

С.В. Селищев

## Методы разработки имплантируемой полностью искусственной почки как изделия микроэлектроники\*

### Аннотация

Представлены методы к разработке имплантируемой полностью искусственной почки как изделия микроэлектроники.

### Введение

Развитие технологий заместительной почечной терапии, совершенствование носимых и имплантируемых приборов привлекает пристальное внимание международного междисциплинарного медико-технического сообщества [1]-[4].

По современным представлениям биотехническая система имплантируемой искусственной почки должна очищать кровь в два этапа. На первом этапе – процесс гломерулярной (клубочковой) фильтрации крови для создания первичной мочи. На втором этапе – очищение первичной мочи непосредственно от токсинов. По одному направлению развития современных технологий на втором этапе можно использовать специально выделенные и обработанные клетки природных почек, это направление имплантируемых биогибридных искусственных почек (Cell-based Kidney Replacement). По-другому направлению для второго этапа применяют только искусственные материалы (Non-cell-based Kidney Replacement) [5].

Именно оно, направление имплантируемых полностью искусственных почек (далее – ИПИП), наиболее пригодно для создания массового производства на основе технологий микроэлектроники, современных технологий чипов аналогично производству кардиостимуляторов.

### Исторические ремарки

В 1912 году была создана профессиональная организация Институт радиотехники инженеров (ИРЭ) – Institute of Radio Engineers (IRE), которая существовала до 31 декабря 1962 года. С 1 января 1963 года она объединилась с Американским институтом инженеров-электриков (AIEE) для формирования Института инженеров по электротехнике и радиоэлектронике (IEEE) [6]. По результатам пятидесятилетней деятельности ИРЭ в мае 1962 года был опубликован специальный выпуск журнала «Труды ИРЭ» [7]. В нем ведущими мировыми специалистами по широкому спектру направлений электроники, с одной стороны, были представлены достижения, а с другой стороны – прогнозы развития электроники на пятьдесят лет вперед, т. е. до 2012 года.

В области биомедицинской электроники профессор L.V. Lusted предсказывал, что к этому году почти все органы тела можно будет заменять искусственными органами со встроенными в тело человека системами управления на базе использования микрокомпонентов, микротехнологий, широкого набора пластиковых материалов. Кроме того, для обеспечения задач энергопитания можно будет использовать специальные электрические схемы в виде татуировок на поверхности кожи [8]. Чуть позже целесообразность, возможность создания искусственной имплантируемой почки стали обсуждаться на научных конференциях [9].

В начале нашего века профессор D.A.B. Lindberg обсудил реализацию предсказаний профессора L.V. Lusted: технологии замены органов базируются на технологиях трансплантации донорских органов, есть существенный прогресс в технологиях имплантации кардиостимуляторов [10].

Следует отметить, что первую в мире успешную трансплантацию почки выполнил 23 декабря 1954 года Джозеф Мюррей, нобелевский лауреат 1991 года, в Бостоне, США. В нашей стране первую успешную трансплантацию почки человеку выполнил академик Б.В. Петровский в апреле 1965 года. За цикл работ по пересадке почки в клинике Б.В. Петровскому, Н.А. Лопаткину, Ю.М. Лопухину, Г.М. Соловьеву и В.И. Шумакову в 1971 году была присуждена Государственная премия СССР [11].

### Методы и подходы

Для разработки имплантируемой полностью искусственной почки (ИПИП) как изделия микроэлектроники планируется использовать следующие основные методы:

- системная инженерия – структуризация ИПИП с биологическими обратными связями как сложного объекта на основе поиска и определения области компромисса между полным известным описанием свойств антропоморфной почки человека и упрощением этого описания с целью создания модели ИПИП, приемлемой для реализации задач проектирования;
- компромиссное описание, структурно-параметрический синтез и идентификация сложной системы мочеобразования, в основе которого лежат следующие основные процес-

\* Этот номер нашего журнала целиком посвящен статьям, подготовленным по материалам докладов на XV Международной научной конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии – ФРЭМЭ'2022», состоявшейся 28-30 июня 2022 года в Суздале и Владимире.

сы: гломерулярная фильтрация, канальцевая реабсорбция, канальцевая секреция, синтез веществ в структуре почки для секреции физиологических веществ в кровь (инкреторная функция) либо для их выделения (экскреторная функция);

- системный анализ – структурно-параметрический синтез и идентификация ИПИП с биологическими обратными связями как сложной системы, проектируемой «сверху-вниз» и «снизу-вверх» в части электронно-компонентной базы, микросистем.

Базовая модель ИПИП должна удовлетворять следующим требованиям к технологиям:

- использовать технологии интерпозеров для интеграции и совмещения различных функциональных модулей в одном корпусе, в том числе модулей, обеспечивающих процесс гломерулярной (клубочковой) фильтрации крови для создания первичной мочи, модулей, обеспечивающих очищение первичной мочи непосредственно от токсинов, модулей выведения мочи с учетом необходимых для ее функционирования биологических обратных связей, таких как тубулогломерулярная обратная связь, механизмы реабсорбции, взаимодействия ансамблей нефронов;
- использовать технологии вычислительной литографии для дизайна ИПИП, структурно-параметрический синтез и идентификацию ИПИП с биологическими обратными связями, как сложной системы, проектируемой «сверху-вниз» и «снизу-вверх» на базе необходимого комплекса литографических процессов от нанометрового до микронного диапазонов, макромасштабов, обеспечивающих локальные пространственные характеристики проектируемых биоподобных модулей, в том числе топологию и размеры пористых структур, обеспечивающих требования к характеристикам молекулярного и ионного транспорта;
- развитие технологий микро-, нанoeлектромеханических систем, микро-, нанофлюидики;
- развитие технологий беспроводного энергообеспечения, мониторинга и управления ИПИП.

Технологии должны обеспечивать для базовой модели ИПИП:

- пространственные размеры не больше, чем у природных почек (длина 11...13 см, ширина 5...6 см, толщина 3...4 см при массе 120...200 г);
- система должна функционировать без внешнего диализата;
- скорость клубочковой фильтрации ~ 120 мл/мин;
- очищение крови от уремических токсинов методом перманентной гемофильтрации с одновременной реабсорбцией и получением вторичной мочи при интракорпоральном подключении к сердечно-сосудистой системе пациента;
- элиминацию низко- и среднемолекулярных метаболитов с молекулярной массой от 50 до 70 000 дальтон;
- удаление мочи в диапазоне от 1 до 3 л/сут;
- при артериальном давлении у пациента в диапазоне от 110/70 до 130/85 мм рт. ст. элиминация органических метаболитов, средний массовый расход удаления веществ, г/сут, не менее:
  - мочевины: 24;
  - креатинина: 2,5;
  - мочевой кислоты: 1,2;
- эффективность удаления избытка ионов должна оцениваться средним массовым расходом удаления натрия (калия) не менее 3 г/сут;
- материалы должны быть биосовместимыми,
- должны быть обеспечены процессы самоочищения мембран.

#### **Основополагающая концепция разработки полностью искусственной почки как изделия микроэлектроники**

Для функционирования антропоморфной почки ключевую роль играют биологические обратные связи, такие как тубу-

логломерулярная обратная связь, механизмы реабсорбции, взаимодействия ансамблей нефронов [12]. Вызывает удивление и восхищение, что природная почка в своих канальцах реабсорбирует более 99 % фильтрата, 173 л/сут, полученного из клубочков, и выводит, секретирует токсические вещества со скоростью 1,4 л/сут в мочевой пузырь [5].

В соответствии с общей идеологией описания нелинейных систем, например [13], базовая модель ИПИП должна быть нелинейной за счет наличия обратных связей. Причем именно эти обратные связи должны обеспечивать эффективность процессов очищения крови, секреции и поддержания водно-солевого баланса. Их эффективность может зависеть пороговым образом от величины клубочковой фильтрации, т. е. если она недостаточна велика, то эффективность всех процессов мала.

Аналогичная ситуация возникает при лазерной генерации оптического излучения [13].

#### *Список литературы:*

1. Groth T., Stegmayr B.G., Ash S.R. et al. Wearable and implantable artificial kidney devices for end-stage kidney disease treatment – Current status and review // *Artificial Organs*. 2022. Vol. 00. PP. 1-18.
2. Wieringa F.P. Technological and biological advances to enable the development of implantable artificial kidneys / General presentation on Special Session: International Consortium to Create Implantable Artificial Kidneys, IDEAS, Innovation in Dialysis: Expediting Advanced Symposium, University of Washington, 2022, August 16<sup>th</sup> / <https://www.youtube.com/watch?v=4N0M70IxWGE>.
3. Беспапов В.А., Селищев С.В. Пазл для имплантируемой искусственной почки // *Медицинская техника*. 2021. № 1. С. 1-4.
4. Wieringa F.P., Sheldon M. The Kidney Health Initiative innovation roadmap for renal replacement therapies: Building the yellow brick road, while updating the map // *Artificial Organs*. 2020. Vol. 44. PP. 111-122.
5. Dang B.V., Taylor R.A., Charlton A.J. et al. Towards portable artificial kidneys: The role of advanced microfluidics and membrane technologies in implantable systems // *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*. 2020. Vol. 13. PP. 261-279.
6. History of the IEEE / <https://www.ieee.org/about/ieee-history.html>.
7. Berkner L.V. IRE – The first 50 years // *Proceedings of the IRE*. 1962. Iss. 5. PP. 559-560.
8. Lusted L.B. Bio-medical electronics – 2012 A.D. // *Proceedings of the IRE*. 1962. Iss. 5. PP. 636-637.
9. Waugh H.V., Adllesee A.J. The feasibility of an artificial implantable kidney / *Proceedings of the 19<sup>th</sup> Ann. Int. Conf. IEEE EMBS*. 1997. Vol. 6. PP. 2568-2571.
10. Lindberg D.A.B. Bio-medical electronics – Update // *Proceedings of the IEEE*. 2000. Vol. 88. № 4. PP. 590-592.
11. Кабанова С.А., Богопольский П.М. Пересадка почки: история, итоги и перспективы (к 50-летию первой успешной пересадки почки в России) // *Трансплантология*. 2015. № 2. С. 49-58.
12. Наточин Ю.В. Почка: орган выделения или сохранения? // *Успехи физиологических наук*. 2019. Т. 50. № 4. С. 14-25.
13. Хакен Г. Синергетика. – М.: Мир, 1980. 450 с.

*Сергей Васильевич Селищев,  
д-р физ.-мат. наук, профессор, директор,  
Институт биомедицинских систем,  
Национальный исследовательский  
университет «Московский институт  
электронной техники»,  
г. Москва, г. Зеленоград,  
e-mail: sersel@miee.ru*