

**РАЗРАБОТКА МИКРОМАШИННЫХ КИБЕРНЕТИЧЕСКИХ ПЛАТФОРМ
ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КАПИЛЛЯРНЫХ СЕТЕЙ IN VITRO
В ПРОСТРАНСТВЕ ОРГАНИЗОВАННЫХ МИКРОПОТОКОВ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ**

Е.В. НАЙДЁНОВ

*Смоленский филиал «Национального Исследовательского Университета «МЭИ»,
Энергетический проезд, 1, г. Смоленск, Смоленская область, Россия, 214013*

Аннотация. Работа посвящена созданию технологии и специального оборудования для культивирования самопроизвольно развивающихся функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей in vitro – базовой основы искусственных тканеподобных образований с заданными биологическими свойствами, и является научно-инженерным продолжением проектов РФФИ №94-04-13544 «Структурный анализ микрососудистых бифуркаций» и №96-04-50991 «Клеточная и тканевая инженерия эндотелия (формирование в культуре эндотелия in vitro функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей)». Предлагаемая технология, позволяет формировать объёмные эндотелиальные капиллярные сети вокруг микрофлюидных матриц, погружённых в специально сконструированный динамический гель. В 2013 году корейской исследовательской группой под руководством Noo Li Jeon удалось, применяя близкий подход, воспроизвести феномен функционирующих саморазвивающихся эндотелиальных капиллярных сетей с массопереносом in vitro, что полностью подтвердило правильность концепции, изложенной в вышеуказанных проектах. С использованием системы математического моделирования Matlab&Simulink и системы инженерного проектирования Cadence Orcad разработана имитационная математическая модель и принципиальные электрические схемы модулей экспериментального реактора, что позволило сэкономить значительные финансовые средства, выделяемые на НИОКР такого рода. Полученная модель содержит 5,4 млн. базовых блоков Simulink и выполняет более 7 000 различных математических функций, отражая поведение устройства в стационарных и нестационарных условиях. Управление устройством реализовано на основе нейросетевой технологии. Портативная автономная микромашина кибернетическая платформа включает микрофлюидную матрицу, генераторы микропотоков жидкой фазы питательной среды, систем жизнеобеспечения эндотелиальной культуры, системы автоматической цифровой визуализации процесса ангиогенеза, систему передачи шифрованных данных по защищённому радиоканалу, цифровые системы управления. Все системы многократно резервированы, что позволяет изде-лю функционировать в автономном режиме в течении длительного времени (до года и более).

Ключевые слова: эндотелиальные капиллярные сети in vitro, микрофлюидные чипы, аппаратная платформа, микропотоки

**DEVELOPMENT MICROMACHINED CYBER PLATFORMS TO CULTIVE ENDOTHELIAL
CAPILLARY NETWORKS IN VITRO IN THE SPACE ORGANIZED MICROFLOWS NUTRIENT
MEDIUM**

E.V. NAIDYONOV

*Smolensk Branch of National Science University Moscow Power Engineering Institute,
Energy transportation, 1, Smolensk, Smolensk region, Russia, 214013*

Abstract. This work is devoted to the development of technology and special equipment for the cultivation of spontaneously developing functioning endothelial capillary networks in vitro as the basis of artificial cloth-like structures with desired biological properties. It is the scientific and engineering projects RFBR №94-04-13544 «Structural analysis of microvascular bifurcations" and №96-04-50991 «Cell and Tissue Engineering endothelium (formation in endothelial culture in vitro the functioning self-developing capillary networks)." The proposed technology allows the author to form three-dimensional capillary endothelial network around microfluidic arrays, immersed in a specially designed dynamic gel. In 2013, the Korean research team under the leadership Noo Li Jeon has reproduced, using a similar approach, the phenomenon of self-developing functioning endothelial capillary networks with mass transfer in vitro. It has fully confirmed the validity of the concept proposed in the listed projects. Using system of the mathematical modeling Matlab & Simulink and system engineering design Cadence Orcad it was developed simulation mathematical model and circuit diagrams experimental reactor modules, it allows to saving considerable financial resources allocated to research and development of this kind. The resulting model contains 5.4 million basic Simulink blocks and performs more than 7,000 differ-

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашинных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей in vitro в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

ent mathematical functions, reflecting the behavior of devices in stationary and non-stationary conditions. Device control is based on neural network technology. Portable stand-alone microcomputers cyber platform includes microfluidic matrix, generators of microflows liquid phase nutrient medium, life-support systems of endothelial culture system of automatic digital imaging process of angiogenesis, the transmission system of encrypted data over a secure radio, digital control systems. All systems are backed up multiple times, allowing the product to operate in stand-alone mode for a long time (up to a year or more).

Key words: endothelial capillary networks in vitro, microfluidic chips, hardware platform, microflows.

Цель исследования – разработка микромашиных кибернетических платформ для культивирования саморазвивающихся и функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей, сопряжённых с организованными в пространстве *in vitro* микропотоками питательной среды.

В исследованиях ангиогенеза *in vitro* установлено, что эндотелиальные клетки при определенных условиях могут самопроизвольно организовываться в трёхмерные капиллярные сети, которые при сопряжении с организованными в пространстве микропотоками питательной среды канализируются и приобретают способность к массопереносу. Гемодинамический фактор *in vivo* – играет решающую роль в развитии микрососудистых капиллярных сетей. Включение гидродинамического фактора в культуру эндотелиальных клеток сложнейшая научно-техническая задача [1, 3, 4, 6, 8].

Начиная с 2012 года ведутся совместные разработки учёных из Кореи, США и Японии по получению полноценной технологии культивирования эндотелиальных капиллярных сетей в пространстве микрофлюидных чипов [18]. В частности, группе корейских учёных под руководством Noo Li Jeon удалось воспроизвести *in vitro* ангиогенез капиллярных образований с последующей канализацией сетей [9, 15-17, 22]. Гидродинамический фактор в полученном образовании капиллярных сетей присутствует за счёт силы тяжести жидкостей в чипе. Позднее исследовательская группа под руководством John P Morgan и Abraham D Stroock'a реализовала свой микрофлюидный чип в котором также формируются капиллярные сетевидные образования *in vitro* [14, 19, 25]. Гидродинамический фактор включён путём введения питательной среды микрочипа и гидрогеля извне, через управляемые микронасосы [1, 9, 15, 19].

Большинство из представленных в мире на сегодняшний день микрофлюидных платформ, позволяющих культивировать эндотелиальные капиллярные сети основаны на схожей конструкции: в плоскости микрофлюидного чипа расположена канализированная микроотверстиями матрица из стекла в которой расселяют эндотелиальные клетки, а затем пропускают питательный раствор [6, 8, 9, 15-19, 22, 25]. В результате эндотелиальные капиллярные сети формируются внутри матрицы, в плоскости микрофлюидного чипа. Такая конструкция имеет ряд преимуществ: простота изготовления, отсутствие необходимости использования сложной по составу внешней среды гидрогеля и др. Тем не менее, имеются ряд важных недостатков: невозможно извлечь тканевую структуру из матрицы, ограниченная площадь области, в которой формируются капиллярные сети, однократность применения микрофлюидного чипа. Очевидным решением является разработка конструкции *аппаратной платформы (АП) биореактора (БР)*, в котором можно формировать объёмные тканевые капиллярные образования с возможностью извлечения биомассы и управлением процессом роста капиллярных сетей [1, 3, 4, 6, 8, 18, 22].

Материалы и методы исследования. Разрабатываемая АП состоит из четырёх основных блоков: резервуара с питательной жидкостью, микронасоса, камеры биореактора, системы управления и обработки данных, разделённой цифровой системой управления электропитанием (рис.1). В камере биореактора расположен набор измерительных датчиков, система технического зрения, система открывания микроклапанов и дозирования микропотоков миниатюрной матрицы, система фильтрации и очистки, система распределения факторов роста. АП автономна, герметична, самостерилизующаяся, содержит независимую систему батарейного питания и термостатирования [1, 3, 4, 6, 8].

Конструкция матрицы микропотоков физраствора имеет ряд схожих технических решений с популярной технологией западных микрофлюидных матриц: капиллярные сети образуются в пространстве гидрогеля под влиянием управляемого потока питательной жидкости. Отличия между технологиями: формирование капиллярных сетей происходит не в замкнутой плоскости стеклянной матрицы, а в пространстве биокамеры. Если в зарубежных технологиях матрица выполняется путём лазерной резки микродорожек по стеклу с насечками, то в предлагаемом решении она формируется из миниатюрных трубок, на сторонах которых расположены микроотверстия [9, 11, 14]. Через них в среде гидрогеля, формируются капиллярные отростки [20, 24]. Такое решение наиболее близко к процессу роста капиллярных сетей в естественных условиях и позволяет произвольно формироваться и катализироваться эндотелиальным капиллярным образованиям в пространстве гидрогеля. Миниатюрные трубки покрыты слоем эндотелия. На участки, где происходит рост клеточных образований добавляются факторы роста [12, 14, 21, 23]. Путём управления потоком питательной жидкости в миниатюрных трубках, а также соблюдая параметры среды камеры биореактора появляется возможность управлять процессом роста капиллярных образований (рис. 2) [3, 4, 6, 8].

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашиных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей *in vitro* в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

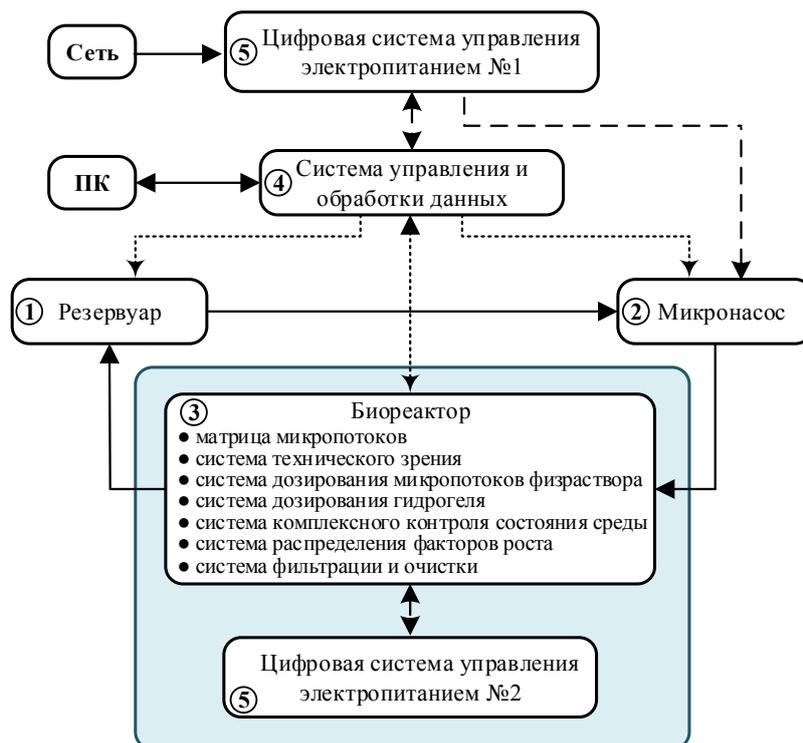


Рис. 1. Структура аппаратной платформы

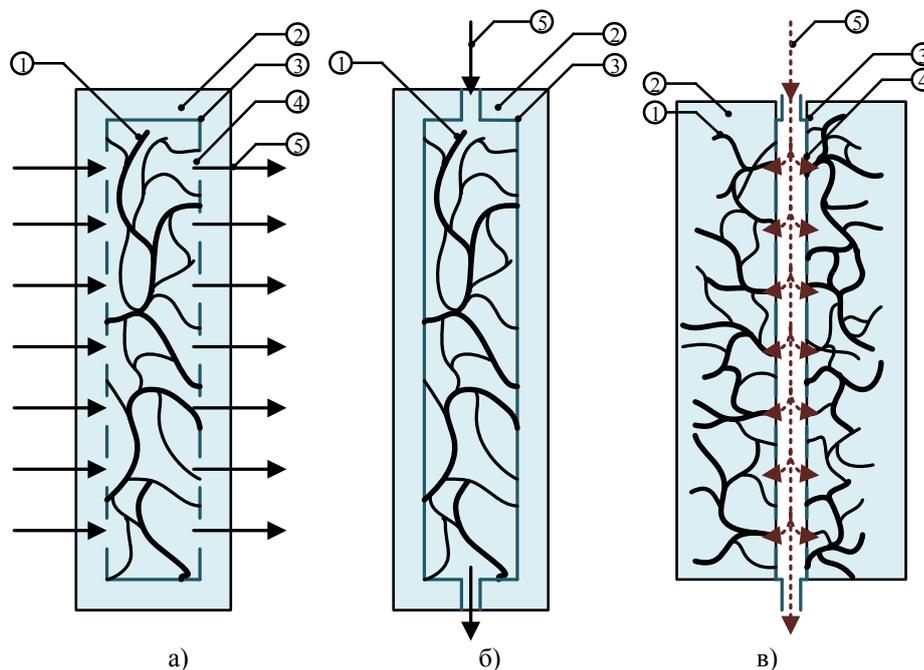


Рис. 2. Разновидности технологий получения эндотелиальных капиллярных сетей:

а – технология группы проф. Noo Li Jeon (Корея); б – технология группы проф. John P Morgan и Abraham D Stroock'a (США); в – разработка группы проф. Глотова (Россия); 1 – капиллярные сетевые образования; 2 – гидрогель; 3 – корпус трубки матрицы; 4 – микроотверстия; 5 – поток питательной жидкости

В АП камера биореактора изолирована от остальных отсеков, имеет независимую систему охлаждения и батарейного питания. Корпус технической системы высокопрочный, содержит защиту биореактора при падениях. В качестве системы управления применяются миниатюрные одноплатные компьюте-

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашинных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей in vitro в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

ры Raspberry Pi с набором модулей расширения. Связь с компьютером оператора может осуществляться в том числе и по защищённому радиоканалу. Полученный вес опытной АП составляет 5400 грамм. Размеры 250x380x55мм (рис.3). Особенности разрабатываемой технической системы направлены на возможность проведения опытов вне специализированных микробиологических лабораторных помещений.

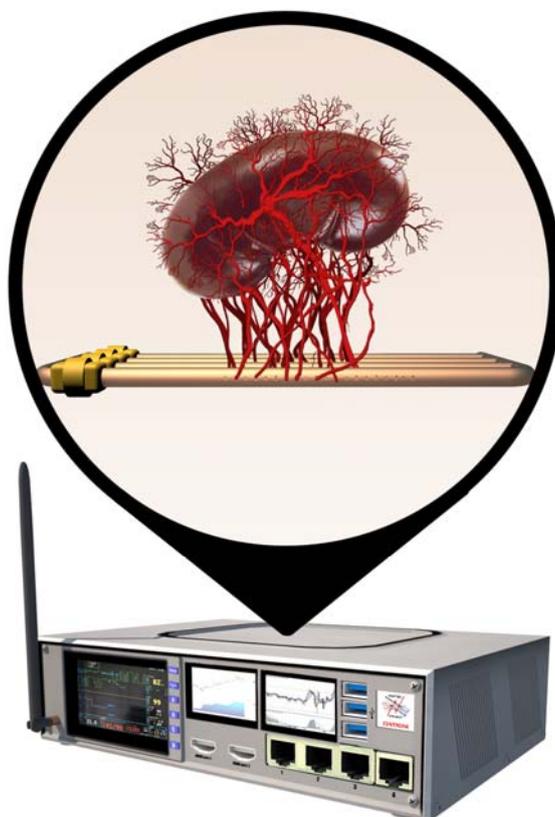


Рис. 3. Эскиз аппаратной платформы биореактора

Предпосылки создания устройства, позволяющего культивировать эндотелиальные капиллярные сети с заданным объёмом тканевой массы, были выдвинуты при реализации грантов РФФИ №94-04-13544 «Структурный анализ микрососудистых бифуркаций», №96-04-50991 «Клеточная и тканевая инженерия эндотелия (Формирование в культуре эндотелия *in vitro* функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей)». Результатом реализации одного из грантов стало создание в 1997 году макетной установки по описанному принципу (рис. 1) [1].

Результаты и их обсуждение. Перед началом опыта в АП по получению капиллярных образований было проведено математическое моделирование всей технической системы в том числе биологических процессов, происходящих в камере БР. Моделирование включало в себя создание собственных алгоритмов управления сложной технической системой, где присутствие человека-оператора по технологическим условиям ограничено, а также разработку адекватных математических моделей формирования тканевых образований в пространстве гидрогеля, наиболее близко описывающих реальные биологические процессы. Кроме того, задачей математической модели является учёт поведения большого количества клапанов, наблюдение концентрации углекислого газа и кислорода в камере БР, напряжённости pH, эффективности применения различных факторов роста, дренаж жидкой фазы из камеры БР и др. [7]. Структура технической системы, для которой формировалась математическая модель представлена на рис. 4.

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашинных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей *in vitro* в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

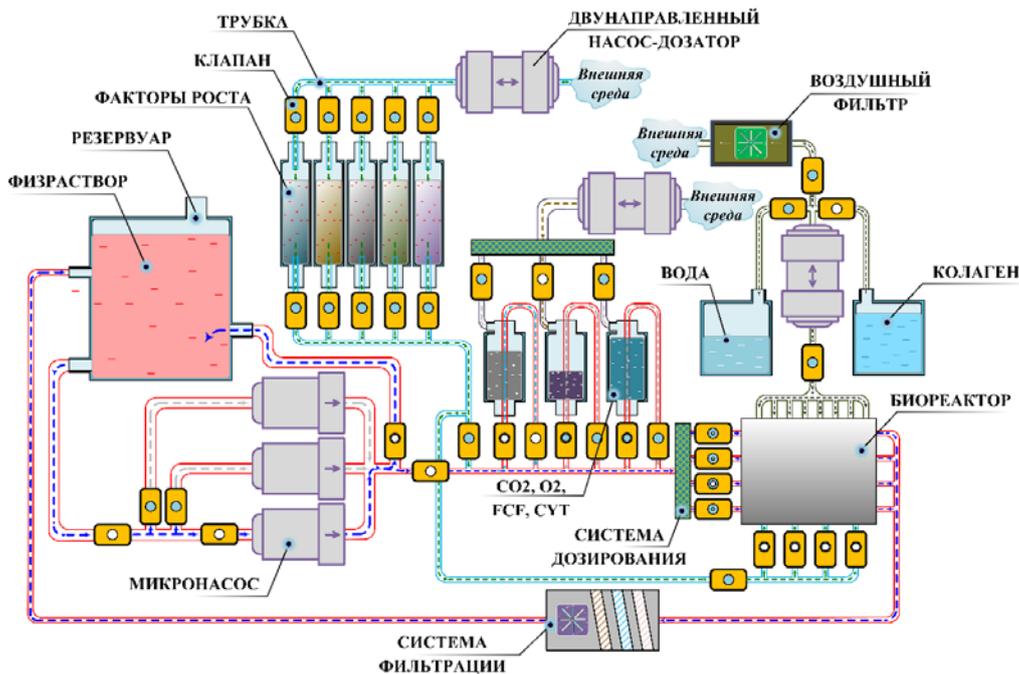


Рис. 4. Функциональная-схема аппаратной платформы

Математическая модель была разработана в среде системы компьютерной математики Matlab&Simulink R2014a с применением пакетов Matlab SimBiology и Simulink Stateflow. Полученная модель (рис.5) содержит 5,4 млн. базовых блоков Simulink и выполняет более 7 000 различных математических функций, отражая поведение устройства в стационарных и нестационарных условиях [5].

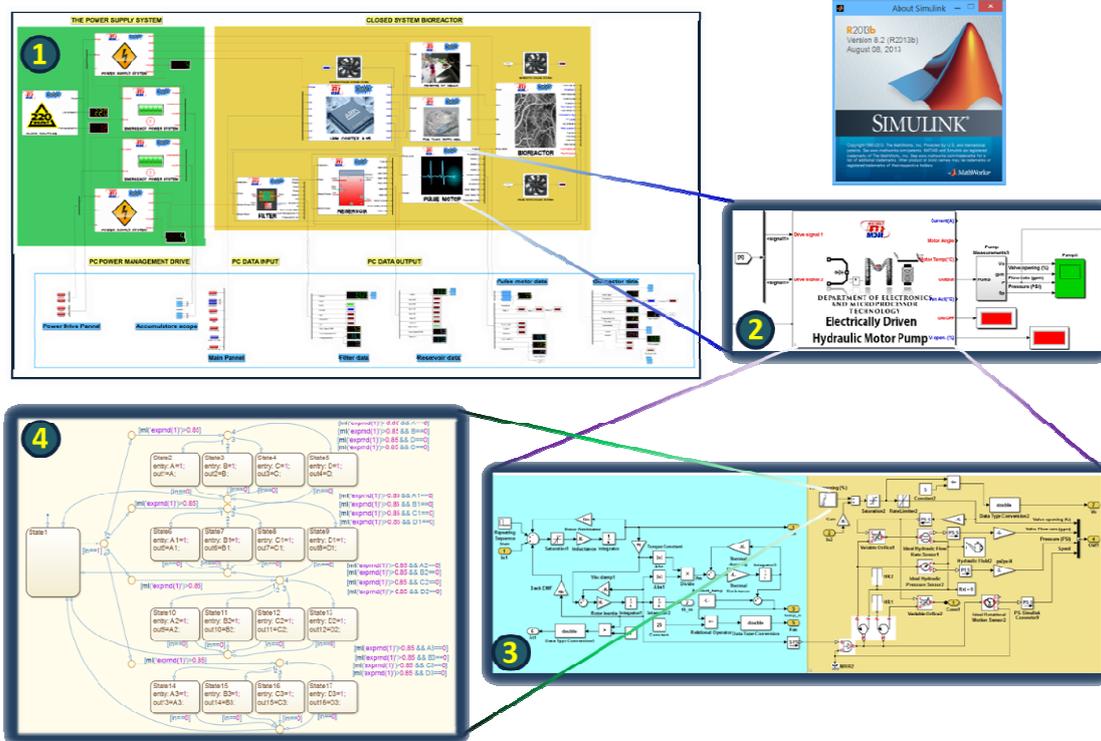


Рис. 5. Математическая модель аппаратной платформы: 1 – полная математическая модель технической системы; 2 – модель субблока Simulink; 3 – модель подсистемы субблока; 4 – машина состояний элемента модели

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашинных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей in vitro в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

Заключение. Разработка микромашиных кибернетических платформ для культивирования саморазвивающихся и функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей, сопряжённых с организованными в пространстве *in vitro* микропотоками питательной среды представляет собой новое научно-инженерное биотехнологическое направление. Создание и освоение отечественной технологии саморазвивающихся капиллярных сетей, с управляемой микроциркуляцией жидкой фазы питательной среды, позволит приступить к работам по созданию примитивных, а потом более сложных, многоклеточных образований с заданными свойствами, например:

1. опухолеподобные образования *in vitro*, пронизанные функционирующими капиллярами;
2. структурно-функциональные макро-микроскопические единицы органов, такие как остеон, мышечное волокно, ацинус, печеночная долька, нефрон;
3. органоподобные образования, такие как искусственная поджелудочная железа и другие эндокринные железы;
4. искусственные биологические материалы, такие как мышечные ткани;
5. искусственная плацента.

Проделанная работа показывает, что задача, связанная с разработкой биореакторов, в которых сопряжены в одной системе культура эндотелиальных клеток и организованные микропотоки жидкой фазы питательной среды, в настоящее время актуальна и реальна в техническом исполнении на основе современных достижений в области компьютерного проектирования и конструирования.

Разрабатываемая технология искусственных биологических капиллярных сетей будет востребована в фармакологии, биопротезировании, пищевой промышленности и многих других областях и открывает широкие перспективы в медицине в целом.

В настоящее время исследовательской международной группой на базе студенческого КБ филиала «НИУ «МЭИ» в г. Смоленске ведётся сборка первого отечественного экспериментального макета аппаратной платформы биореактора на основе указанных выше принципов и подходов.

Проект отмечен рядом дипломов и сертификатов. Является победителем инвестиционной сессии «Лучший технический проект» молодёжного форума Селигер 2014 и финалистом всероссийского конкурса перспективных научных разработок «Stand Up Science 2014» от федерального агентства «Росмолодёжь». Отмечен почётным дипломом III всероссийского конгресса молодых учёных 2014 как лучшая научная работа.

Выводы:

1. Предложена новая отечественная технология культивирования в искусственной среде эндотелиальных капиллярных сетей.
2. Проведено комплексное моделирование конструируемой аппаратной платформы биореактора, позволившее доказать перспективность реализации заложенных идей.
3. Разработаны и запатентованы ряд составляющих модулей будущего устройства, имеющие многоцелевую направленность.

Литература

1. Глотов В.А. Клеточная и тканевая инженерия эндотелия формирование в культуре эндотелия *in vitro* функционирующих саморазвивающихся капиллярных сетей. Экспериментальные подходы // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. 1997. Т. 2, Вып. 1. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-2-html/3.htm>
2. Глотов В.А. Перспективы получения саморазвивающихся и функционирующих капиллярных сетей *in vitro* на основе клеточных культур эндотелия. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М.: «РАМН», 2003. С. 64–68.
3. Глотов В.А. Тканеподобные образования с заданными биологическими свойствами на основе клеточной и тканевой инженерии *in vitro* эндотелиальных капиллярных сетей // Труды X международной научно-технической конференции «Физика и радиоэлектроника в медицине и экологии (ФРЭМЭ'2012)». Книга 3. Владимир, 2012. С. 37–41.
4. Глотов В.А., Найдёнов Е.В., Якименко И.В. От моделирования ангиогенеза IN VITRO к созданию искусственных биологических образований с заданными свойствами на основе технологии саморазвивающихся капиллярных сетей. // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. 2013. Т. 12, Вып. 2. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-38-html/glotov/glotov.htm>
5. Найдёнов Е.В. Компьютерное проектирование и моделирование в САПР и СКМ узлов микромашиных кибернетических платформ для культивирования саморазвивающихся и функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей // Материалы докладов XV международной научной конференции

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашиных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей *in vitro* в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

студентов и аспирантов «Системы компьютерной математики и их приложения». Вып. 15. Смоленск: Изд-во СмолГУ, 2014. С. 34–36.

6. Найдёнов Е.В. Предпосылки создания микромашиных кибернетических платформ для культивирования саморазвивающихся и функционирующих эндотелиальных капиллярных сетей // Вестник государственной медицинской академии 2014, специальный выпуск Материалы II Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века». Смоленск: Изд-во СГМА, 2014. С. 46–48.

7. Найдёнов Е.В. Разработка технической платформы многофункционального биологического реактора // Тезисы докладов XX Международной научно-технической конференции студентов и аспирантов «Радиоэлектроника, электротехника и энергетика». Т. 1. М.: Издательский дом МЭИ, 2014. С. 215.

8. Найдёнов Е.В., Андрейкин С.А., Прокофьева П.А., Якименко Ю.И. Клеточная и тканевая инженерия эндотелия IN VIVO и IN VITRO (инженерные подходы) // Математическая морфология. Электронный математический и медико-биологический журнал. 2013. Т. 12, Вып. 2. URL: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-38.html/naydenov/naydenov.htm>

9. Chung B.G., Lee K.H., Khademhosseini A., Lee S. H.. Microfluidic fabrication of microengineered hydrogels and their application in tissue engineering. *Lab on a Chip*. 2012. V. 12(1). P. 45–59.

10. Coquinco A., Kojic L., Wen W., Wang Y.T., Jeon N.L., Milnerwood A.J., Cynader M. A microfluidic based in vitro model of synaptic competition // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2014. V. 60. P. 43–52.

11. Hoefler I. E., den Adel B., Daemen M.J. Biomechanical factors as triggers of vascular growth // *Cardiovascular research*. 2013. V. 99(2). P. 276–283.

12. Huh D., Hamilton G. A., & Ingber D. E. From 3D cell culture to organs-on-chips // *Trends in cell biology*. 2012. V. 21(12). P. 745–754.

13. Jeong G.S., Han S., Shin Y., Kwon G.H., Kamm R.D., Lee S.H., Chung S. Sprouting angiogenesis under a chemical gradient regulated by interactions with an endothelial monolayer in a microfluidic platform // *Analytical chemistry*. 2011. V. 83(22). P. 8454–8459.

14. Jeong G.S., Kwon G.H., Kang A.R., Jung B.Y., Park Y., Chung S., Lee S. H.. Microfluidic assay of endothelial cell migration in 3D interpenetrating polymer semi-network HA-Collagen hydrogel // *Biomedical microdevices*. 2011. V. 13(4). P. 717–723.

15. Kim S., Lee H., Chung M., Jeon N. L. Engineering of functional, perfusable 3D microvascular networks on a chip // *Lab on a Chip*. 2013. V. 13(8). P. 1489–1500.

16. Lee H., Chung M., Jeon N. L. Microvasculature: An essential component for organ-on-chip systems // *MRS Bulletin*. 2014. V. 39 (01). P. 51–59.

17. Lee H., Kim S., Chung M., Ki J. H., Jeon N. L. A bioengineered array of 3D microvessels for vascular permeability assay // *Microvascular research*. 2014. V. 91. P. 90–98.

18. Li D. *Encyclopedia of microfluidics and nanofluidics*. Springer, 2008.

19. Morgan J.P., Delnero P.F., Zheng Y., Verbridge S.S., Chen J., Craven M., Stroock A.D. Formation of microvascular networks in vitro // *Nature protocols*. 2013. V. 8(9). P. 1820–1836.

20. Stapor P.C., Azimi M.S., Ahsan T., Murfee W.L. An angiogenesis model for investigating multicellular interactions across intact microvascular networks. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2013. V. 304(2). P. 235–245.

21. Verbridge S.S., Chakrabarti A., DelNero P., Kwee B., Varner J.D., Stroock A.D., Fischbach C. Physicochemical regulation of endothelial sprouting in a 3D microfluidic angiogenesis model. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013. V. 101(10). P. 2948–2956.

22. Yeon J.H., Ryu H.R., Chung M., Hu Q.P., Jeon N. L. In vitro formation and characterization of a perfusable three-dimensional tubular capillary network in microfluidic devices // *Lab on a chip*. 2012. V. 12(16). P. 2815–2822.

23. Zervantonakis I.K., Kothapalli C.R., Chung S., Sudo R., Kamm R.D. Microfluidic devices for studying heterotypic cell-cell interactions and tissue specimen cultures under controlled microenvironments // *Biomicrofluidics*. 2011. V. 5(1). P. 406.

24. Zhang L.G., Khademhosseini A., Webster T. *Tissue and Organ Regeneration: Advances in Micro-and Nanotechnology*. CRC Press, 2014.

25. Zheng Y., Chen J., Craven M., Choi N.W., Totorica S., Diaz-Santana A., Stroock A.D. In vitro microvessels for the study of angiogenesis and thrombosis // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012. V. 109(24). P. 9342–9347.

References

1. Glotov VA. Kletochnaya i tkanevaya inzheneriya endoteliya formirovanie v kul'ture endoteliya in vitro funktsioniruyushchikh samorazvivayushchikhsya kapillyarnykh setey. Eksperimental'nye podkhody. Mate-

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашиных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей in vitro в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

matischeckaya morfologiya. Elektronnyy matematicheskiy i mediko-biologicheskii zhurnal. 1997;2(1): <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-2-html/3.htm>. Russian.

2. Glotov VA. Perspektivy polucheniya samorazvivayushchikhsya i funktsioniruyushchikh kapillyarnykh setey in vitro na osnove kletochnykh kul'tur endoteliya. Byulleten' eksperimental'noy biologii i medi-tsiny. Moscow: «RAMN»; 2003. Russian.

3. Glotov VA. Tkanepodobnyye obrazovaniya s zadannymi biologicheskimi svoystvami na osnove kletochnoy i tkanevoy inzhenerii in vitro endotelial'nykh kapillyarnykh setey. Trudy X mezhdunarodnoy nauchno-tehnicheskaya konferentsiya «Fizika i radioelektronika v meditsine i ekologii (FREME'2012)». Kniga 3. Vladimir, 2012. Russian.

4. Glotov VA, Naydenov EV, Yakimenko IV. Ot modelirovaniya angiogeneza IN VITRO k sozdaniyu iskusstvennykh biologicheskikh obrazovaniy s zadannymi svoystvami na osnove tekhnologii samorazvivayushchikhsya kapillyarnykh setey. Matematicheskaya morfologiya. Elektronnyy matematicheskiy i mediko-biologicheskii zhurnal. 2013;12(2): <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-38-html/glotov/glotov.htm>. Russian.

5. Naydenov EV. Komp'yuternoe proektirovanie i modelirovanie v SAPR i SKM uzlov mikro-mashinnykh kiberneticheskikh platform dlya kul'tivirovaniya samorazvivayushchikhsya i funktsioniruyushchikh endotelial'nykh kapillyarnykh setey. Materialy dokladov XV mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov «Sistemy komp'yuternoy matematiki i ikh prilozheniya». Vyp. 15. Smolensk: Izd-vo SmolGU; 2014. Russian.

6. Naydenov EV. Predposylki sozdaniya mikromashinnykh kiberneticheskikh platform dlya kul'tivirovaniya samorazvivayushchikhsya i funktsioniruyushchikh endotelial'nykh kapillyarnykh setey. Vestnik gosudarstvenno meditsinskoy akademii 2014, spetsial'nyy vypusk Materialy II Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy nauki XXI veka». Smolensk: Izd-vo SGMA; 2014. Russian.

7. Naydenov EV. Razrabotka tekhnicheskoy platformy mnogofunktsional'nogo biologicheskogo reaktora. Tezisy dokladov XX Mezhdunarodnoy nauchno-tehnicheskoy konferentsii studentov i aspirantov «Radioelektronika, elektrotehnika i energetika». T. 1. Moscow: Izdatel'skiy dom MEI; 2014. Russian.

8. Naydenov EV, Andreykin SA, Prokof'eva PA, Yakimenko YuI. Kletochnaya i tkanevaya inzheneriya endoteliya IN VIVO i IN VITRO (inzhenernye podkhody). Matematicheskaya morfologiya. Elektronnyy matematicheskiy i mediko-biologicheskii zhurnal. 2013;12(2): <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-38-html/naydenov/naydenov.htm> Russian.

9. Chung BG, Lee KH, Khademhosseini A, Lee SH. Microfluidic fabrication of microengineered hydrogels and their application in tissue engineering. Lab on a Chip. 2012;12(1):45-59.

10. Coquinco A, Kojic L, Wen W, Wang YT, Jeon NL, Milnerwood AJ, Cynader M. A microfluidic based in vitro model of synaptic competition. Molecular and Cellular Neuroscience. 2014;60:43-52.

11. Hoefler IE, den Adel B, Daemen MJ. Biomechanical factors as triggers of vascular growth. Cardiovascular research. 2013;99(2):276-83.

12. Huh D, Hamilton GA, Ingber DE. From 3D cell culture to organs-on-chips. Trends in cell biology. 2011;21(12):745-54.

13. Jeong GS, Han S, Shin Y, Kwon GH, Kamm RD, Lee SH, Chung S. Sprouting angiogenesis under a chemical gradient regulated by interactions with an endothelial monolayer in a microfluidic platform. Analytical chemistry. 2011;83(22):8454-9.

14. Jeong GS, Kwon GH, Kang AR, Jung BY, Park Y, Chung S, Lee S. H.. Microfluidic assay of endothelial cell migration in 3D interpenetrating polymer semi-network HA-Collagen hydrogel. Biomedical microdevices. 2011;13(4):717-23.

15. Kim S, Lee H, Chung M, Jeon NL. Engineering of functional, perfusable 3D microvascular networks on a chip. Lab on a Chip. 2013;13(8):1489-500.

16. Lee H, Chung M, Jeon NL. Microvasculature: An essential component for organ-on-chip systems. MRS Bulletin. 2014;39(01):51-9.

17. Lee H, Kim S, Chung M, Ki JH, Jeon NL. A bioengineered array of 3D microvessels for vascular permeability assay. Microvascular research. 2014;91:90-8.

18. Li D. Encyclopedia of microfluidics and nanofluidics. Springer; 2008.

19. Morgan JP, Delnero PF, Zheng Y, Verbridge SS, Chen J, Craven M, Stroock AD. Formation of microvascular networks in vitro. Nature protocols. 2013;8(9):1820-36.

20. Stapor PC, Azimi MS, Ahsan T, Murfee WL. An angiogenesis model for investigating multicellular interactions across intact microvascular networks. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2013;304(2):235-45.

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашиных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей in vitro в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746

21. Verbridge SS, Chakrabarti A, DelNero P, Kwee B, Varner JD, Stroock AD, Fischbach C. Physico-chemical regulation of endothelial sprouting in a 3D microfluidic angiogenesis model. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013;101(10):2948-56.

22. Yeon JH, Ryu HR, Chung M, Hu QP, Jeon NL. In vitro formation and characterization of a perfusable three-dimensional tubular capillary network in microfluidic devices. *Lab on a chip*. 2012;12(16):2815-22.

23. Zervantonakis IK, Kothapalli CR, Chung S, Sudo R, Kamm RD. Microfluidic devices for studying heterotypic cell-cell interactions and tissue specimen cultures under controlled microenvironments. *Biomicrofluidics*. 2011;5(1):406.

24. Zhang LG, Khademhosseini A, Webster T. *Tissue and Organ Regeneration: Advances in Micro-and Nanotechnology*. CRC Press; 2014.

25. Zheng Y, Chen J, Craven M, Choi NW, Totorica S, Diaz-Santana A, Stroock AD. In vitro microvessels for the study of angiogenesis and thrombosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2012;109(24):9342-7.

Библиографическая ссылка:

Найдёнов Е.В. Разработка микромашинных кибернетических платформ для культивирования эндотелиальных капиллярных сетей in vitro в пространстве организованных микропотоков питательной среды // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №2. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5111.pdf> (дата обращения: 14.04.2015). DOI: 10.12737/10746