Микрофлюидная система „орган-на-чипе“: математическая модель и метод экспериментальной оценки проницаемости мембран

© *С.П. Саметов*[1], *Р.И. Тухватуллин*[1,2], *Р.Ф. Гизатуллин*[1,2], *И.Ш. Ахатов*[3]

[1] Башкирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия
[2] Институт механики им. Р.Р. Мавлютова Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия
[3] Казанский национальный исследовательский технический университет им. А.Н. Туполева — КАИ, Казань, Россия
E-mail: sergeysp-ufa@mail.ru

Поступило в Редакцию 5 мая 2026 г.
В окончательной редакции 8 июля 2026 г.
Принято к публикации 23 октября 2026 г.

Представлен экспериментально-аналитический подход для оценки проницаемости микропористых мембран в „органах-на-чипе“. Построена математическая модель течения жидкости. Получено компактное уравнение, которое позволяет верифицировать качество мембран и прогнозировать поведение системы без длительного подбора параметров. Экспериментально установлена проницаемость тестовых мембран $(4.43 \pm 0.31) \cdot 10^{-3}\,\mu\text{m}^2$ в диапазоне приложенных перепадов давления 0.6–5.6 kPa. Зафиксировано снижение проницаемости при низких давлениях из-за блокировки пор. Разработанный подход может служить научной основой для создания воспроизводимых моделей биологического барьера при скрининге нефротоксичности и проведении доклинических испытаний.

Ключевые слова: „орган-на-чипе“, проницаемость мембраны, микрофлюидика, математическое моделирование.

DOI: 10.61011/PJTF.2026.23.64015.9761k

Технология „орган-на-чипе“ позволяет создавать микрофизиологические системы, воспроизводящие функциональные единицы человеческих органов в миниатюрном формате [1]. За последнее десятилетие удалось реализовать модели кишечника, печени и легких, открывшие новые возможности для доклинических испытаний. Работа таких устройств основывается на принципах микрофлюидики, когда течение жидкостей в микроканалах определяется вязкими силами и силами поверхностного натяжения, а ламинарное течение обеспечивает предсказуемый массоперенос. В отличие от традиционных статических биомедицинских лабораторных экспериментов модели „орган-на-чипе“ позволяют точно контролировать биохимические градиенты и механические напряжения в условиях непрерывного потока флюида, что делает их физиологически релевантными. Стандартным решением для таких моделей является двухканальная архитектура, имитирующая просвет канальца и перитубулярные капилляры, разделенные пористой мембраной [2]. Чаще всего в качестве рабочего материала используется биосовместимый и газопроницаемый полидиметилсилоксан (ПДМС). Эффективность моделей „орган-на-чипе“ зависит от гидродинамики течения и массопереноса через мембрану, но проектирование таких чипов до сих пор часто опирается на эмпирический подбор параметров. Экспериментальная оптимизация геометрии каналов и проницаемости мембраны трудоемка, а прямое измерение локальных давлений технически затруднено. В то же время математические модели позволяют получать предсказательные оценки характеристик и значительно сокращают цикл разработки [3]. В настоящей работе предложена математическая модель стационарного течения в двухканальном чипе, основанная на одномерном приближении Стокса для жидкости в микроканалах и законе Дарси для мембраны. Модель дает в явном виде распределение давления и расхода вдоль каналов и позволяет вычислять долю потока через мембрану. Верификация модели проведена на чипе, изготовленном из ПДМС, в широком диапазоне перепадов давления.

В настоящей работе за основу принята двухслойная архитектура „органа-на-чипе“, представляющая собой „сандвич“ из трех функциональных слоев [4,5]. Верхний (апикальный) канал предназначен для культивации клеток, нижний (базальный) имитирует сосудистое русло. Между ними расположена пористая мембрана, обеспечивающая межклеточный молекулярный обмен. Область пересечения каналов формирует активную зону устройства. Корпус и мембрана чипа изготовлены из ПДМС. Каналы имеют общую длину 15 mm и одинаковую высоту $a_1 = a_2 = a \approx 40\,\mu\text{m}$. В области пересечения каналов сформирована рабочая зона шириной $b = 1\,\text{mm}$ и длиной $L = 5\,\text{mm}$. Ширина и длина входного и выходного каналов до и после рабочей зоны микрочипа составляют $b_f = 200\,\mu\text{m}$ и $L_f = 5\,\text{mm}$. В нижнем канале организована система цилиндрических подпорок (диаметр $100\,\mu\text{m}$, шаг 0.27 mm) для предотвращения прогиба мембраны под действием избыточного давления. Мембрана толщиной $d = 50\,\mu\text{m}$ имеет микропоры радиусом $R_0 = 5\,\mu\text{m}$ с плотностью $n = 625\,\text{pores/mm}^2$. Дизайн нижнего канала

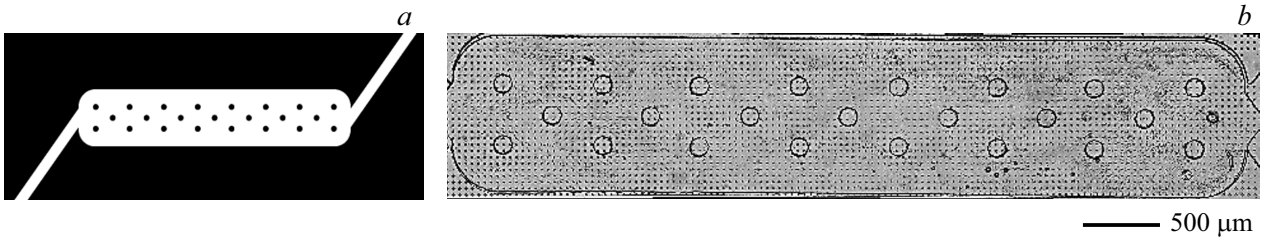


Рис. 1. Модель „орган-на-чипе“. *a* — дизайн нижнего канала; *b* — фотография чипа в области пересечения верхнего и нижнего каналов под микроскопом.

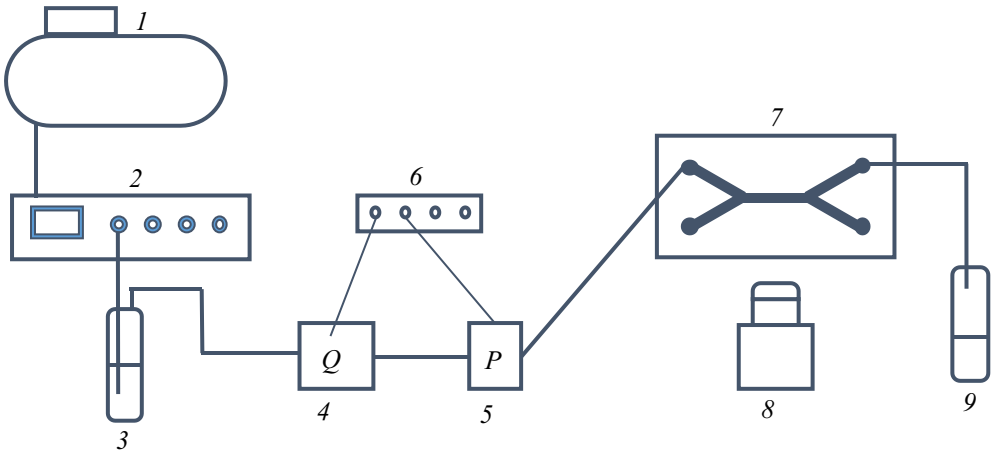


Рис. 2. Схема экспериментальной установки. *1* — воздушный компрессор, *2* — контроллер давления, *3* — емкость с водой, *4* — датчик расхода, *5* — датчик давления, *6* — модуль сбора показаний датчиков, *7* — микрофлюидный чип, *8* — объектив микроскопа с камерой, *9* — слив.

и фотография области пересечения двух каналов под микроскопом приведены на рис. 1. Исходя только из геометрических параметров проницаемость мембраны должна оцениваться по формуле $k = \pi R_0^4 n/8$ [6]. При данных параметрах мембраны ее проницаемость должна составлять около $150 \cdot 10^{-3}\,\mu\text{m}^2$.

Корпус чипа изготовлен методом мягкой литографии с использованием фоторезиста AR-N 4400-50 [7]. Мембрана получена прототипированием с кремниевой мастер-формы в виде массива микростолбиков. Для соединения корпуса чипа с мембраной их поверхности обрабатывались кислородной плазмой в плазменном очистителе Plasma Cleaner PDC-002.

Для проведения эксперимента собрана экспериментальная установка, представленная на рис. 2. Установка включает воздушный компрессор, контроллер давления, датчик расхода ($Q = 0.1-80\,\mu$l/min) и датчик давления ($P = 0.1-7$ kPa). Визуализация обеспечивалась оптическим инвертированным микроскопом ($1\,\mu$m/pix). В эксперименте отвакуумированная дистиллированная вода проходит через микроканалы и мембрану микрофлюидного чипа с измерением объемного расхода и давления на входе верхнего канала чипа, куда подается жидкость, при комнатных условиях. Для измерения проницаемости мембраны выходной порт верхнего канала закрыт, входной порт нижнего канала закрыт, выходной порт нижнего канала открыт, т. е. моделируется течение жидкости по пути верхний канал–мембрана–нижний канал. Ввиду гидрофобных свойств поверхности ПДМС капиллярное давление в порах мембраны может достигать 8 kPa и выше, что препятствует проникновению воды. Поэтому перед нагнетанием дистиллированной воды в канал чип обрабатывался в плазменном очистителе в течение 1 h, чтобы сменить тип смачиваемости поверхности внутри пор на гидрофильный [8]. Измерение объемного расхода Q при фильтрации дистиллированной воды через микропористую мембрану проходило при значениях избыточного давления на входе P от 0 до 6 kPa при достижении стационарного режима. На выходе нижнего канала давление атмосферное P_0. Перед экспериментом жидкость нагнеталась при 50 kPa для устранения завоздушивания.

Схема начальных и граничных условий для математического моделирования гидродинамики в модели „органа-чипе“ представлена на рис. 3. Индексом 1 обозначены параметры верхнего канала, а индексом 2 — нижнего канала. В эксперименте на выходе из верхнего канала отсутствует продольный поток: $Q_1(L) = 0$; на входе в нижний канал также: $Q_2(0) = 0$. Поток направлен на вход рабочей зоны верхнего канала при давлении p_1, он движется с расходом q сквозь мембрану и выходит

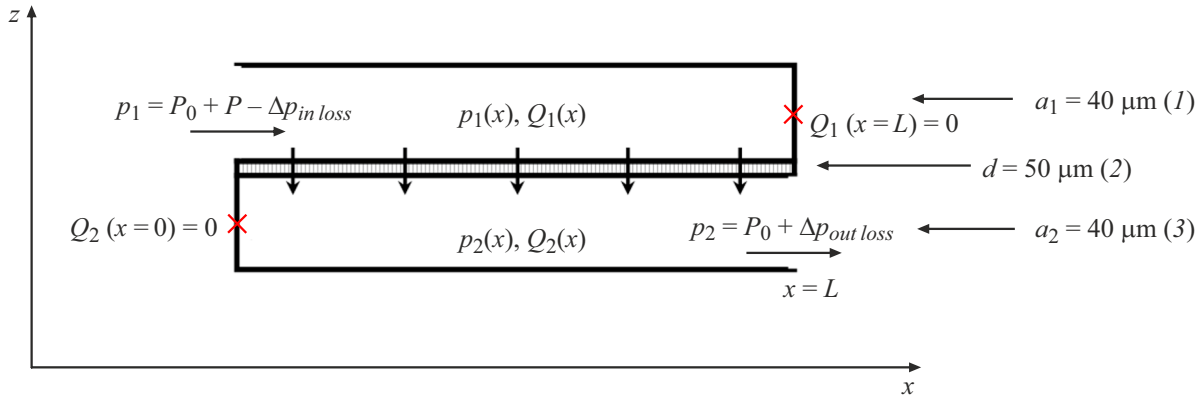


Рис. 3. Гидродинамическая схема микрочипа. *1* — верхний канал, *2* — пористая мембрана, *3* — нижний канал.

из нижнего канала при давлении p_2. Здесь $\Delta p_{in\,loss}$ и $\Delta p_{out\,loss}$ — потери давления на входном и выходном каналах до и после рабочей зоны микрочипа соответственно, которые оценивались по приближенной модифицированной формуле Пуазейля

$$\Delta p_{in\,loss} = \Delta p_{out\,loss} = 12\mu L_f Q/\left(b_f a^3(1 - 0.63a/b_f)\right),$$

где μ — динамическая вязкость жидкости, L_f — длина входного/выходного каналов, Q — объемный расход жидкости, b_f — ширина входного/выходного каналов, a — высота каналов [9].

Математическая модель включает уравнения, описывающие транспорт жидкости вдоль каналов и через мембрану. Движение в каналах и перенос через мембрану описываются приближением стационарного ламинарного течения

$$Q_1 = -\frac{ba_1^3}{12\mu}\frac{dp_1}{dx}, \qquad Q_2 = -\frac{ba_2^3}{12\mu}\frac{dp_2}{dx} \tag{1}$$

и законом Дарси

$$q = \frac{k}{\mu d}(p_1 - p_2), \tag{2}$$

где a_1, a_2 — высота верхнего и нижнего каналов, b — ширина каналов целевой области, k — эффективная проницаемость микропористой мембраны, d — толщина мембраны.

Связь между каналами задается условиями сохранения массы, что позволяет получить замкнутое аналитическое решение для построения распределения давления и расхода жидкости. Из условий сохранения массы $dQ_1/dx = -bq$, $dQ_2/dx = bq$ с учетом (1) и (2) получается система связанных уравнений для давлений в верхнем и нижнем каналах

$$\frac{d^2p_1}{dx^2} = \frac{12k}{a_1^3 d}(p_1 - p_2), \qquad \frac{d^2p_2}{dx^2} = -\frac{12k}{a_2^3 d}(p_1 - p_2). \tag{3}$$

Складывая уравнения (3) с множителями a_1^3 и a_2^3, получаем $a_1^3 p_1 + a_2^3 p_2 = C_1 x + C_2$, что выражает сохранение суммарного расхода вдоль чипа. Вычитание уравнений (3) приводит к уравнению Гельмгольца для разности давлений $u(x) = p_1(x) - p_2(x)$

$$\frac{d^2u}{dx^2} = \lambda^2 u, \text{ где } \lambda^2 = \frac{12k}{d}\left(\frac{1}{a_1^3} + \frac{1}{a_2^3}\right), \tag{4}$$

с общим решением $u(x) = A\sinh(\lambda x) + B\cosh(\lambda x)$.

Краевые условия, схематически изображенные на рис. 3: $Q_1(0) = Q$ (на входе верхнего канала задан расход), $Q_1(L) = 0$ (выход верхнего канала перекрыт), $Q_2(0) = 0$ (вход нижнего канала перекрыт), $p_2(L) = P_0$ (на выходе нижнего канала давление атмосферное), записываются в виде

$$\frac{dp_1}{dx}(x = 0) = -\frac{12\mu Q}{ba_1^3}, \qquad \frac{dp_1}{dx}(x = L) = 0,$$

$$\frac{dp_2}{dx}(x = 0) = 0, \qquad p_2(L) = P_0 + \Delta p_{out\,loss}. \tag{5}$$

Определяя четыре константы A, B, C_1, C_2 из условий (5) и вычисляя измеряемое в эксперименте давление на входе $p_1(0) = P_0 + P - \Delta p_{in\,loss}$, получаем связь приложенного к рабочей зоне перепада давления $\Delta p_{work} = p_1(0) - p_2(L) = P - \Delta p_{in\,loss} - \Delta p_{out\,loss}$ с расходом. Эту связь удобно записать через безразмерный параметр $\xi = \lambda L$ в виде равенства экспериментальной и модельной функций

$$\Phi_{exp} = \Phi_{model}(\xi), \tag{6}$$

где Φ_{exp} вычисляется по измеренным величинам

$$\Phi_{exp} = \frac{b(a_1^3 + a_2^3)\Delta p_{work}}{12\mu QL}, \tag{7}$$

а $\Phi_{model}(\xi)$ — функция, следующая из решения краевой задачи

$$\Phi_{model}(\xi) = 1 - \frac{\sinh\xi}{\xi} + \frac{1}{\xi\sinh\xi} \times \left(1 + \frac{a_2^3\cosh\xi}{a_1^3}\right)\left(1 + \frac{a_1^3\cosh\xi}{a_2^3}\right). \tag{8}$$

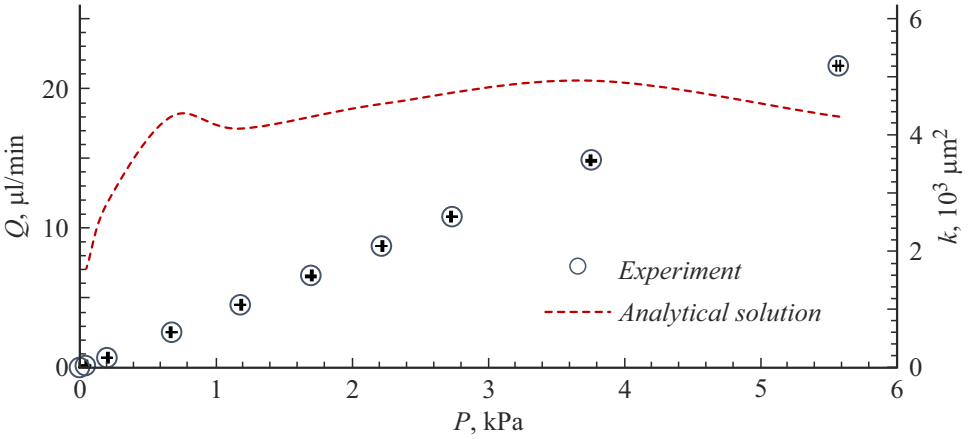


Рис. 4. Зависимость объемного расхода дистиллированной воды через микропористую мембрану „органа-на-чипе“ от перепада давления (левая ось) и оценка проницаемости по разработанному алгоритму (правая ось). Символами показаны экспериментальные точки, линия — результаты оценки проницаемости с помощью математического моделирования.

Функция $\Phi_{model}(\xi)$ представляет собой отношение полного перепада давления в рабочей зоне к пуазейлевскому перепаду в эквивалентном канале без мембраны; величина $\xi = \lambda L$ — отношение длины рабочей зоны к характерной длине проникновения λ^{-1}, на которой разность давлений между каналами выравнивается за счет фильтрации через мембрану.

Для используемой симметричной геометрии $a_1 = a_2 = a$ выражение (8) упрощается до

$$\Phi_{model}(\xi) = 1 + \frac{2\coth(\xi/2)}{\xi}, \qquad (9)$$

где использовано тождество $\coth\xi + 1/\sinh\xi = \coth(\xi/2)$. Функция (9) монотонно убывает от $+\infty$ при $\xi \to 0$ до 1 при $\xi \to \infty$, что обеспечивает однозначную разрешимость уравнения (6) относительно ξ при любом $\Phi_{exp} > 1$. После нахождения ξ эффективная проницаемость мембраны по воде для симметричной геометрии может быть вычислена как

$$k = \frac{da^3}{24L^2}\xi^2. \qquad (10)$$

Данный подход отличается от существующих методов. Прямое применение закона Дарси к перепаду давления на мембране не учитывает продольного распределения потока. Визуализация потоков для оценки проницаемости с помощью, например, коллоидных частиц затруднительна в данной постановке из-за сложности покадрового оптического отслеживания скоростей частиц [10]. В отличие от перечисленных подходов в настоящей работе оценка не зависит от оптических свойств материала микропористой мембраны, перепад давления на мембране выводится из решения сопряженной задачи течения канал–мембрана–канал с учетом пространственно-распределенной фильтрации вдоль рабочей зоны. Это приводит к замкнутому аналитическому выражению $\Phi_{model}(\xi)$, связывающему измеряемые величины с проницаемостью через единственный безразмерный параметр без измерения локальных давлений, численного моделирования полей или визуализации.

Исходя из литературных данных для предотвращения отрыва клеток от мембран в процессе их культивации необходимо поддерживать напряжение сдвига на поверхности мембраны порядка 0.02–0.05 Pa, что соответствует перепаду давления 0.06–0.12 kPa в текущей конфигурации чипа [2]. Риск отрыва эпителия возникает, если превысить это значение в 10 раз. Поэтому фильтрационный эксперимент проведен с большим запасом: при давлениях в 5 раз выше безопасного перепада давления. Обработанные данные по фильтрации дистиллированной воды через микрочип и мембрану приведены на рис. 4.

На основе экспериментальных данных и выражения (10) оценка эффективной проницаемости мембраны составила $(4.43 \pm 0.31) \cdot 10^{-3}\,\mu\text{m}^2$ в диапазоне 0.6–5.6 kPa. При давлениях ниже 0.6 kPa, соответствующих физиологическому режиму культивации клеток, она существенно снижается, достигая минимума в $1.7 \cdot 10^{-3}\,\mu\text{m}^2$, и демонстрирует сильную зависимость от перепада давления. При давлениях ниже 0.6 kPa сил нагнетания недостаточно для открытия всех каналов фильтрации; по мере роста давления все большее число пор включается в работу, что проявляется как рост эффективной проницаемости.

Полученное значение проницаемости $(4.43 \pm 0.31) \cdot 10^{-3}\,\mu\text{m}^2$ согласуется по порядку с независимыми измерениями проницаемости микрофлюидных пористых сред методом вычитания потерь в подводящих каналах и на два порядка меньше геометрической оценки $(150 \cdot 10^{-3}\,\mu\text{m}^2)$, что отражает частичную непроводимость пор [11]. Газопроницаемость ПДМС способствует образованию в порах микропузырьков газа, которые расширяются при понижении давления, вызывая капиллярное запирание пор [12,13]. На фактическую проницаемость влияют дефекты изготовления, например фраг-

менты микростолбиков мастер-формы. По сравнению с прямым применением закона Дарси и методом вычитания потерь в подводящих каналах предложенный подход аналитически учитывает пространственно-распределенную фильтрацию. К ограничениям данного подхода относятся предположение, что жидкость является ньютоновской, а также недеформируемость стенок и мембраны.

Функция $\Phi_{model}(\xi)$ является безразмерной и не зависит от температуры и свойств жидкости, влияние этих факторов учитывается только через динамическую вязкость. В настоящей работе метод апробирован на одном образце в широком диапазоне давлений, постоянство определяемой проницаемости (стандартное отклонение $\pm 7\%$) подтверждает самосогласованность метода. Систематическое исследование на других образцах мембран и микроканалов воспроизводимости является предметом дальнейшей работы.

Таким образом, в работе предложен экспериментально-аналитический подход для определения проницаемости микропористой мембраны в двухканальной микрофлюидной системе „орган-на-чипе“. Построена математическая модель стационарного ламинарного течения в верхнем и нижнем каналах с учетом фильтрации через мембрану по закону Дарси. Получено компактное уравнение, позволяющее рассчитывать проницаемость мембраны исходя из параметров потока, полученных в эксперименте. Предложенный подход может служить основой для создания стандартизированных и воспроизводимых моделей „органов-на-чипе“. Описываемая модель позволяет прогнозировать экспериментальные результаты без долгого подбора начальных параметров, оценивать качество изготовляемых мембран и может послужить инструментом анализа поведения всей модели „орган-на-чипе“ при вариации ее геометрических параметров. Данный подход соответствует современной тенденции к созданию предсказательных количественных платформ для доклинических испытаний [3]. Метод обеспечивает более достоверную оценку характеристик устройства, так как основывается на фактическом гидравлическом отклике системы, а не на ее идеализированных проектных геометрических параметрах.

Финансирование работы

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (ПРИОРИТЕТ-2030). Материалы подготовлены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках программы Московского центра фундаментальной и прикладной математики по соглашению № 075-15-2025-345.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Список литературы

[1] S.N. Bhatia, D.E. Ingber, Nat. Biotechnol., **32** (8), 760 (2014). DOI: 10.1038/nbt.2989
[2] K.J. Jang, A.P. Mehr, G.A. Hamilton, L.A. McPartlin, S. Chung, K.Y. Suh, D.E. Ingber, Integr. Biol., **5** (9), 1119 (2013). DOI: 10.1039/c3ib40049b
[3] R. Prantil-Baun, R. Novak, D. Das, M.R. Somayaji, A. Przekwas, D.E. Ingber, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., **58**, 37 (2018). DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104748
[4] D. Huh, B.D. Matthews, A. Mammoto, M. Montoya-Zavala, H.Y. Hsin, D.E. Ingber, Science, **328** (5986), 1662 (2010). DOI: 10.1126/science.1188302
[5] R. Novak, M. Didier, E. Calamari, C.F. Ng, Y. Choe, S.L. Clauson, B.A. Nestor, J. Puerta, R. Fleming, S.J. Firoozinezhad, D.E. Ingber, J. Vis. Exp., **140**, e58151 (2018). DOI: 10.3791/58151
[6] A. Mehta, A.L. Zydney, J. Membr. Sci., **249** (1-2), 245 (2005). DOI: 10.1016/j.memsci.2004.09.040
[7] Y. Xia, G.M. Whitesides, Angew. Chem. Int. Ed., **37** (5), 550 (1998). DOI: 10.1002/(SICI)1521-3773(19980316)37:5%3C550::AID-ANIE550%3E3.0.CO;2-G
[8] S.H. Tan, N.T. Nguyen, Y.C. Chua, T.G. Kang, Biomicrofluidics, **4** (3), 032204 (2010). DOI: 10.1063/1.3466882
[9] Л.Г. Лойцянский, *Механика жидкости и газа* (Гостехиздат, М., 1950), с. 495.
[10] C. Scholz, F. Wirner, C. Bechinger, Exp. Fluids, **53**, 1407 (2012). DOI: 10.1007/s00348-012-1362-9.
[11] S. Pradhan, I. Shaik, R. Lagraauw, P. Bikkina, MethodsX, **6**, 704 (2019). DOI: 10.1016/j.mex.2019.03.025
[12] T.C. Merkel, V.I. Bondar, K. Nagai, B.D. Freeman, I. Pinnau, J. Polym. Sci. B, **38** (3), 415 (2000). DOI: 10.1002/(SICI)1099-0488(20000201)38:3<415::AID-POLB8>3.0.CO;2-Z
[13] C. Lochovsky, S. Yasotharan, A. Günther, Lab Chip, **12** (3), 595 (2012). DOI: 10.1039/c1lc20817a