

Автоматизированные биореакторы и перфузионные динамические системы для медико-биологических исследований

Аннотация. Рассматривается проблема доклинического тестирования медицинских материалов и препаратов с использованием автоматизированных биореакторов и перфузионных динамических систем *in vitro* как альтернативы животным моделям в рамках принципа 3R (Replacement, Reduction, Refinement). Обсуждаются преимущества таких систем, как физиологическая релевантность, контроль параметров, снижение затрат и этических рисков. Описаны разработки Института физиологии НАН Беларуси – биореакторы для моделирования антибиотикотерапии и тестирования ортопедических материалов.

Ключевые слова:

автоматизированные биореакторы, перфузионные системы, доклинические исследования, *in vitro* модели, антибиотикорезистентность, биоматериалы.

Для цитирования:

Тапальский Д., Симончик М. Автоматизированные биореакторы и перфузионные динамические системы для медико-биологических исследований // Наука и инновации. 2026. №5. С. 79–83. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2026-05-79-83>



Дмитрий Тапальский, директор Института физиологии НАН Беларуси, доктор медицинских наук, профессор; tapalskiy@yandex.ru



Мария Симончик, младший научный сотрудник центра медицинской микробиологии и антибиотикорезистентности Института физиологии НАН Беларуси; masha.muntyanova@gmail.com

Мировой рынок медицинских материалов и устройств демонстрирует беспрецедентный рост, что обусловлено старением населения в развитых странах и увеличением спроса на ортопедические, сердечно-сосудистые и неврологические имплантаты, персонализированные медицинские решения, а также интенсивным развитием нанотехнологий, регенеративной медицины и клеточной терапии.

Согласно аналитическим отчетам, объем рынка биоматериалов в 2020 г. оценивался в 40–50 млрд долл. с ежегодным темпом прироста 12–15% [1]. Фармацевтическая промышленность ежегодно инвестирует 150–200 млрд долл. в разработку новых препаратов. Однако лишь 2–5% всех синтезированных соединений достигают стадии клинических испытаний, и из них только 10–20% получают одобрение регуляторных органов [2].

Внедрение в медицинскую практику новых лекарственных средств, медицинских материалов и технологий требует проведения доклинических исследований, регламентированных национальными и международными стандартами. Традиционный подход, базирующийся на тестировании с использованием лабораторных животных, длительный, затратный и, что наиболее критично, этически спорный. Кроме того, полученные результаты часто не коррелируют с клиническими

исходами у человека, что приводит к высокому проценту неудач на ранних фазах подобных испытаний. Метаболические процессы и иммунный ответ у людей и грызунов могут существенно отличаться. Это приводит к ситуациям, когда препарат показывает свою безопасность на животных, но проявляет непредвиденную токсичность при испытании на людях [3].

Растущее общественное давление и ужесточение законодательства (особенно в Европе) ограничивает возможность использования животных моделей. Традиционное доклиническое тестирование требует значительных инвестиций: от нескольких миллионов до десятков миллионов долларов на один препарат или медицинскую технологию. Среднее время разработки нового лекарства составляет 10–15 лет, из которых 5–7 отводится на доклинический этап. При этом, по статистике, лишь 1 из 5000–10 000 синтезированных соединений проходит все стадии апробации и получает одобрение для применения на практике.

Ответом на этот вызов стало расширение принципа 3R (Replacement, Reduction, Refinement), сформулированного британскими учеными У. Расселлом и Р. Бертом в работе «Принципы гуманной экспериментальной техники» [4]. Он предусматривает замену (Replacement) животных неживыми моделями, сокращение (Reduction) количества используемых животных и совершенствование (Refinement) условий их содержания. За более чем 60 лет 3R эволюционировал из этического концепта в научно обоснованный подход. Он уже интегрирован в стратегии ряда регуляторных органов, включая FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) и ЕМА (Европейское агентство по лекарственным средствам).

Один из наиболее перспективных инструментов реализации принципа 3R – автоматизированные биореакторы и перфузионные динамические системы, которые моделируют физиологические условия, характерные для живого организма. Они предоставляют альтернативу животным моделям и позволяют проводить параллельное тестирование множества образцов с контролем всех переменных. Кроме того, такие инновационные платформы доклинического тестирования могут обеспечить высокую прогностическую ценность, скорость и экономичность исследования. Разработка и запуск *in vitro* систем занимает недели, а не месяцы, и обходится существенно дешевле исследований на животных.

Возможности альтернативных систем

Ключевые преимущества автоматизированных систем – их физиологическая релевантность и контроль переменных. В биореакторах моделируются, контролируются и непрерывно анализируются основные физиологические параметры (температура, pH, скорость перфузии, градиенты кислорода), что невозможно при испытании на животных. Параметры тестирования можно корректировать в реальном времени, а стандартизированные условия исследования снижают межлабораторную вариабельность результатов.

Система SHIME (Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem) – одна из наиболее успешных и валидированных *in vitro* моделей желудочно-кишечного тракта человека. Разработанная в Бельгии компанией ProDigest, она используется для изучения влияния пищевых компонентов, лекарственных средств и пробиотиков на микробиоту кишечника. SHIME состоит из нескольких сосудов, последовательно соединенных трубками, которые моделируют различные отделы пищеварительной системы: желудок, тонкий кишечник и три отдела толстого кишечника [5]. Она поддерживает постоянную температуру 37 °С, перистальтические движения за счет автоматизированного управления потоком среды, контролируемые значения pH для каждого отдела (кислая среда желудка, нейтральная в тонком кишечнике, слабокислая в толстом), анаэробные условия в толстом кишечнике. С использованием SHIME проводятся исследования фармакокинетики и фармакодинамики лекарств, оценка пребиотиков и пробиотиков, изучение токсичности пищевых добавок. В 2024 г. она признана FDA валидированной моделью для доклинического тестирования.

Микрофизиологические системы – миниатюризированные интегрированные устройства, которые воспроизводят структуру и функции органов человека в масштабе микрофльтрации. Они основаны на применении микрофлюидных технологий и могут использоваться для фармакокинетических и фармакодинамических исследований [6]. «Печень-на-чипе» интегрирует первичные гепатоциты или индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, дифференцированные в гепатоциты, и позволяет изучать метаболизм лекарств, гепатотоксичность, синтез белков. «Сердце-на-чипе» моделирует кардиомиоциты в условиях механического растяжения, что близко к физиологическим условиям, и применяется для выявления кардиотоксичности препаратов.

«Почка-на-чипе» воспроизводит фильтрационный барьер клубочка и канальцы почки, позволяя оценивать нефротоксичность.

Разработаны и многоорганные системы, которые интегрируют несколько органов, соединенных общей циркулирующей средой, что позволяет изучать их взаимодействия и системные эффекты лекарств. Созданы и варианты с различными органами, взаимосвязанными через миниатюризованную сосудистую сеть и систему выделения.

Для тестирования стоматологических материалов и имплантатов существуют специализированные динамические системы, воспроизводящие условия внутренней среды организма (температуру, pH, постоянную смену биологических жидкостей и содержащихся в них компонентов). Они позволяют изучать адгезию микроорганизмов к поверхности имплантатов и пломбирочных материалов, оценивать формирование бактериальных биопленок в динамических условиях, тестировать антимикробную активность модифицированных материалов и покрытий, изучать влияние пищевых компонентов и лекарственных средств на микробиоту. Современные системы используют проточные ячейки с контролируемой скоростью потока жидкости (обычно 0,1–1,0 мл/мин), моделирующей физиологический поток в полости рта.

Широко применяются перфузионные и ротационные биореакторы для регенерации костной ткани. Первые обеспечивают контролируемый поток питательной среды через трехмерный матрикс, что улучшает доставку кислорода и питательных веществ и стимулирует остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток (МСК). Вторые создают условия низкого механического воздействия и хорошего перемешивания, что способствует остеогенезу. В системах с механической стимуляцией применяется циклическое растяжение и сжатие для имитации механических нагрузок, характерных для живой кости. Исследования показали, что культивирование МСК в ротационных биореакторах приводит к существенно большей минерализации костного матрикса и выработке остеогенных маркеров по сравнению со статической культурой [7].

Разработки Института физиологии

В Институте физиологии НАН Беларуси разрабатываются собственные автоматизированные системы динамической перфузии. Создан и апро-



Рис. 1. Автоматический перфузируемый биореактор для фармакокинетического моделирования

бировав автоматический биореактор для моделирования *in vitro* клинических режимов дозирования антибиотиков, применяемых для селективной деконтаминации кишечника (рис. 1).

Устройство представляет собой компактную платформу, интегрирующую блоки управления, программируемые перистальтические насосы, магнитный смеситель и штативы для реагентов в едином корпусе. Аппаратная часть включает микроконтроллер ESP32, шаговые двигатели NEMA17, драйверы A4988, коллекторный двигатель RS-550 с ШИМ-регулятором, преобразователь напряжения и источник питания. Использование встроенного Wi-Fi-модуля обеспечивает дистанционное управление сценариями дозирования через веб-интерфейс, что исключает необходимость постоянного присутствия оператора. Установлена способность системы точно воспроизводить заданные кинетические профили концентраций антибиотиков (колистиметата натрия, рифаксимины) в круглосуточном режиме, имитируя их пероральное поступление и элиминацию в просвете кишечника. На экспериментальной модели доказана эффективность комбинированного введения колистиметата натрия и рифаксимины для подавления роста экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

в течение 7 суток, в то время как монотерапия приводила к селекции устойчивых субпопуляций.

Полученные данные демонстрируют возможность применения биореактора для доклинической оценки эффективности и предотвращения селекции антибиотикорезистентности при комбинированной антибиотикотерапии, а также для оптимизации режимов дозирования противомикробных лекарственных средств.

Разработан автоматический проточный биореактор для воспроизведения физиологических условий полости рта *in vitro* (рН, температуры, скорости потока слюны, микробиоты, механического воздействия) и оценки биоматериалов, используемых в стоматологии. Основной блок биореактора представляет собой интегрированную систему с четырьмя независимыми проточными ячейками объемом 5 мл каждая, изготовленными из политетрафторэтилена (рис. 2).

Входные и выходные патрубки подключены к распределительным и собирающим коллекторам. Перфузия обеспечивается тремя независимыми дистанционно управляемыми перистальтическими насосами (для подачи питательной среды, раствора глюкозы и откачки избытка жидкости). Биореактор размещается в термостате для поддержания постоянной температуры 35–37 °С и управляется дистанционно через мобильное приложение. Видеомониторинг с LED-подсветкой позволяет дистанционно контролировать работу устройства. В каждую проточную ячейку помещается исследуемый образец – титановые или керамические диски диаметром 6 мм (рис. 3).

Система непрерывно подает питательную среду, моделирующую состав слюны, а также болюсно

3 раза в день вводится кариеогенный субстрат (раствор глюкозы), что имитирует приемы пищи. Перед началом инкубации и перфузии в ячейки вносится бактериальная суспензия, содержащая микроорганизмы полости рта (*Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Porphyromonas gingivalis*). В течение 7 суток автоматически поддерживаются условия, способствующие образованию бактериальных биопленок на тестируемых образцах. По завершении инкубации проводится микроскопия для визуализации структуры биопленки, количественный анализ внеклеточного полисахаридного матрикса и оценка остаточной антибактериальной активности материала [8].

При помощи этой системы изучено формирование микробных биопленок на титановых имплантатах с различной поверхностной топографией. Более гладкие поверхности показали 3–5-кратное снижение образования биопленок по сравнению с шероховатыми. Также оценена противобиопленочная активность титановых образцов с различными композиционными антибактериальными покрытиями. Выявлено, что эффективность высвобождения антибактериальных компонентов коррелирует с защитой от биопленкообразования в течение 7–10 дней, при этом эффект ослабляется со временем.

Разработан автоматический проточный биореактор для тестирования антибактериальных материалов и функциональных покрытий в травматологии и ортопедии. Система предназначена для оценки антибактериальной активности остеозамещающих материалов, функционализированных поверхностей и композиционных покрытий в условиях моделирующей раневую поверхность или пространство вокруг имплантата. Она состоит из основного

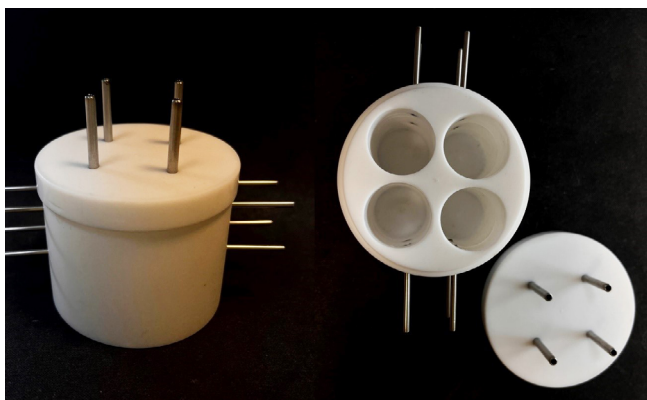


Рис. 2. Основной блок проточного биореактора для воспроизведения физиологических условий полости рта *in vitro*



Рис. 3. Титановые диски с образцами пленочных композиционных антибактериальных покрытий для тестирования в биореакторе

биореактора с четырьмя независимыми проточными камерами, модуля, включающего резервуар с питательной средой, содержащей компоненты, приближенные к тканевой жидкости, и резервуар с раствором антибиотика для моделирования системной антибактериальной терапии. Дистанционно управляемые перистальтические насосы обеспечивают непрерывную или циклическую перфузию для поддержания требуемых концентраций. При тестировании используются клинические штаммы бактерий, наиболее часто вызывающих имплантат-ассоциированные инфекции: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, включая экстремально- и множественно-антибиотикорезистентные штаммы. С применением этой системы изучена эффективность костного цемента, содержащего антибиотика, а также остеозамещающих материалов с антибактериальными покрытиями на основе биодеградируемых полимеров, наночастиц серебра и антибиотиков. Она позволяет оценивать и оптимизировать интенсивность и длительность высвобождения антимикробных компонентов и обеспечивает данные, релевантные для предсказания клинических результатов.

Дальнейшее развитие представленных установок и подходов будет заключаться в технологических доработках – интеграции электрохимических датчиков для мониторинга в реальном времени концентраций метаболитов и антибиотиков. Проводится разработка более сложной геометрии биореакторов, повторяющих архитектуру органов и тканей. Расширяются области применения – оценка системной и местной терапии имплантат-ассоциированных инфекций, эффективности комбинированной антибиотикотерапии, исследование механизмов антибиотикорезистентности.

Важный шаг – валидация разработанных платформ и стандартизация протоколов тестирования аналогично существующим стандартам ISO и ASTM для физико-химических методов, что будет способствовать признанию регуляторными органами, межлабораторной сопоставимости результатов, включению в оценочные критерии при регистрации медицинских изделий и лекарственных средств.

Автоматизированные биореакторы и перфузионные динамические системы представляют собой мощный инструмент для реализации принципа 3R в доклиническом тестировании. Разработанные в Институте физиологии НАН Беларуси образцы демонстрируют высокую эффективность в оценке

фармакокинетических параметров, антибактериальной активности материалов и развития биопленок в условиях, близких к физиологическим. Данные технологии позволяют сократить использование животных благодаря созданию адекватных *in vitro* моделей и улучшить прогностическую ценность доклинических данных, дополнить их и оптимизировать. ■

■ **Summary.** The issue of preclinical testing of medical materials and drugs using automated bioreactors and perfusion dynamic *in vitro* systems as alternatives to animal models within the 3R principle (Replacement, Reduction, Refinement) is considered. The advantages of such systems are discussed: physiological relevance, control of parameters, reduction of costs and ethical risks. Developments of the Institute of Physiology of the NAS of Belarus are described – bioreactors for modeling antibiotic therapy and testing orthopedic materials.

■ **Keywords:** automated bioreactors, perfusion systems, preclinical studies, *in vitro* models, antibiotic resistance, biomaterials.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2026-05-79-83>

Исследование выполнено при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (гранты M23-121, M24Y-002).

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Biomaterials Market Size & Share. Industry Report, 2026–2033. Grand View Research, 2026 // <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/biomaterials-industry>.
2. Hay M., Thomas D.W., Craigon J.L. [et. al]. Clinical development success rates for investigational drugs // *Nature Biotechnology*. 2014. №32(1). P. 40–51.
3. Singh N., Vayer P., Tanwar S. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups // *Frontiers in Drug Discovery*. 2023. №3. P. 1201419.
4. Russell W.M.S., Burch R.L. *The Principles of Humane Experimental Technique*. – London, 1959.
5. Zhu W., Zhang X., Wang D. [et. al]. Simulator of the human intestinal microbial ecosystem (SHIME): current developments, applications, and future prospects // *Pharmaceuticals*. 2024. №17. P. 1639.
6. Huh D., Matthews B.D., Mammoto A. [et. al]. Reconstituting organ-level lung functions on a chip // *Science*. 2010. №328 (5986). P. 1662–1668.
7. Kazimierzak P., Kalisz G., Sroka-Bartnicka A., Przekora A. Effectiveness of the production of tissue-engineered living bone graft: a comparative study using perfusion and rotating bioreactor systems // *Scientific Reports*. 2023. №13(1). P. 13737.
8. Тапальский Д.В., Колчанова Н.Э. Автоматический проточный биореактор для воспроизведения физиологических условий полости рта *in vitro* // *Новости медико-биологических наук*. 2024. №24 (4). С. 66–72.

Статья поступила в редакцию
27.12.2025 г.