.doc> (дата доступа к ресурсу 14.12.2017).
5. Гуревич К.Я. Совершенствование лечения больных методом перитонеального диализа / Уч. пособие для врачей. – СПб.: МАПО, 2009. 19 с.
6. Молекулы средней массы / http://bib.social/gematologiya_1095/molekulyi-sredney-massyi-104909.html (дата доступа к ресурсу 14.12.2018).
7. Обмен веществ / https://ru.wikipedia.org/wiki/Обмен_веществ (дата доступа к ресурсу 14.02.2019).
8. Томилина Н.А., Андрусев А.М. Перитонеальный диализ. В кн.: Нефрология. Т. 2 / Под ред. С.И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2013. 256 с.
9. Общее уравнение переноса. Диффузия. Уравнение Фика / https://studopedia.ru/3_168195_obshchee-uravnenie-perenosa-diffuziya-uravnenie-fika.html (дата доступа к ресурсу 10.02.2019).
10. Огурцов А.Н. Биологические мембраны / Уч. пособие. – Харьков: НТУ «ХПИ», 2012. 368 с.
11. Биофизика мембранных процессов. Мембранный транспорт / Кафедра биохимии и микробиологии ФГОУ ВПО ЮФУ / <https://ppt-online.org/126251> (дата доступа к ресурсу 14.03.2019).
12. Дмитриев Е.В. Биофизика клетки. Механизмы транспорта веществ / Метод. указания. – Воронеж: ВГМА, 2009. 18 с.
13. Проницаемость и транспорт веществ в биологических мембранах / <https://pandia.ru/text/78/170/39142.php> (дата доступа к ресурсу 18.02.2019).
14. Перитонеальный диализ / Под ред. Р.К. Аткинса, Н.М. Томсона, П.К. Фаррелла. – М.: Медицина, 1984.
15. Букин В.А., Сарвазян А.П., Харакоз Д.П. Вода вблизи биологических молекул / Справочник химика 21. Химия и химическая технология / <http://chem21.info/page/243013058199165021168061126118038084071061066137/> (дата доступа к ресурсу 24.02.2019).
16. Антонов В.Ф. Мембранный транспорт // Соросовский образовательный журнал. 1997. № 6. С. 14-20.
17. Сугейл А. Клинический диализ / Руководство. Пер. с англ. – М.: Логосфера, 2011.
18. Закон Гагена-Пуазейля / Материал из Википедии / https://ru.wikipedia.org/wiki/Закон_Пуазейля (дата доступа к ресурсу 22.12.2018).
19. Волков А.В. Высокопроницаемые стеклообразные полимеры для процессов разделения органических сред и регенерации абсорбентов диоксида углерода / Дис. ... д-ра хим. наук. – М., 2016. 277 с.
20. Осмотическое давление / Материал из Википедии / <https://ru.wikipedia.org/wiki/> (дата доступа к ресурсу 20.12.2018).
21. Смирнов А.В. Заместительная почечная терапия / Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова / <https://cyberleninka.ru/article/n/zamestitelnaya-pochechnaya-terapiya> (дата доступа к ресурсу 17.03.2019).
22. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа / Под ред. проф. Е.Б. Мазо. – М.: Гэотар-мед, 2001. 320 с.
23. Перитонеальный диализ / Медицинская энциклопедия / https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/23097/Перитонеальный (дата доступа к ресурсу 02.04.2019).
24. Гринвальд В.М., Киселев Б.Л., Максимов Е.П., Хайтлин А.И. Аппаратура искусственного очищения крови / Под ред. В.А. Викторова. – М.: ЗАО «ВНИИМП-ВИТА», 2002. 230 с.

25. Гринвальд В.М. Исследование принципов построения биотехнической системы и разработка аппаратуры экстракорпорального искусственного очищения крови / Дис. ... д-ра техн. наук. – М., 2012. 387 с.
26. Эвентов В.Л. Теоретическое обоснование, экспериментальные исследования, создание и внедрение в клиническую практику аппаратуры для гемодиализа с использованием электрохимических методов / Дис. ... д-ра техн. наук. – М., 2003. 274 с.

Николай Александрович Базаев,
канд. техн. наук, начальник,
научно-исследовательская лаборатория,
Институт биомедицинских систем,
ФГАОУ ВО «НИУ «МИЭТ»,
г. Зеленоград, г. Москва,
Виктор Матвеевич Гринвальд,
д-р техн. наук, гл. научный сотрудник,
Сергей Васильевич Селищев,
д-р физ.-мат. наук, профессор, директор,
Институт биомедицинских систем,
ФГАОУ ВО «НИУ «МИЭТ»,
г. Зеленоград, г. Москва,
e-mail: vicgrin@gmail.com

Д.В. Смоленцев, М.В. Гурин, А.А. Венедиктов, С.В. Евдокимов, Р.А. Фадеев

Получение ксеногенной костной крошки для имплантаций с помощью сверхкритической флюидной экстракции

Аннотация

Была разработана и внедрена технология получения остеопластического материала – ксеногенной костной крошки – для использования в качестве имплантационного материала в стоматологии, парадонтологии, челюстно-лицевой хирургии и других областях медицины. Отличительной особенностью данной технологии является применение метода сверхкритической флюидной экстракции для глубокой делипидизации и очистки материала. Полученный материал по предложенной технологии был исследован в модели *in vitro* на цитотоксичность. Результаты исследования показали, что материал обладает достоверно низкой цитотоксичностью, вполне допустимой для производства имплантируемого изделия в медицинских целях.

Известно, что для достижения оптимальной биологической совместимости имплантируемая конструкция по своим физико-химическим и структурно-морфологическим характеристикам должна приближаться к замещаемым ею структурам. В данном случае речь идет о костной ткани, поэтому в идеале поверхность имплантата должна представлять собой материал на основе биоактивного материала, обладающего высоким остеointegrационным потенциалом [1]. Идеальный имплантат должен иметь следующие характеристики: высокую остеогенную потенцию, отсутствие антигенности, простоту получения, удобство для клинического применения, постоянную доступность, способность к биодegradации, не препятствовать костеобразованию [2]. В зависимости от происхождения костнопластические материалы подразделяют на следующие группы:

- 1) аутогенные (донором является сам пациент);
- 2) аллогенные (донором является другой человек);
- 3) аллопластические (синтетические, в том числе полученные из природных минералов, кораллов);
- 4) ксеногенные (донором является животное).

Аутогенная кость имеет важные преимущества перед другими костнопластическими материалами, так как только в ней содержатся жизнеспособные остеобласты и костные стволовые клетки, отсутствуют антигенные протеины. При использовании свободных аутотрансплантатов морфологически установлено, что остеогенез происходит традиционно, аналогично заживлению переломов. Однако забор такой кости сопряжен с дополнительным травмированием пациента и не всегда возможен из-за индивидуальных клинических особенностей.

При пересадке в ткани аллогенной кости происходит развитие кости от костного ложа. Иначе говоря, аллогенная кость, являясь остеокондуктивным материалом, играет роль матрикса, хотя многие исследователи признают за ней и остеиндуктивные свойства. Однако современные методы обработки аллокости пока не могут полностью исключить сохранение факторов, негативно влияющих на безопасность и эффективность

материала, а забор трупного сырья осложнен морально-этическим аспектом.

Аллопластические (синтетические) биоматериалы были разработаны в качестве недорогой альтернативы биологическим костнозамещающим материалам. Первое упоминание о применении аллопластического костнозамещающего имплантата (синтетический гидроксипатит) относится к концу 1970-х гг. Однако этим материалам оказалась присуща специфическая особенность резорбции, что ограничивает их применение в клинической практике.

Ксеноимплантаты, как и алло- и аутоматериалы, состоят из коллагеновых волокон и минеральной составляющей костной ткани. В организме человека коллаген находится в сухожилиях, хрящах, кости. Как и алло-, ксеноматериалы обладают способностью резорбироваться в тканях и стимулировать регенеративные процессы, в том числе в кости. Чаще всего используют ксеноимплантаты из бычьей кости, прошедшей специальные обработки, в результате чего устраняется антигенное воздействие ксеноимплантата в тканях организма. [3]. Стоит отметить, что естественная обработанная кость является одним из предпочтительных материалов в реконструктивной хирургии [4]. Это связано с наличием в естественной кости особых белков, стимулирующих рост костной ткани. Данная группа белков называется костными морфогенетическими белками, или факторами роста кости [5]. Для имплантации, прежде всего стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, большой интерес представляет использование в качестве материала для заполнения дефектов недеминерализованная костная крошка, которая служит хорошей матрицей для образования собственной кости в месте дефекта и вызывает остеогенез в зоне дефекта, т. е. обладает остеиндуктивными свойствами [6].

На сегодня известно много способов обработки материала, основанных на химических, термических и энзимных методах, целью которых является депротеинизация и прочая очистка материала, т. е. разрушение и выведение антигенных бел-