

УДК 57.089.27

© В. В. Соловьев, В. С. Акатов, Э. И. Лежнев

БИОРЕАКТОР «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ПЕЧЕНЬ»

Представлен новый биореактор «биологическая искусственная печень», предназначенный для исследования действия экстракорпоральной перфузии крови через тканевые фрагменты печени на организм. Определены основные характеристики биореактора, параметры перфузии крови через биореактор, подходы к масштабированию биореактора.

ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование методов лечения острой и хронической печеночной недостаточности (ОПН) является актуальной задачей современной медицины. Используемые для лечения ОПН физико-химические способы детоксикации крови (гемодиализ, гемоперфузия через активированный уголь, ионообменные смолы, иммобилизованные ферменты) недостаточно эффективны [1]. При их использовании наряду с токсинами могут удаляться вещества, участвующие в регуляции восстановительных процессов в пораженной печени. Поэтому представляется перспективным способ лечения ОПН путем экстракорпоральной перфузии крови больного через систему, содержащую ксеногенные метаболически активные гепатоциты. Предполагается, что ксеногенные гепатоциты, размещенные в биореакторе, могут работать как вспомогательная «искусственная печень», выполняя не только детоксикационную, но и иные специфические функции печени [1, 2].

Возможности биологического способа детоксикации крови больного с помощью ксеногенных биологически активных гепатоцитов изучаются около 30 лет. Однако, несмотря на большой экспериментальный опыт, подтверждающий эффективность такого подхода, до настоящего времени этот способ лечения ОПН не получил широкого распространения [1]. Такое состояние связано с тем, что не решен ряд проблем, в том числе и цитотехнологического характера.

Механизм действия биореакторов «биологическая искусственная печень» мало изучен [1, 3]. В связи с этим актуально создание биореактора «биологическая искусственная печень», который позволял бы исследовать действие ксеногенных гепатоцитов на организм.

В данной работе предлагается новый биореактор «биологическая искусственная печень», основанный на использовании интактных тканевых фрагментов печени, и представлен анализ основ-

ных принципов, использованных при его разработке.

1. ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ В СОЗДАНИИ БИОРЕАКТОРА «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ПЕЧЕНЬ»

Получение биосорбента

Под биосорбентом подразумевается биологически активная субстанция, основное назначение которой состоит в том, чтобы компенсировать тканеспецифические метаболические функции, утраченные печенью больного. В качестве биосорбента предлагалось использовать: фрагменты [4] или срезы ткани печени в виде тонких пластин [5]; отдельные гепатоциты, получаемые путем разрушения межклеточного вещества печени [6] или выращивания их в культуре [7]; субклеточные препараты печени [8]. В настоящий момент наибольшее применение находят живые изолированные гепатоциты, выделяемые с помощью ферментов из донорской печени [6, 9]. Однако природный многокомпонентный межклеточный матрикс, разрушаемый при выделении отдельных клеток, крайне важен для сохранения высокой функциональной активности гепатоцитов [10]. Кроме того, возникают проблемы, связанные с иммобилизацией гепатоцитов в перфузируемом биореакторе. Поэтому представляется рациональным использование гепатоцитов не в виде отдельных клеток, а в виде фрагментов ткани печени, содержащих живые гепатоциты [4, 5, 11]. Приборы для приготовления таких фрагментов существуют [12]. Однако возникают вопросы о размерах фрагментов, их форме, которые и рассмотрены в настоящей работе.

Разработка биореактора, обеспечивающего длительное сохранение функциональной активности гепатоцитов

Биореактор «биологическая искусственная печень» должен обеспечивать длительное (сутки и

более) поддержание функциональной активности большой массы (50–100 г) иммобилизованных гепатоцитов в условиях их интенсивного массообмена с перфузируемой кровью или плазмой при высокой концентрации клеток, близкой к тканевой, что необходимо для минимизации экстракорпорального объема крови [1].

В качестве биореакторов «биологическая искусственная печень» предлагались различные варианты, например проточная центрифуга, колонки с инкапсулированными гепатоцитами и с гепатоцитами на микроносителях, волоконные модули [1, 6, 13, 14]. Тем не менее до сих пор не создан биореактор, приемлемый как для широкого клинического использования, так и для исследования действия на организм экстракорпоральной перфузии крови через метаболически активные гепатоциты. Поэтому продолжается осуществление разработок и исследований в этом направлении [15].

Тип разрабатываемого биореактора «биологическая искусственная печень» зависит от того, в каком виде предполагается использование гепатоцитов. В частности, использование волоконного модуля для тканевых фрагментов представляется нецелесообразным вследствие трудности размещения фрагментов между волокнами, ограниченного массообмена между гепатоцитами во фрагментах ткани и перфузируемой через биореактор средой. Наши попытки разместить фрагменты печени размером около 0,5 мм в волоконном биореакторе и в биореакторе с пористыми плоскими мембранами с целью использования та-

кой системы в качестве «биологической искусственной печени» оказались неудачными из-за неприемлемо низкой скорости массопереноса между гепатоцитами и перфузируемой жидкостью. Наиболее перспективным, согласно нашим данным о метаболической активности гепатоцитов в приборе, является биореактор колоночного типа, заполненный фрагментами ткани и частицами нейтрального носителя.

2. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ РАЗРАБОТКИ БИОРЕАКТОРА «БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИСКУССТВЕННАЯ ПЕЧЕНЬ» КОЛОНОЧНОГО ТИПА, СОДЕРЖАЩЕГО ФРАГМЕНТЫ ПЕЧЕНИ

На рисунке представлена схема биореактора «биологическая искусственная печень» и схема его подключения к кровотоку животного. Биореактор состоит из корпуса (2) с патрубками для подвода и отвода биологической жидкости и фильтром (5). Биореактор содержит частицы носителя (3) и размещенные между ними фрагменты печени (4). Для проведения стендовых исследований биореактор подключается к резервуару с питательной средой.

Ниже рассмотрены основные положения, используемые при разработке биореактора.

Размеры фрагментов печени

Размеры фрагментов должны быть по возможности минимальными, для того чтобы диффузионные ограничения массопереноса внутри тканевых

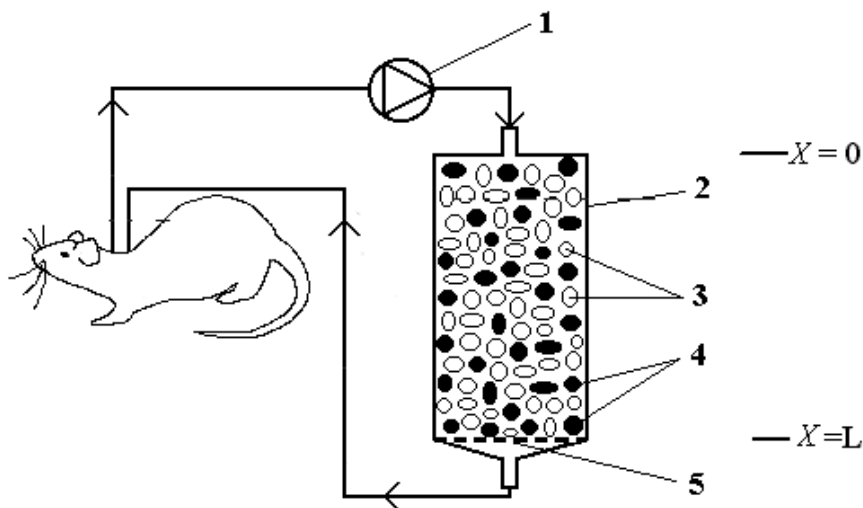


Схема биореактора «биологическая искусственная печень» и его подключения к кровотоку животного. 1 — насос, 2 — корпус биореактора, 3 — частицы носителя, 4 — фрагменты печени, 5 — фильтр, обеспечивающий удержание частиц

фрагментов не препятствовали эффективному массообмену гепатоцитов с перфузируемой кровью или плазмой крови. Наиболее приемлемыми, с этой точки зрения, были бы фрагменты размером около 100 мкм [16]. С другой стороны, необходимо учитывать, что при нарезке ткани происходит повреждение краевых клеток в слое толщиной δ . Минимальный размер δ можно оценить в 1 слой гепатоцитов, то есть около 25 мкм. Исходя из этого, минимальный размер фрагментов, при котором будет приблизительно 60 % живых гепатоцитов, составляет 100 мкм + 2 δ , или 150 мкм. Указанный процент содержания живых гепатоцитов слишком мал для эффективного использования объема биореактора. При получении изолированных гепатоцитов жизнеспособными являются 90 % клеток [1]. Для того чтобы такой процент был во фрагментах, необходимо, чтобы их размер был не менее 20 слоев гепатоцитов, что составляет около 600 мкм. При таких размерах возможно возникновение диффузионных ограничений массопереноса во фрагментах. Поэтому размер фрагментов, оптимальный для эффективного функционирования гепатоцитов, может быть не 600 мкм, а несколько ниже. Как показали наши исследования [11], наиболее эффективный синтез мочевины из хлористого аммония в пересчете на вес ткани наблюдался при размерах фрагментов 450–500 мкм. Учитывая эти данные и приведенные выше соображения, есть основания полагать такие размеры фрагментов оптимальными. Что касается формы фрагментов, то наименьшая поверхность по отношению к объему, а следовательно наименьший процент поврежденных клеток, будет в сферических фрагментах. Получение сферических частиц ткани затруднительно. Близкими к ним по степени поврежденности будут кубические частицы и параллелепипеды, нарезка которых не представляет затруднений.

**Необходимость частиц носителя.
Выбор материала носителя.
Выбор размеров частиц носителя**

Известно, что при потоке жидкости через мелкодисперсные среды со стороны жидкости возникает давление (ΔP) на частицы, которое зависит от величины потока в соответствии с законом Дарси [17]:

$$\Delta P = \frac{q\mu x}{KS}, \quad (1)$$

где q — величина потока, μ — сдвиговая вязкость жидкости, x — расстояние от начала вхождения жидкости в пористую среду (рис. 1), K — проницаемость пористой среды, S — площадь ее поперечного сечения.

Согласно закону Дарси (1), наиболее сильное давление поток оказывает на наиболее удаленные слои. Это давление способно вызвать сжатие пористого слоя [17, 18]. Эффект сжатия следует ожидать особенно значительным в случае мягких частиц, способных под давлением изменять свою форму. В результате сжатия будет происходить уменьшение пористости, проницаемости, что в конечном счете может привести к остановке потока [17]. Поскольку фрагменты печени способны легко деформироваться, то для уменьшения эффекта сжатия слоя мягких частиц ткани необходимо располагать их между жесткими частицами носителя. Возникают вопросы о том, какими должны быть эти частицы, в каком соотношении с фрагментами печени их следует смешивать.

Вопрос о размерах частиц носителя следует рассматривать исходя из того, что добавление частиц носителя не должно привести к уменьшению проницаемости пористой среды, что способствовало бы увеличению давления потока жидкости и повышало бы возможность сжатия пористого слоя. Известно, что наименьшее сопротивление потоку смеси частиц будет в том случае, если частицы имеют одинаковый размер [18]. Следовательно, частицы носителя следует выбирать близкими по размерам фрагментам ткани печени, то есть около 0,5 мм.

При выборе материала частиц носителя следует учитывать, что при их соприкосновении с фрагментами ткани будет ухудшаться массообмен гепатоцитов с окружающей жидкостью, что приведет к снижению эффективности их функционирования. Такой же эффект будет при взаимном соприкосновении фрагментов печени. Наименьший неблагоприятный эффект следует ожидать в том случае, когда фрагменты ткани будут расположены между пористыми частицами носителя, обеспечивающими диффузионный массообмен. Из этого вытекает, что частицы носителя имеет смысл изготавливать из пористого материала, обеспечивающего эффективный массоперенос и обладающего прочностью, достаточной для сохранения структуры частиц при давлениях, возникающих в результате потока жидкости.

Вопрос о соотношении количества частиц носителя и фрагментов ткани представляет особую сложность. Из сказанного выше ясно, что это соотношение может зависеть от величины потока, которая может определяться различными причинами. Величина потока жидкости должна быть достаточно большой, чтобы обеспечивать гепатоциты в биореакторе кислородом. Уравнение для падения концентрации кислорода $c(x)$ при протекании крови или ее плазмы через биореактор можно получить исходя из предположения, что в слое толщиной dx поток жидкости q вносит $qc(x)$ и выносит $qc(x+dx)$ кислорода и разность между

этим количествами равна скорости потребления, которая пропорциональна концентрации ткани в объеме (ρ), объему слоя (Sdx) и скорости потребления кислорода (α). Как показали наши исследования дыхания гепатоцитов во фрагментах размером $0,5 \times 0,5 \times 1$ мм [11], такое предположение представляется разумным, поскольку потребление кислорода не зависело от концентрации O_2 в среде инкубации при падении ее вплоть до 30 мкМ. Решая полученное уравнение

$$q \frac{dc(x)}{dx} = \frac{-\alpha \rho S x}{q}, \quad (2)$$

находим

$$c(x) = c(0) - \frac{\alpha \rho S x}{q}. \quad (3)$$

Полагая, что для эффективной работы гепатоцитов в тканевых фрагментах концентрация кислорода на выходе из биореактора ($x = L$) не должна быть ниже приведенного выше критического значения $c^* = 30$ мкМ, находим минимальное значение потока

$$q_{\min} = \frac{\alpha m_T}{c(0) - c^*}, \quad (4)$$

где m_T — масса ткани в биореакторе ($m_T = \rho_T SL$). Если протекает плазма, то при значениях α около 1×10^{-6} моль/мин/г, полученных нами ранее для фрагментов печени [11], которые согласуются с данными литературы [16], при $c(0) = 200$ мкМ (жидкость уравновешена с воздухом) величина минимального значения потока равна 300 мл/ч на 1 г ткани печени.

При протекании через биореактор крови следует учитывать содержание кислорода не только в плазме, но и в эритроцитах. В этом случае $c(x)$ — концентрация кислорода в крови, которая включает содержание кислорода в плазме $0,6c_{II}(x)$ и в гемоглобине эритроцитов $c_{Г}(x)$. Как известно [16], $c_{Г}(x)$ является нелинейной функцией от $c_{II}(x)$, то есть $c_{Г} = c_{Г}(c_{II})$.

Коэффициентом 0,6 учитывается тот факт, что плазма составляет около 60 % объема крови. Выражение (4) для крови принимает вид:

$$q_{\min} = \frac{\alpha m_T}{0,6(c_{II}(0) - c^*) + c_{Г}(0) - c_{Г}(c^*)}, \quad (5)$$

где $c_{II}(0)$ и $c_{Г}(0)$ — концентрации кислорода в плазме и содержание кислорода в эритроцитах в единице объема крови на входе в биореактор. Величина $c_{II}(0)$ в артериальной крови составляет около 130 мкМ, и содержание кислорода в эритро-

цитах $c_{Г}(0)$ при этом максимальное, около 8 мМ [16]. При $c^* = 30$ мкМ содержание кислорода в эритроцитах составляет четвертую часть от максимального значения, около 2 мМ [16]. Поэтому величина минимального потока крови определяется содержанием кислорода в эритроцитах, и при указанном выше значении α

$$q_{\min} = 10 \text{ мл/час/}(\text{г ткани}).$$

Учитывая это ограничение q_{\min} , мы изучали, при каком соотношении количества частиц носителя и ткани (n_H/n_{TK}) будет начинаться сжатие объема дисперсной среды при потоке $q = 15$ мл/ч физиологического раствора и крови, $S = 1,3$ см², и массе ткани $m_T = 1$ г. Частицы носителя изготавливали из 2 % агарозного геля. Частицы ткани и агарозного геля размерами $0,5 \times 0,5 \times 1$ мм нарезали с помощью прибора McIlvane [12]. Эффект сжатия пористой среды и прекращения потока жидкости наблюдали при соотношении количества частиц носителя и ткани 1:1. При соотношении частиц носителя и ткани 1:2 существенного сжатия пористой среды и прекращения потока не происходило. Поэтому соотношение $n_H/n_{TK} = 2:1$ можно считать близким к минимальному значению разбавления частиц ткани частицами носителя. Для определения верхнего предела необходимо принимать во внимание, что количество ткани в биореакторе должно быть 3–5 % от веса печени пациента [1, 19] (50–70 г для человека). Наибольший рабочий объем биореактора не должен превышать 20 % от объема крови, чтобы разбавление крови не превышало этой величины [1]. Поэтому учитывая то, что пористость слоя частиц носителя и ткани в нашем случае составляет 0,5 и соответственно объем 50 г частиц ткани в жидкости составляет около 100 мл, верхний предел разбавления частиц ткани частицами носителя составляет $n_H/n_{TK} = 10:1$.

Масштабирование биореактора

Вопрос о масштабировании биореактора возникает, в частности, в связи с тем, что исследования могут проводиться на лабораторных животных разного размера, например крысах, кроликах. Следует отметить, что масштабирование достаточно просто выполняется при условии справедливости закона Дарси. Этот закон адекватно описывает связь между давлением и ламинарным потоком жидкости [17, 18]. Турбулентное течение жидкости через биореактор «биологическая искусственная печень» нельзя считать приемлемым, поскольку в этом случае возможно повреждение ткани. Поэтому условие ламинарности (число Рейнольдса Re меньше 1) ограничивает величину потока жидкости через биореактор. При течении жидкости

через пористые среды число Рейнольдса определяется соотношением [17]:

$$Re = \frac{q \rho_{ж} R}{\mu S m}, \quad (6)$$

где $\rho_{ж}$ — плотность жидкости, R — размер частиц, m — пористость.

При указанных выше параметрах биореактора и q_{min} величина Re для плазмы крови составляет 0,3, а для крови — 0,004. Следовательно, при использовании плазмы условие ламинарности ее течения требует, чтобы поток q превышал q_{min} не более чем в 3–4 раза. Поток крови может быть больше минимального значения на несколько порядков при сохранении его ламинарности. Исходя из представленных выше оценок минимального значения потока крови через биореактор можно, используя закон Дарси (1), оценить минимальные значения давления ΔP_{min} :

$$\Delta P_{min} = \frac{\alpha \rho_{г} \mu L^2}{K[0,6(c_{г}(0) - c^*) + c_{г}(0) - c_{г}(c^*)]}. \quad (7)$$

Поскольку минимальные значения ΔP_{min} пропорциональны квадрату высоты биореактора, то из этого следует, что при масштабировании нельзя сильно увеличивать высоту слоя частиц. Увеличение высоты возможно до тех пор, пока величина ΔP остается меньше значений, при которых происходит сжатие слоя частиц, уменьшение его проницаемости и в конечном счете остановка потока. Поэтому масштабирование следует выполнять с учетом этого диапазона давлений.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из представленных выше соображений, нами был изготовлен биореактор «биологическая искусственная печень». Было выполнено исследование функциональной активности гепатоцитов во фрагментах в биореакторе. Кроме того, биореактор подключали на 4 ч к кровотоку крыс с экспериментальной печеночной недостаточностью и исследовали падение уровня аммония в крови и выживаемость животных после такой процедуры.

Исследование функциональной активности гепатоцитов во фрагментах печени в биореакторе

Печень крыс линии Wistar с весом животного 300 г забирали под эфирным наркозом, помещали в раствор Хэнкса при 4°C, нарезали фрагменты ткани размером 0,5×0,5×1 мм прибором для нарезки мягких тканей, обеспечивающим сохранение интактности клеток [12]. Аналогичным образом

изготавливали частицы носителя из 2 % агарозного геля в 0,8 % растворе NaCl. Частицы носителя (5 г) и 1 г фрагментов ткани загружали в биореактор объемом 15 мл (площадь — 5 см², высота — 3 см). Культуральную среду Williams E (100–150 мл) перфузировали в режиме рециркуляции со скоростью 40 мл/мин через биореактор. Значение pH среды поддерживали в интервале 7,2–7,4 путем ее насыщения смесью воздуха (95 %) и CO₂ (5 %). Функциональную активность гепатоцитов оценивали по удалению из среды аммония и синтезу мочевины.

Во-первых, следует отметить, что, не позднее чем через час после начала перфузии среды со скоростью 5–40 мл/мин, движение среды через биореактор с фрагментами ткани без частиц носителя прекращалось. Прекращения потока среды не наблюдали при внесении ткани с носителем в соотношении не менее 1:2–1:5.

Скорость синтеза мочевины в среде в течение 40 ч составляла 101 ± 2 мкмоль/г×ч. В дальнейшем начиналось падение, обусловленное, скорее всего, истощением питательной среды. Эти результаты указывают на сохранение функциональной активности гепатоцитов в ткани в биореакторе в течение времени, достаточном для подключения к кровотоку пациента, которое составляет 4–8 ч [1, 6, 19].

Повышение выживаемости крыс с ОПН после подключения к биореактору

В экспериментах использовали крысы линии Wistar, вес 360 г, самцы с экспериментальным острым токсическим поражением печени, вызванным введением интраперитонеально четыреххлористого углерода за 24 часа до подключения. В момент подключения к биореактору «биологическая искусственная печень» уровень характеризующих поражение печени ферментов аланинтрансаминазы (АЛТ) в крови увеличен в 57 раз и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — в 11 раз по сравнению с нормой. Фрагменты ткани печени крысы линии Wistar и частицы носителя из агарозного геля изготавливали так же, как описано выше, с той разницей, что в гель добавляли 100 ед./мл гепарина для уменьшения тромбогенности. В биореактор вносили взвесь 1 г частиц носителя в фосфатном буфере, затем взвесь фрагментов ткани в объемном соотношении 2:1 и перемешивали их. После оседания фрагментов ткани и частиц носителя осуществляли проток 0,8 % раствора NaCl через биореактор с помощью перистальтического насоса в течение 30 мин. После этого в течение 4–6 ч гепаринизированная кровь из бедренной артерии крысы подавалась в аппарат с помощью перистальтического насоса, пропускалась через слой носителя с фрагментами ткани и возвращалась в

бедренную вену. Объем биореактора равнялся 6 мл, длительность подключения — 4 ч, величина потока крови — 30 мл/ч. После завершения цикла экстракорпоральной перфузии аппарат отключали от кровотока и проводили наблюдение за состоянием животного.

В ходе подключения анализировали содержание в крови аммония, повышение уровня которого при острой печеночной недостаточности играет основную роль в развитии энцефалопатии с последующей гибелью [2]. Было обнаружено статистически достоверное (10 животных) уменьшение уровня аммония в крови на 15 мкМ после подключения к биореактору, содержащему фрагменты печени. В качестве контроля использовали животных с аналогичным острым поражением печени, которых подключали к биореактору, содержащему только частицы носителя без фрагментов ткани печени. Уровень аммония в крови животных в контроле возрастал в ходе подключения на 200 мкМ. Гибель животных составила в опыте 17, в контроле — 60 %. Полученные результаты показывают перспективность разработанного биореактора для исследования действия на организм экстракорпоральной перфузии крови через интактные гепатоциты.

ВЫВОДЫ

Выполнен анализ характеристик нового биореактора «биологическая искусственная печень», основанного на использовании тканевых фрагментов печени. Согласно проведенному анализу, фрагменты ткани должны быть перемешаны с частицами нейтрального носителя, выполненными из диффузионно-проницаемого материала. Частицы носителя берутся в количественном соотношении 1:2–1:10 и имеют размеры $a \times a \times b$, где $a = 0,4–0,6$ мм, $b = 0,4–3$ мм. Исходя из необходимости сохранения интактности и функциональной активности гепатоцитов, определены допустимые потоки крови и плазмы крови через биореактор, принципы масштабирования биореактора. Представлены экспериментальные результаты, свидетельствующие о перспективности использования биореактора для исследования действия экстракорпоральной перфузии крови через гепатоциты на организм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Базиева Ф.Х., Тоцаков В.Ю. Современные трансплантационные и экстракорпоральные методы лечения печеночной недостаточности // Лечение печеночной недостаточности методами трансплантации и экстракорпорального подключения печени и других тканей / Ред.
2. В.И. Шумаков, Н.А. Онищенко. ВИНТИ, 1994. С. 7–40.
3. Nyberg S., Shatford R., Hu W. et al. // Crit. Care Med. 1992. V. 20. P. 1157–1168.
4. Eguchi S., Kamohara Y., Sugiyama N., et al. // Transplant. Proc. 1999. V. 31. P. 2014–2015.
5. Nose Y., Mikami Y., Kasai E. et al. // Trans. Am. Soc. Artif. Int. Organs. 1963. V. 9. P. 934–938.
6. Soyer T., Lempinen M., Walker J.E. et al. // Am. J. Surg. 1973. V. 126. P. 20–24.
7. Rozga J., Morsiani E., LePage E. et al. // Biotech. Bioeng. 1994. V. 43. P. 645–653.
8. Werner A., Duvar S., Muthing J. et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1999. V. 875. P. 364–368.
9. Рябинин В.Е., Асылгузин М.М., Уставицков С.С. Патент РФ № 2135194 // Б. И. 1999.. № 24.
10. Ohshima N., Yanagi K., Miyoshi H. // Transplant. Proc. 1999. V. 31. P. 2016–2017.
11. Clayton D.F., Harrelson A.L., Darnell J.E. // Mol. Cell. Biol. 1985. V. 5. P. 2623–2632.
12. Соловьев В.В., Онищенко Н.А., Акатов В.С., Лежнев Э.И. // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. 1997. Т. 124. С. 406–408.
13. McIlwain H., Buddle H.L. // Biochem. J. 1953. V. 53. P. 412–420.
14. Tompkins R. G., Carter E. A. // Biotech. Bioeng. 1988. V. 31. P. 11–18.
15. Nyberg S.L., Shirabe K., Peshwa M.V. et al. // Cell. Transplant. 1993. V. 2. P. 441–452.
16. Dore E., Legallais C. // Ther. Apher. 1999. V. 3. P. 264–267.
17. Березовский В.А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. Киев: Наукова Думка, 1975. 279 с.
18. Коллинз Р.Е. Течения жидкостей через пористые материалы. М.: Мир, 1964. 350 с.
19. Хаппель Дж., Бреннер Г. Гидродинамика при малых числах Рейнольдса. М.: Мир, 1976. 630 с.
20. Онищенко Н.А., Базиева Ф.Х. // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 1999. № 1. С. 54–59.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пуццино

Материал поступил в редакцию 14.02.2000.

BIOREACTOR «BIOARTIFICIAL LIVER»

V. V. Solov'ev, V. S. Akatov, E. I. Lezhnev

Institute of Theoretical and Experimental Biophysics RAS, Pushchino

A novel bioreactor «bioartificial liver» created for investigation of the action of extracorporeal blood perfusion through of layer of liver fragments on organism is presented. The main parameters of the bioreactor, blood perfusion and principles of bioreactor scaling were analysed.