



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014115786/10, 17.09.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
17.09.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.09.2011 FR 1158317

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2015 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 10.08.2016 Бюл. № 22

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: MAHMUD G., CAMPBELL C.J. AND ET AL., Directing cell motions on micropatterned ratchets // Nature physics, 2009, vol.5, стр.606-611. KHOO H.S., TSENG F., Engineering the 3D architecture and hydrophobicity of methyltrichlorosilane nanostructures // Nanotechnology, 16.07.2008, vol.19, 34, стр.1-9. US 20090248145 A1, 01.10.2009. RU 2256912 C2, 20.07.2005..

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 21.04.2014

(86) Заявка РСТ:
FR 2012/052077 (17.09.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/041803 (28.03.2013)

Адрес для переписки:

109012, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент"

(72) Автор(ы):

ЛЕ БЕРР Маэль (FR),
ПЕЛЬ Матьё (FR),
ЛИУ Яньцзун (FR)

(73) Патентообладатель(и):

ЭНСТИТЮ КЮРИ (FR),
САНТР НАСЪОНАЛЬ ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ
СЪЕНТИФИК -СНРС (FR),
СОСЬЕТЕ ДЕ ДЕВЕЛОПМАН Э ДЕ
РЕШЕРШ ЭНДЮСТРИЭЛЬ (FR)**(54) УСТРОЙСТВО ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ МИГРАЦИИ КЛЕТОК И СПОСОБ НАПРАВЛЕНИЯ МИГРАЦИЙ КЛЕТОК ПОСРЕДСТВОМ ТАКОГО УСТРОЙСТВА**

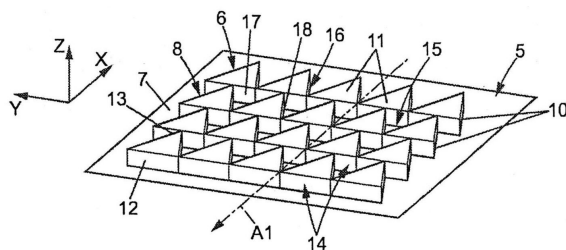
(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области биохимии. Предложены способ и устройство для направления миграции клеток. Устройство содержит несущую поверхность для размещения клеток, подложку с текстурированной поверхностью, причем поверхность находится в контакте с клетками, помещенными на несущую поверхность. Несущая поверхность и

текстурированная поверхность расположены на расстоянии друг от друга до 10 мкм. Текстурированная поверхность имеет поверхность основания и анизотропную трехмерную структуру в виде повторяющегося рельефа. Данный рельеф имеет последовательность направляющих промежутков, где каждый из направляющих промежутков

выполнен с возможностью приема одной из клеток и ориентирован в направлении анизотропии. Анизотропная трехмерная структура содержит множество пар направляющих поверхностей, при этом каждая пара направляющих поверхностей содержит первую и вторую направляющие поверхности,

между которыми образован один из направляющих промежутков. Способ включает подачу клеток на несущую поверхность вышеуказанного устройства. Изобретения обеспечивают управление миграцией клеток. 2 н. и 17 з.п. ф-лы, 7 ил.



Фиг. 1

RU 2 5 9 3 9 4 2 C 2

RU 2 5 9 3 9 4 2 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C12M 3/04 (2006.01)
C12N 5/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2014115786/10, 17.09.2012**

(24) Effective date for property rights:
17.09.2012

Priority:

(30) Convention priority:
19.09.2011 FR 1158317

(43) Application published: **27.10.2015** Bull. № 30

(45) Date of publication: **10.08.2016** Bull. № 22

(85) Commencement of national phase: **21.04.2014**

(86) PCT application:
FR 2012/052077 (17.09.2012)

(87) PCT publication:
WO 2013/041803 (28.03.2013)

Mail address:
109012, Moskva, ul. Ilinka, 5/2, OOO "Sojuzpatent"

(72) Inventor(s):

**LE BERR Mael (FR),
PEL Mate (FR),
LIU YAntszun (FR)**

(73) Proprietor(s):

**ENSTITYU KYURI (FR),
SANTR NASONAL DE LYA RESHERSH
SENTIFIK -SNRS (FR),
SOSETE DE DEVELOPMAN E DE
RESHERSH ENDYUSTRIEL (FR)**

(54) **DEVICE FOR GUIDING CELL MIGRATION AND METHOD OF GUIDING CELL MIGRATION USING SAID DEVICE**

(57) Abstract:

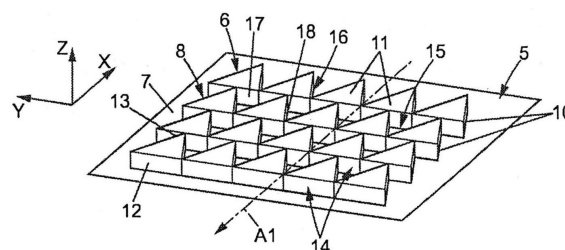
FIELD: biochemistry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to biochemistry. Method and device for guiding cell migration. Device comprises a support surface for arranging cells, a substrate with textured surface, wherein the surface is in contact with cells arranged on the support surface. Support surface and textured surface are located at a distance of 10 μm from each other. Textured surface has base surface and anisotropic three-dimensional structure having a repeated pattern. Said pattern has a sequence of guide gaps, where each of the guide gaps is configured to receive one of cells and oriented in the direction of anisotropy. Anisotropic three-dimensional structure contains multiple pairs of guide surfaces, wherein each pair of guide surfaces comprises first and second guide surfaces between

which one of the guide gaps is formed. Proposed method comprises feeding cells onto the support surface of the above device.

EFFECT: inventions provide control of cell migration.

19 cl, 7 dwg



Фиг. 1

Изобретение относится к устройству для направления миграции клеток и к способу направления миграции клеток посредством такого устройства.

В частности, изобретение относится к устройству для направления миграции клеток, которое содержит несущую поверхность для размещения клеток и подложку с текстурированной поверхностью, обращенную к несущей поверхности и расположенную так, что она находится в контакте с клетками, размещенными на несущей поверхности.

Миграция клеток является существенной для многих физиологических процессов, таких как органогенез или лечение ран. В естественной среде направление и скорость миграции клеток определяются множеством сигналов, которые могут быть химическими (хемотаксис) или физическими (окружающая среда).

In vitro, эти явления могут быть воспроизведены или перенаправлены для придания направления миграции клеткам, например, используя хемоаттрактанты, электрические поля, или путем приспособления механического окружения для клетки.

Например, в документе EP 1199354 A раскрыт способ формирования структуры клеток на поверхности путем химического управления миграцией клеток. Поверхность обрабатывают так, чтобы обеспечить предварительно подготовленную структуру, состоящую из соединений, которые способствуют росту клеток, и других соединений, которые не способствуют росту клеток. Затем на этой предварительно подготовленной структуре инициируют культивирование клеток. Однако эффективность управления миграцией клеток в такой системе зависит, в основном, от выбора химических соединений, способствующих или предотвращающих рост клеток в соответствии со свойством культивируемых клеток.

В документе US 2007/0009572 описан способ подготовки микро- или нанотекстурированной биоразлагаемой пленки, содержащей каналы, ширина которых может изменяться от 10 мкм до 160 мкм, на которую наносят клетки мышц. Тесты показывают, что клетки мышц выравниваются относительно друг друга вдоль каналов, и их морфология изменяется так, что они принимают удлиненную форму. Целью этого способа является обеспечение миграции клеток в предпочтительном направлении, не поощряя их выравнивание друг с другом для получения регулярной укладки клеток.

В документе US 2009/02481445 описан способ для направления ориентации клеток в трехмерной структуре, используя поверхность, содержащую микроканал или последовательность микроканалов, которые параллельны друг другу и имеют ширину, большую размеров клетки, для обеспечения входа в них клеток произвольного поперечного сечения. Как и в предыдущем документе, назначение этого способа состоит в том, чтобы обеспечить миграцию клеток в предпочтительном направлении, но не способствовать их выравниванию друг с другом.

В публикации Махмуд и др. (*Nature Physics* 2009, 4, pp. 606) предложены адгезивные структуры в виде храповиков для направления миграции клеток. Наблюдаемый эффект основан на разности адгезии между адгезивными участками каналов и неадгезивными участками подложки таким образом, что, когда величина разности между адгезивными и неадгезивными областями ухудшается с течением времени, направляющая способность миграции клеток больше не наблюдается. Кроме того, линейная или в форме храповиков адгезия в каналах только удерживает клетки на этих адгезионных структурах, т.е. в одном направлении в трехмерном пространстве, и не позволяет, например, организовать ткань на двумерной поверхности. В конечном итоге, структуры, описанные в публикации Махмуд и др., всегда перпендикулярны плоскости, сформированной поверхностью, на которой содержатся клетки.

Эти способы для перенаправления естественного явления миграции клеток также

могут применяться *in vivo*.

В документе US 2009/0093879 описан имплантат, имеющий микро- или нанометрические трехмерные структуры на поверхности. Эти структуры позволяют управлять адгезией микроорганизмов или фибробластов на поверхности импланта, когда их помещают в живом организме, улучшая тем самым заживление раны. Предполагается, что микро- или наноструктуры на поверхности могут направлять клетки, которые начинают процесс заживления, позволяя им организовываться в упорядоченном виде на поверхности импланта.

Однако управление миграцией клеток в данном направлении также могло бы иметь медицинское применение, которое не подразумевает принудительную организацию клеток вокруг импланта, такую как направленная миграция клеток к поверхности раны или формирование искусственных органов в технологии культивирования тканей организма.

Таким образом, существует потребность в новых устройствах для направления миграции клеток в выбранном направлении, эффективность которой не зависит от типа рассматриваемых движущихся клеток и которая была бы простой при реализации, минимально инвазивной для тканей и оставалась бы устойчивой с течением времени.

Направление миграции клеток в данном случае означает, что клетки принуждают к миграции в только одном направлении. Другими словами, при направлении миграции нарушают симметрию миграции в рассматриваемом направлении. «Направление» миграции клеток отличается от «ориентации» миграции клеток, которая характеризует миграцию, предпочтительно, в двух противоположных направлениях, причем ни одно из этих направлений не обладает приоритетом над другим.

Для решения указанной задачи предложено устройство для направления миграции клеток, содержащее несущую поверхность для размещения клеток и подложку с текстурированной поверхностью, обращенной к несущей поверхности и расположенной так, что она находится в контакте с клетками, помещенными на несущую поверхность между ней и текстурированной поверхностью, при этом текстурированная поверхность имеет анизотропную трехмерную структуру в виде повторяющегося рельефа вдоль оси повторения, причем указанный повторяющийся рельеф имеет последовательность направляющих промежутков, примыкающих друг к другу вдоль оси повторения, а каждый из направляющих промежутков выполнен с возможностью приема по меньшей мере части одной из клеток и ориентирован в направлении анизотропии для направления движения клеток в указанном направлении.

Таким образом, устройство в соответствии с изобретением может обеспечить управление миграцией клеток посредством конкретной структуры, которая ограничивает помещенные в нее клетки, которые движутся в предпочтительном направлении независимо от их типа. Такое устройство является минимально инвазивным, поскольку оно основано на приложении текстурированной поверхности к несущей поверхности. В конечном итоге, это устройство является простым в изготовлении и может быть получено путем текстурирования поверхности путем формования в массовом производстве.

Кроме того, в отличие от описанных в указанных выше документах каналов или микроканалов, принуждающих клетки к выравниванию, согласно настоящему изобретению клетки направляются в направлении анизотропии, формируя тем самым сеть в плоскости, которая совместима с организацией ткани, соответствующей заданной поверхности.

Устройство в соответствии с настоящим изобретением может использоваться в таких

областях, как дерматология, имплантация или культивирование тканей организма.

Термины «анизотропная структура» или «структура, имеющая анизотропную конфигурацию» в данном случае следует понимать, как структуру, конфигурация которой имеет определенное направление анизотропии вдоль заданной оси. В контексте изобретения направление анизотропии анизотропной структуры представляет собой, в частности, предпочтительное направление миграции клеток.

Текстурированная поверхность может содержать поверхность основания, а анизотропная трехмерная структура может содержать множество пар направляющих поверхностей. Упомянутые пары направляющих поверхностей расположены рядом друг с другом вдоль оси повторения и определяют повторяющийся рельеф. Каждая пара содержит первую и вторую направляющие поверхности, которые продолжаются от поверхности основания, обращены друг к другу, и между ними образован один из направляющих промежутков.

В частности, анизотропная трехмерная структура может содержать множество направляющих элементов, выступающих от поверхности основания и расположенных рядом друг с другом вдоль оси повторения. На каждом из направляющих элементов имеется одна из первых направляющих поверхностей и одна из вторых направляющих поверхностей, причем первая направляющая поверхность одного из направляющих элементов обращена ко второй направляющей поверхности соседнего направляющего элемента.

В одном из вариантов осуществления изобретения первая и вторая направляющие поверхности каждой пары выполнены так, что направление анизотропии проходит вдоль оси повторения. Кроме того, в каждой паре направляющих поверхностей первая направляющая поверхность может быть выполнена с возможностью блокирования движения клеток в направлении, противоположном второй направляющей поверхности, а вторая направляющая поверхность может быть выполнена с возможностью содействия движению клеток в направлении, противоположном первой направляющей поверхности, так что ориентацией направления анизотропии является направление от первой направляющей поверхности ко второй направляющей поверхности. Для этого первая направляющая поверхность может быть расположена перпендикулярно оси повторения, а вторая направляющая поверхность может продолжаться в сторону от первой направляющей поверхности вдоль оси повторения.

В частности, в первом варианте вторая направляющая поверхность может быть расположена перпендикулярно поверхности основания и иметь вогнутую форму, направленную к первой направляющей поверхности. Например, анизотропная трехмерная структура может содержать множество расположенных рядом друг с другом вдоль оси повторения рядов треугольных выступов, при этом в каждом ряду содержится по меньшей мере два выступа, выровненных вдоль поперечной оси, перпендикулярной оси повторения. При этом каждый из направляющих промежутков представляет собой по существу треугольную полость с основанием, образованным первой направляющей поверхностью одного из рядов треугольных выступов, и вершину, сформированную на второй направляющей поверхности соседнего ряда треугольных выступов.

Во втором варианте осуществления изобретения первая направляющая поверхность может быть расположена перпендикулярно оси повторения, а вторая направляющая поверхность - с наклоном относительно плоскости, перпендикулярной поверхности основания.

В другом варианте осуществления изобретения первая и вторая направляющие поверхности каждой пары выполнены таким образом, что направление анизотропии

проходит вдоль поперечной оси, перпендикулярной оси повторения. В каждой из пар направляющих поверхностей первая и вторая направляющие поверхности могут быть выполнены с возможностью блокировки движения клеток в одном или другом направлении оси повторения. В частности, анизотропная трехмерная структура может
5 содержать множество удлиненных выступов, расположенных рядом друг с другом вдоль оси повторения и проходящих вдоль поперечной оси, при этом каждый направляющий промежуток содержит канавку между первой направляющей поверхностью одного из удлиненных выступов и второй направляющей поверхностью соседнего удлиненного выступа.

10 Кроме того, максимальный размер направляющего промежутка, измеренный между первой и второй направляющими поверхностями, не превышает 200 мкм, предпочтительно менее 100 мкм, и, в частности, по существу соответствует размеру клеток, например, от 5 мкм до 60 мкм, предпочтительно от 15 мкм до 30 мкм. Направляющий промежуток также может иметь глубину менее 200 мкм,
15 предпочтительно менее 100 мкм, и, в частности, меньше, чем размер клеток, например, меньше 6 мкм.

Подложка может быть неадгезивной. В этом случае она может состоять из неадгезивного материала, такого как фторполимер, или материала, которому было придано свойство неадгезивности в результате химической обработки, такой как
20 прививка молекул полиэтиленгликоля (PEG). Текстурированная неадгезивная поверхность означает поверхность, к которой не могут прилипнуть клетки, следовательно, такая поверхность может быть удалена без риска повреждения клеток.

Как вариант, подложка может быть адгезивной.

Кроме того, несущая поверхность, по которой движутся клетки, может представлять
25 собой искусственную поверхность, такую как поверхность культуры клеток (например, гель), предметное стекло, внутренняя поверхность микрофлюидного канала, или поверхность естественной окружающей среды упомянутых клеток, такую как поверхность живой ткани или поверхность раны.

Несущая и текстурированная поверхности могут быть разнесены друг от друга на
30 расстояние от 0 мкм до 10 мкм, предпочтительно от 3 мкм до 6 мкм.

Несущая поверхность и/или текстурированная поверхность могут содержать по меньшей мере один дополнительный выступ для управления расстоянием между ними. В частности, дополнительный выступ может быть выполнен в виде столбика диаметром
от 100 мкм до 500 мкм и высотой не более 10 мкм, предпочтительно от 3 мкм до 6 мкм.

35 В зависимости от конкретного варианта применения направляющее устройство может быть выполнено в виде перевязочного материала, имплантата, протеза, опоры для искусственной ткани, микрофлюидного канала, «лаборатории на кристалле» с интегрированными каналами. Предпочтительно, направляющее устройство представляет собой перевязочный материал.

40 Другим объектом изобретения является способ направления миграции клеток, который позволяет использовать описанное выше направляющее устройство. В соответствии с указанным способом клетки, размещенные на несущей поверхности в контакте с текстурированной поверхностью подложки, переносятся таким образом, что они захватываются между несущей и текстурированной поверхностями и движутся
45 в направлении анизотропии.

Другие особенности и преимущества изобретения будут понятны из дальнейшего описания конкретных вариантов его осуществления, представленных в качестве неограничивающих примеров со ссылками на чертежи.

На фиг. 1 показана подложка устройства направления миграции клеток в соответствии с первым вариантом ее выполнения, согласно которому подложка имеет текстурированную поверхность с множеством рядов в виде треугольных выступов, определяющих последовательность треугольных направляющих полостей, которые
5 расположены рядом друг с другом вдоль оси повторения и выполнены с возможностью направления движения клеток, расположенных на несущей поверхности, в одном направлении вдоль оси повторения, вид в перспективе;

на фиг. 2 показана в плане изображенная на фиг. 1 подложка, текстурированная поверхность которой обращена к несущей поверхности в направляющем устройстве,
10 а также показано движение клеток между несущей поверхностью и текстурированной поверхностью подложки;

на фиг. 3 показан в перспективе фрагмент, обозначенный позицией III на фиг. 2;

на фиг. 4А представлено фазово-контрастное изображение клеток, размещенных под треугольными выступами;

на фиг. 4В показана гистограмма, представляющая индуцированное смещение в направлении миграции клеток;

на фиг. 5 показано устройство с подложкой согласно второму варианту ее выполнения, согласно которому текстурированная поверхность подложки имеет множество удлиненных выступов, формирующих последовательность направляющих
20 канавок, расположенных рядом вдоль оси повторения, так что направляющие канавки направляют движение клеток по несущей поверхности в одном из направлений оси повторения, вид в сечении;

на фиг. 6 отдельно показана подложка направляющего устройства в соответствии со вторым вариантом ее выполнения, вид в перспективе;

на фиг. 7 показано представление в виде сверху подложки по фиг. 1, в которой текстурированная поверхность обращена к несущей поверхности в направляющем устройстве, при этом на фиг. 7 иллюстрируется движение клеток между несущей
25 поверхностью и текстурированной поверхностью подложки.

На чертежах одни и те же номера ссылочных позиций используются для обозначения
30 идентичных или аналогичных элементов.

На фигурах показано устройство 1 для направления миграции клеток, содержащее несущую поверхность 2 для размещения клеток 3 и подложку 5, выполненную с
возможностью направления клеток вдоль оси в одном из двух предпочтительной направлений.

Предпочтительно подложка 5 не является адгезивной, т.е. клетки не могут прилипнуть к подложке 5, что позволяет снимать подложку 5 с несущей поверхности 2 без
35 повреждения клеток, как будет понятно из дальнейшего описания. Такая неадгезивная подложка 5 также называется незагрязняемой подложкой.

Неадгезивное свойство подложки 5 обеспечивает низкую способность адсорбции
40 белка и низкую способность адгезии клеток, что, в общем, ограничивает воспалительные реакции.

Неадгезивные материалы, пригодные для неадгезивной подложки 5, могут представлять собой супергидрофобные материалы, такие как фторполимеры (например, политетрафтоэтилен (PTFE)), или гели, такие как полиакриламид (ПАМ) или
45 полиэтиленгликоль диакрилат (PEGDA).

В качестве альтернативы, неадгезивная подложка 5 может состоять из материала, которому были приданы неадгезивные свойства в результате химической обработки.

Химическая обработка для придания подложке 5 неадгезивного свойства может,

например, включать в себя прививки на подложке мономолекулярного слоя геля, например, полиэтиленгликоля (PEG), в частности, PEG, силанизированного на оксидах или тиолированного на металлах, или конъюгированного с полиэлектролитом, для придания продолжительной способности адсорбции за счет электростатического взаимодействия на подложке 5, как в случае привитого сополимера полилизина и PEG (PLL-PEG).

Предпочтительно, неадгезивный материал представляет собой фторполимер или материал, которому было придано свойство неадгезивности в результате химической обработки, такой как прививка молекулами, например молекулами полиэтиленгликоля (PEG).

Однако в зависимости от конкретного применения, в котором используется направляющее устройство 1, подложка 5 может быть адгезивной.

Адгезивные материалы, пригодные для адгезивной подложки 5, могут быть гидрофильными или гидрофобными, возможно, обработанными стимулятором адгезии клеток и выбранными среди следующих:

- биосовместимые пластики: например, полистирол (PS), обычно используемый при культивировании клеток, силиконовые полимеры, такие как полидиметилсилоксан (PDMS) используемый в «лабораториях на кристалле», гели блок-сополимера, такого как стирол-этилен/бутилен-стирол (SEBS), используемый при производстве перевязочных материалов, или молочные и гликолевые поликислоты (PLGA, PLA: гидрофильные), которые являются биоразлагаемыми и которые можно использовать для имплантатов или в качестве опоры для искусственной ткани; некоторые из этих пластиков предпочтительно могут быть активированными кислородной плазмой, для повышения их гидрофильности и способствования адгезии клеток,

- керамика, в общем, гидрофильная, такая как оксиды или нитриды металла, например, стекло (SiO_2), нитрид кремния (Si_3N_4), двуокись титана (TiO_2) или другие; эти материалы используются при культивировании клеток, в «лабораториях на кристалле» или в качестве имплантатов; эти материалы, предпочтительно, могут быть активированы кислородной плазмой, для повышения их гидрофильности и способствования адгезии клеток,

- инертные металлы, такие как золото, платина, палладий или металлы, оксидированная или азотированная поверхность которых является стабильной, такие как хром или титан, которые используются для имплантатов; предпочтительно, металлы могут быть обработаны молекулами из семейства тиолов для повышения или уменьшения их способности к адгезии клеток.

Также можно способствовать адгезии клеток путем химической обработки несущего материала. При этом можно использовать:

- заряженные полимеры (полиэлектролиты), которые проявляют сильную адсорбцию через электростатическое взаимодействие к оксидированным поверхностям (естественно, например, оксиды, или искусственно, путем активации поверхностей кислородной плазмой), например, поли-L-лизин (PLL) или полиорнитин (PORN);

- белки с адгезией клеток (интегрины), или внеклеточная белковая матрица (фибронектин, ламинин, коллаген), или пептиды, подражающие этим белкам, такие как структура RGD (аргинин-глицин-аспарагиновая кислота).

В пределах объема настоящего изобретения также возможно регулировать адгезию клеток к подложке 5 для оптимизации подвижности клеток. Уровень адгезии клеток к подложке 5 можно регулировать путем обработки подложки ратиометрической смесью адгезивных молекул и неадгезивных молекул. Например, можно использовать смесь

PLL-PEG и PLL-PEG-RGD или смесь PLL-PEG и фибронектина.

Подложка 5 образует текстурированную поверхность 6, имеющую поверхность 7 основания и трехмерную анизотропную структуру 8, которая видна на фиг. 1 и показана пунктирными линиями на поверхности 7 основания на фиг. 2 и 3. Анизотропная
5 трехмерная структура 8 содержит множество направляющих элементов, выступающих из поверхности 7 основания вдоль вертикальной оси Z, перпендикулярно поверхности 7 основания. Направляющие элементы расположены на поверхности 7 основания рядом друг с другом вдоль оси X повторения, перпендикулярной вертикальной оси Z. На
10 чертежах подложка 5 представлена как плоская с соответствующим описанием осей для пояснения ориентации и относительного расположения элементов подложки 5. Подложка 5 может быть деформируемой и может иметь любую конфигурацию, помимо представленной здесь плоской конфигурации.

В первом варианте выполнения, показанном на фиг. 1-3, каждый направляющий элемент выполнен в форме ряда треугольных выступов 10. Каждый ряд 10 включает
15 в себя пять треугольных выступов 11, выровненных вдоль поперечной оси Y, перпендикулярной оси X повторения и вертикальной оси Z. В других вариантах выполнения каждый ряд 10 может содержать два, три, четыре или больше пяти треугольных выступов 11.

Каждый треугольный выступ 11 имеет основание 12 и вершину 13. В каждом ряду
20 10 основание 12 формирует первую направляющую поверхность 14, перпендикулярную поверхности 7 основания и оси X повторения, а вершина 13 формирует вторую направляющую поверхность 16, перпендикулярную поверхности 7 основания и представляющую последовательность выемок, которые формируют ряд зубьев.

Первая направляющая поверхность 14 одного из рядов треугольных выступов 10
25 обращена ко второй направляющей поверхности 16 соседнего ряда треугольных выступов 10. Кроме того, треугольные выступы 11 двух соседних рядов 10 имеют выровненные основания 12 и вершины 13. Таким образом, ряды треугольных выступов 10 формируют множество пар направляющих поверхностей, расположенных рядом
30 вдоль оси X повторения, и образуют повторяющийся рельеф вдоль этой оси X повторения.

Каждая из пар направляющих поверхностей содержит одну из первых направляющих поверхностей 14 и вторую направляющую поверхность 16, которая обращена к ней, формируя направляющий промежуток между ними. В первом варианте выполнения направляющая содержит множество по существу треугольных полостей 15, каждая из
35 которых имеет основание 17, сформированное на первой направляющей поверхности 14 одного из рядов треугольных выступов 10, и вершину 18, сформированную на второй направляющей поверхности 16 ряда соседних треугольных выступов 10. В частности, для каждой полости 15 основание 17 сформировано участками оснований 12 двух треугольных выступов 11 одного из рядов 10, а вершина 18 сформирована двумя
40 боковыми стенками, сходящимися друг к другу двух треугольных выступов 11 соседнего ряда 10. Таким образом, повторяющийся рельеф представляет собой последовательность полостей 15 вдоль оси X повторения.

Каждая полость 15 выполнена с возможностью приема по меньшей мере части одной из клеток 3. Максимальный размер полости 15, измеренный между первой и второй
45 направляющими поверхностями 14 и 16, не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше 100 мкм. Предпочтительно, максимальный размер полости 15 по существу соответствует размеру клеток 3 и составляет, например, от 5 мкм до 60 мкм, предпочтительно от 15 мкм до 30 мкм. Кроме того, глубина полости 15, измеренная

перпендикулярно поверхности 7 основания, не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше 100 мкм. Предпочтительно, глубина полости 15 меньше, чем размер клеток 3, например, меньше 20 мкм или даже меньше 6 мкм. Например, каждая полость 15 имеет глубину 2 мкм и выполнена в форме равностороннего треугольника, где сторона В составляет 32 мкм, что определяет максимальное расстояние между первой 14 и второй 16 направляющими поверхностями 27,71 мкм.

В показанном варианте выполнения треугольные выступы 11 представлены касающимися друг друга в одном и том же ряду 10 и между двумя соседними рядами 10. Однако между треугольными выступами 11 могут иметься зазоры для регулирования размера полости 15. Кроме того, в каждом ряду 10 представлено множество полостей 15, хотя каждый ряд 10 может содержать только одну полость 15.

Такая трехмерная структура может быть получена, например, с помощью фотолитографии, после которой, при необходимости, выполняют этап травления, или используя любой способ микрообработки.

Способ направления миграции клеток, в котором используется описанная выше подложка 5, будет описан со ссылкой на фиг. 2 и 3.

Текстурированная поверхность 6 подложки 5 устанавливается так, чтобы она была обращена к несущей поверхности 2 и находилась в контакте с клетками 3, помещенными на несущую поверхность 2 так, что клетки 3 ограничены несущей поверхностью 2 и текстурированной поверхностью 6. Ограничение клеток 3 дополнительно усиливает их направление, в частности, когда подложка 5, на которой выполняют перенос клеток 3, не является адгезивной.

Несущая поверхность 2 и текстурированная поверхность 6 отделены друг от друга расстоянием от 0 мкм до 10 мкм, предпочтительно от 3 мкм до 6 мкм, так что толщина клетки 3 после ограничения составляет, по меньшей мере, от 3 мкм до 6 мкм, для обеспечения возможности миграции клеток. Поверхность 7 основания подложки 5 расположена на расстоянии D от несущей поверхности 2, составляющем, например, 5 мкм, а треугольные выступы 11 находятся на расстоянии d от несущей поверхности 2, которое меньше расстояния D между поверхностью 7 основания и несущей поверхностью 2. Расстояние d составляет, например, 3 мкм.

Несущая поверхность 2, на которой расположены клетки 3, может представлять собой искусственную поверхность, такую как поверхность для культивирования клеток (например, гель), предметное стекло, внутренняя часть микрофлюидного канала, или поверхность естественной среды упомянутых клеток, такую как поверхность живой ткани или поверхность раны.

Когда клетки переносятся на опору жесткостью свыше приблизительно 20 кПа с несущей поверхностью 2, в контексте настоящего изобретения желательно, чтобы несущая поверхность 2 и/или текстурированная поверхность 6 содержала по меньшей мере один дополнительный выступ (на чертежах не показан) для регулировки расстояния между несущей поверхностью 2 и текстурированной поверхностью 6 с целью исключения повреждения клеток 3. Высота этих выступов измеряется от поверхности, на которой они расположены. Дополнительный выступ может быть выполнен в форме одного или нескольких столбиков диаметром от 100 мкм до 500 мкм и высотой не более 10 мкм, предпочтительно от 3 мкм до 6 мкм, и в любом случае такой высоты, чтобы толщина клетки 3 после ограничения составляла от 3 до 6 мкм.

Когда клетки переносят на «мягкий» носитель с несущей поверхностью 2, т.е. на носитель жесткостью не более приблизительно 20 кПа, в частности от 100 Па до 20 кПа, предпочтительно от 500 Па до 10 кПа, нет необходимости в дополнительных

выступах, поскольку несущая поверхность 2 является «достаточно мягкой» для предотвращения сдавливания клеток 3 подложкой: клетки 3 определяют свое пространство ограничения путем деформации несущей поверхности 2. Такие «мягкие» носители представляют собой гели с малой жесткостью или слои из клеток.

5 Используемые гели могут представлять собой гели искусственного происхождения, такие как полиакриламид (РАМ) или полиэтиленгликоль диакрилат (PEGDA), или натуральные гели, такие как коллаген, матригель или гиалуроновая кислота (НА). Жесткость этих гелей можно регулировать в соответствии с их составом и состоянием перекрестных связей.

10 Каждая полость 15, от которой выступает вторая направляющая поверхность 16 из первой направляющей поверхности 14 вдоль оси X повторения, ориентирована вдоль направления анизотропии A1, которое параллельно оси X повторения, и проходит по направлению от первой направляющей поверхности 14 ко второй поверхности 16.

15 В каждой полости 15 первая направляющая поверхность 14 выполнена с возможностью блокирования движения клеток 3 в направлении, противоположном второй направляющей поверхности 16, а вторая направляющая поверхность 16 выполнена с возможностью содействия движению клеток 3 в направлении, противоположном первой направляющей поверхности 14.

20 В таком случае полости 15 могут направлять движение клеток 3, находящихся на несущей поверхности 2, в направлении анизотропии A1, которая расположена вдоль направления оси X повторения от основания 17 до вершины 18 полости 15.

25 На фиг. 4А показано фазово-контрастное изображение клеток, находящихся под треугольными выступами 11. Светлые треугольники на фиг. 4А представляют полости 15, а треугольные выступы 11 обозначены темными треугольниками. На фиг. 4В показана гистограмма, представляющая смещение, вызванное в направлении миграции для 167 клеток, ограниченных под структурой, описанной выше, после 24 часов миграции. На фиг. 4А и 4В стрелка обозначает направление острия треугольных полостей 15.

30 На гистограмме показано предпочтительное направление миграции, соответствующее направлению, в котором ориентированы полости 15.

35 В способе направления, который был описан выше, используется текстурированная поверхность 6, в которой трехмерная структура 8 или текстура смещены в направлении, называемом здесь направлением анизотропии A1, таким образом, что клетки 3 могут легче прикладывать давление в одном направлении (здесь в направлении второй направляющей поверхности 16), чем в другом (здесь в направлении первой направляющей поверхности 14), или могут легче прикрепляться в одном направлении (здесь в направлении первой направляющей поверхности 14), чем в другом (здесь в направлении второй направляющей поверхности 16), или могут быть более легко деформированы в одном направлении (здесь в направлении второй направляющей поверхности 16), чем в другом (здесь в направлении первой направляющей поверхности 14). Такая анизотропия при взаимодействии между клетками 3 и подложкой 5 индуцирует предпочтительное направление миграции, моделируемое на структуре, называемой Броуновскими храповиками, описанными выше.

45 В описанном выше варианте осуществления изобретения направление анизотропии A1 определено вогнутой поверхностью, которая обращена к первой направляющей поверхности 14 и которая сформирована двумя прямыми боковыми стенками, сходящимися друг к другу. Однако могут использоваться и другие формы для направляющего пространства, для формирования вогнутой поверхности, обращенной

к первой направляющей поверхности 14, и, таким образом, определять направление анизотропии A1 параллельно оси X повторения, которая проходит от первой направляющей поверхности 14 до второй направляющей поверхности 16. Например, вогнутая поверхность может быть скруглена, в частности, сформирована двумя изгибающимися боковыми стенками, которые сходятся в направлении друг друга, или одной изгибающейся боковой стенкой.

Изобретение не ограничено формированием вогнутой поверхности для ориентирования направления анизотропии A1 параллельно оси X повторения от первой направляющей поверхности 14 в направлении второй направляющей поверхности 16.

Например, в варианте, представленном на фиг. 5, направляющие элементы выполнены в виде удлиненных выступов 20, каждый из которых проходит вдоль поперечной оси Y перпендикулярно оси X повторения. На каждом удлиненном выступе 20 имеется первая направляющая поверхность 24, перпендикулярная оси X повторения, и вторая направляющая поверхность 26, которая наклонена относительно плоскости, перпендикулярной поверхности 7 основания.

В этом варианте только текстурированная поверхность 6' подложки 5 отличается от описанной выше текстурированной поверхности, поэтому подробное описание подложки 5 и других аналогичных элементов не будет повторяться.

Как описано выше, первая направляющая поверхность 24 одного из удлиненных выступов 20 расположена так, что она обращена ко второй направляющей поверхности 26 соседнего удлиненного выступа 20. Таким образом, удлиненные выступы 20 формируют множество пар соседних направляющих поверхностей вдоль оси X повторения и определяют повторяющийся рельеф вдоль этой оси X повторения.

Каждая из пар направляющих поверхностей включает в себя первую направляющую поверхность 24 и обращенную к ней вторую направляющую поверхность 26, определяя направляющий промежуток между ними.

В этом варианте направляющий промежуток содержит канавку 25, проходящую вдоль поперечной оси Y. Повторяющийся рельеф имеет последовательность канавок 25 вдоль оси X повторения. Каждая канавка 25 выполнена с возможностью приема, по меньшей мере, части одной из клеток 3. Максимальный размер канавок 25, измеренный в нижней ее части между первой и второй направляющими поверхностями 24 и 26, не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше 100 мкм. Предпочтительно, максимальный размер канавки 25 по существу соответствует размеру клеток 3 и составляет, например, от 5 мкм до 60 мкм, предпочтительно от 15 мкм до 30 мкм. Глубина канавок 25, измеренная перпендикулярно поверхности 7 основания, не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше 100 мкм. Предпочтительно, глубина канавки 25 меньше размера клеток 3, например, меньше 20 мкм или даже меньше 6 мкм.

Такая пространственная структура может быть получена, например, с использованием фотолитографии, после которой, при необходимости, следует этап анизотропного травления, такого как RIE, ICP или DRIE, при наклоне образца во время фотолитографии или травления для получения наклонных граней, или с использованием литографии серых тонов.

Как представлено на фиг. 5, вторая направляющая поверхность 26 каждой канавки 25 расходится от ее первой направляющей поверхности 24 вдоль оси X повторения и ориентирована в направлении анизотропии A2 параллельно оси X повторения, т.е. направлена от первой направляющей поверхности 24 в сторону второй направляющей поверхности 26. В каждой канавке 25 первая направляющая поверхность 24 блокирует

движение клеток 3 в направлении, противоположном второй направляющей поверхности 26, а вторая направляющая поверхность 26 способствует движению клеток 3 в направлении, противоположном первой направляющей поверхности 24. Таким образом, канавки 25 направляют движение клеток 3, помещенных на несущую поверхность 2, в направлении анизотропии А2, то есть в направлении оси Х повторения от первой направляющей поверхности 24 ко второй направляющей поверхности 26.

На фиг. 6 и 7 показан второй вариант осуществления изобретения, согласно которому направляющие промежутки 35 ориентированы в направлении анизотропии А3а, А3б, которые проходят вдоль поперечной оси Y, перпендикулярной оси Х повторения, так что они направляют движение клеток 3 вдоль поперечной оси Y.

В этом втором варианте только текстурированная поверхность 6'' подложки 5 отличается от текстурированной поверхности согласно первому варианту осуществления изобретения, описанному выше, поэтому подробное описание подложки 5 и других аналогичных элементов не будет повторяться.

Направляющие элементы выполнены в виде удлиненных выступов 30, каждый из которых проходит вдоль поперечной оси Y. Каждый удлиненный выступ 30 имеет первую и вторую направляющие поверхности 34 и 36, перпендикулярные оси Х повторения.

Как описано выше, первая направляющая поверхность 34 одного из удлиненных выступов 30 обращена ко второй направляющей поверхности 36 соседнего удлиненного выступа 30. Таким образом, удлиненные выступы 30 сформированы между множеством пар направляющих поверхностей, рядом друг с другом вдоль оси Х повторения и определяют повторяющийся рельеф вдоль этой оси Х повторения.

Каждая из пар направляющих поверхностей включает в себя одну первую направляющую поверхность 34 и обращенную к ней вторую направляющую поверхность 36 с промежутком между ними.

В этом втором варианте осуществления изобретения направляющий промежуток представляет собой канавку 35, которая проходит вдоль поперечной оси Y. В этом случае повторяющийся рельеф имеет последовательность канавок 35 вдоль оси Х повторения. Каждая из канавок 35 выполнена с возможностью приема, по меньшей мере, части одной клетки 3. Максимальный размер канавки 35, измеренный между первой и второй направляющими поверхностями 34 и 36, не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше 100 мкм. Предпочтительно, максимальный размер канавки 35 по существу соответствует размеру клеток 3 и составляет, например, от 5 мкм до 60 мкм, предпочтительно от 15 мкм до 30 мкм. Глубина канавки 35, измеренная перпендикулярно поверхности 7 основания, не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше 100 мкм. Предпочтительно, глубина канавки 35 меньше размера клеток 3, например, меньше 20 мкм или даже меньше 6 мкм.

Каждая канавка 35, в которой первая 34 и вторая 36 направляющие поверхности проходят вдоль поперечной оси Y, может быть ориентирована вдоль одного из направлений анизотропии А3а, А3б параллельно поперечной оси Y с помощью любого соответствующего средства, например, в виде надрезов или зубьев, расположенных на первой и второй направляющих поверхностях 34 и 36 или в нижней части канавки 35. В каждой канавке 35 первая 34 и вторая 36 направляющие поверхности блокируют движение клеток 3 в любом направлении оси Х повторения. Таким образом, канавки 35 направляют движение клеток 3, помещенных на несущую поверхность 2, в одном из направлений анизотропии А3а или А3б.

Направляющее устройство 1 согласно изобретению имеет множество применений

при направлении миграции клеток *in vitro*.

Следует понимать, что направление миграции клеток *in vitro* означает направление миграции клеток в культуре абсолютно искусственной среды. Клетки, например, могут быть выращены на искусственной несущей поверхности, такой как чашка для культивирования клеток, затем текстурированную поверхность накладывают на несущую поверхность для ограничения клеток. В другом варианте текстурированная поверхность может быть внедрена в одну из сторон микроканала для текучей среды, для направления миграции клеток в указанном микроканале. Текстурированные поверхности устройства в соответствии с изобретением можно использовать или для изучения биологических и физических процессов миграции клеток и быстрого роста культуры, или для сортировки клеток путем их разделения в соответствии с их характеристиками миграции. В качестве альтернативы, устройство в соответствии с изобретением можно использовать для направления клеток на двумерных или трехмерных подложках, по меньшей мере частично покрытых текстурированной направляющей поверхностью, для получения искусственных органов (технология культивирования ткани). Устройство в соответствии с изобретением может найти применение в любой области, в которой требуется искусственно направлять клетки и независимо от их хемотаксического поведения.

Следует понимать, что направление миграции клеток *in vivo* означает направление размножения и миграции клеток в живом организме, например, человека. В этом случае несущая поверхность состоит из естественной физиологической среды клеток, на которую накладывают текстурированную поверхность. Предпочтительно для направления миграции клеток *in vivo* может использоваться текстурированная поверхность, направляющая клетки, помещенные на поверхность раны, для стимуляции их распределения по поверхности раны. Таким образом, устройство представляет собой перевязочный материал, имеющий микроструктуры на его поверхности. В другом варианте направления миграции клеток *in vivo* текстурированная поверхность может использоваться для направления клеток вокруг протеза для того, чтобы облегчить распределение клеток вокруг него. В соответствии с еще одним вариантом направления миграции клеток *in vivo* текстурированная поверхность может использоваться для направления клеток вокруг внутреннего перевязочного материала или пленки, помещенной в тело живого организма, чтобы способствовать распределению клеток в органе или вокруг него.

В одном конкретном варианте применения направляющее устройство предпочтительно может использоваться *in vivo*, в качестве перевязочного материала, для того, чтобы способствовать заживлению раны. Помимо наиболее предпочтительного применения в качестве перевязочного материала для ран, направляющее устройство в соответствии с изобретением может применяться в качестве имплантата, протеза, держателя искусственной ткани, микрофлюидного канала или «лаборатории на кристалле» с интегрированными каналами.

Формула изобретения

1. Устройство (1) для направления миграции клеток, содержащее несущую поверхность (2) для размещения клеток (3) и подложку (5) с текстурированной поверхностью (6, 6', 6''), обращенной к несущей поверхности (2) и расположенной так, что она находится в контакте с клетками (3), помещенными на несущую поверхность (2) между ней и текстурированной поверхностью (6, 6', 6''), при этом несущая поверхность (2) и текстурированная поверхность (6, 6', 6'') расположены на расстоянии

друг от друга до 10 мкм, причем текстурированная поверхность (6, 6', 6'') имеет поверхность (7) основания и анизотропную трехмерную структуру (8, 8', 8'') в виде повторяющегося рельефа вдоль оси (X) повторения, причем указанный повторяющийся рельеф имеет последовательность направляющих промежутков (15, 25, 35),

5 примыкающих друг к другу вдоль оси (X) повторения, а каждый из направляющих промежутков (15, 25, 35) выполнен с возможностью приема по меньшей мере одной из клеток (3) и ориентирован в направлении (A1, A2, A3a, A3b) анизотропии для направления движения клеток (3) в указанном направлении (A1, A2, A3a, A3b), при этом анизотропная трехмерная структура (8, 8', 8'') содержит множество пар

10 направляющих поверхностей, расположенных рядом друг с другом вдоль оси (X) повторения и образующих повторяющийся рельеф, при этом каждая пара направляющих поверхностей содержит первую (14, 24, 34) и вторую (16; 26; 36) направляющие поверхности, которые продолжаются от поверхности (7) основания, обращены друг к другу, и между ними образован один из направляющих промежутков (15, 25, 35).

15 2. Устройство (1) по п. 1, в котором анизотропная трехмерная структура (8, 8', 8'') содержит множество направляющих элементов (10, 20, 30), выступающих от поверхности (7) основания и расположенных рядом друг с другом вдоль оси (x) повторения, при этом каждый из направляющих элементов содержит одну из первых направляющих поверхностей (14, 24, 34) и одну из вторых направляющих поверхностей (16, 26, 36),

20 причем первая направляющая поверхность (14, 24, 34) одного из направляющих элементов (10, 20, 30) обращена ко второй направляющей поверхности (16, 26, 36) соседнего направляющего элемента (10, 20, 30).

3. Устройство (1) по п. 1, в котором первая (14, 24) и вторая (16, 26) направляющие поверхности каждой пары выполнены так, что направление (A1, A2) анизотропии

25 проходит вдоль оси (X) повторения.

4. Устройство (1) по п. 3, в котором в каждой паре направляющих поверхностей первая направляющая поверхность (14, 24) расположена перпендикулярно оси (X) повторения для блокирования движения клеток (3) в направлении, противоположном

30 второй направляющей поверхности (16, 26), а вторая направляющая поверхность (16, 26) продолжается в сторону от первой направляющей поверхности (14, 24) вдоль оси (X) повторения для содействия движению клеток (3) в направлении, противоположном первой направляющей поверхности (14, 24), так что ориентацией направления (A1, A2) анизотропии является направление от первой направляющей поверхности (14, 24) ко второй направляющей поверхности (16, 26).

35 5. Устройство (1) по п. 4, в котором анизотропная трехмерная структура (8) содержит множество расположенных рядом друг с другом вдоль оси (X) повторения рядов (10) треугольных выступов, при этом в каждом ряду (10) содержится по меньшей мере два выступа (11), выровненных вдоль поперечной оси (Y), перпендикулярной оси (X) повторения, при этом каждый из направляющих промежутков представляет собой, по

40 существу, треугольную полость (15) с основанием (17), образованным первой направляющей поверхностью (14) одного из рядов (10) треугольных выступов, и вершину (18), сформированную на второй направляющей поверхности (16) соседнего ряда (10) треугольных выступов.

6. Устройство (1) по п. 4, в котором в каждой паре направляющих поверхностей

45 первая направляющая поверхность (24) расположена перпендикулярно оси повторения для блокирования движения клеток (3) в направлении, противоположном второй направляющей поверхности (16, 26), а вторая направляющая поверхность (26) расположена с наклоном относительно плоскости, перпендикулярной поверхности (7)

основания, способствуя движению клеток (3) в направлении, противоположном первой направляющей поверхности (14, 24), так что ориентацией направления (A1, A2) анизотропии является направление от первой направляющей поверхности (14, 24) ко второй направляющей поверхности (16, 26).

5 7. Устройство (1) по п. 1, в котором первая (34) и вторая (36) направляющие поверхности в каждой паре расположены перпендикулярно оси (X) повторения для блокирования движения клеток (3) в любом направлении оси (X) повторения, так что направление (A3a, A3b) анизотропии проходит вдоль поперечной оси (Y), перпендикулярной оси (X) повторения.

10 8. Устройство (1) по п. 7, в котором анизотропная трехмерная структура (8'') содержит множество удлиненных выступов (30), расположенных рядом друг с другом вдоль оси (X) повторения и проходящих вдоль поперечной оси (Y), при этом каждый направляющий промежуток содержит канавку (35) между первой направляющей поверхностью (34) одного из удлиненных выступов (30) и второй направляющей
15 поверхностью (36) соседнего удлиненного выступа (30).

9. Устройство (1) по п. 1, в котором максимальный размер направляющего промежутка (15, 25, 35), измеренный между первой (14, 24, 34) и второй (16, 26, 36) направляющими поверхностями, не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше чем 100 мкм, и, в частности, по существу, соответствует размеру клеток (3), например, от
20 5 мкм до 60 мкм, предпочтительно от 15 мкм до 30 мкм.

10. Устройство (1) по п. 1, в котором глубина направляющего промежутка (15, 25, 35) не превышает 200 мкм, предпочтительно меньше 100 мкм, и, в частности, меньше размера клеток (3), например меньше 6 мкм.

11. Устройство (1) по п. 1, в котором подложка (5) выполнена неадгезивной.

25 12. Устройство (1) по п. 11, в котором неадгезивная подложка (5) состоит из неадгезивного материала, такого как фторполимер, или материала, которому придано свойство неадгезивности путем химической обработки, такой как прививка молекулами полиэтиленгликоля (PEG).

13. Устройство (1) по п. 1, в котором подложка (5) выполнена адгезивной.

30 14. Устройство (1) по п. 1, в котором поверхность (2) держателя, по которой движутся клетки (3), представляет собой искусственную поверхность, такую как поверхность культивирования клеток, предметное стекло, внутренняя часть микрофлюидного канала, или поверхность естественного окружения упомянутых клеток, такую как поверхность живой ткани или поверхность раны.

35 15. Устройство (1) по п. 1, в котором несущая поверхность (2) и текстурированная поверхность (6, 6', 6'') расположены на расстоянии друг от друга, составляющем от 3 мкм до 6 мкм.

40 16. Устройство (1) по п. 15, в котором несущая поверхность (2) и/или текстурированная поверхность (6, 6', 6'') содержит по меньшей мере один дополнительный выступ для регулировки расстоянием между ними.

17. Устройство (1) по п. 16, в котором дополнительный выступ имеет форму столбика диаметром от 100 мкм до 500 мкм и высотой менее 10 мкм, предпочтительно от 3 мкм до 6 мкм.

45 18. Устройство (1) по п. 1, выполненное в форме перевязочного материала, имплантата, протеза, держателя для искусственной ткани, микрофлюидного канала, "лаборатории на кристалле" с интегрированными каналами, а предпочтительно устройство (1) представляет собой перевязочный материал.

19. Способ направления миграции клеток с использованием устройства (1) для

направления миграции клеток по п. 1, включающий в себя подачу клеток (3) на несущую поверхность (2), так что клетки (3) контактируют с текстурированной поверхностью (6, 6', 6'') подложки (5), располагаясь в ограниченном пространстве между несущей поверхностью (2) и текстурированной поверхностью (6, 6', 6'') и смещаясь в направлении (A1, A2, A3a, A3b) анизотропии.

10

15

20

25

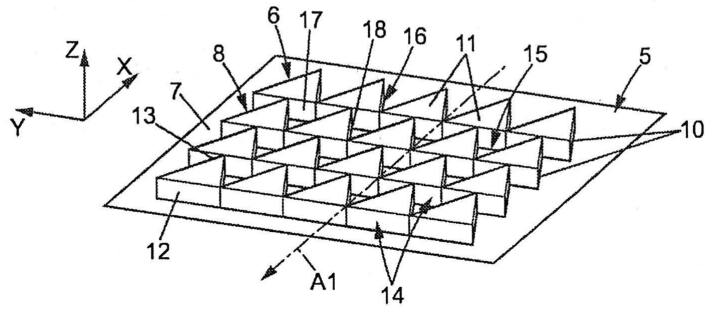
30

35

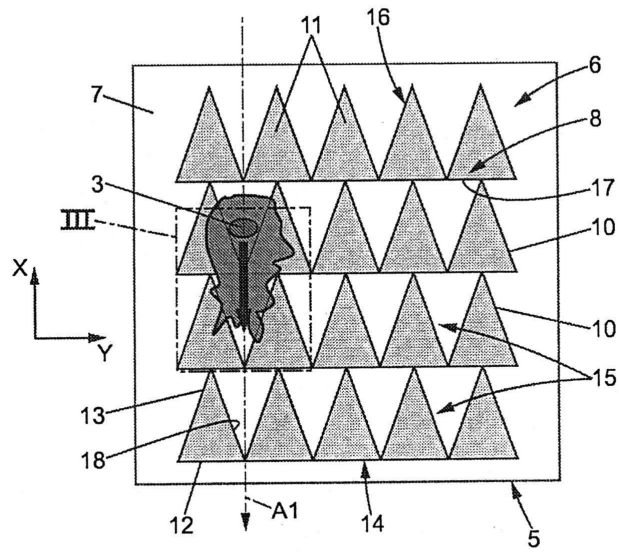
40

45

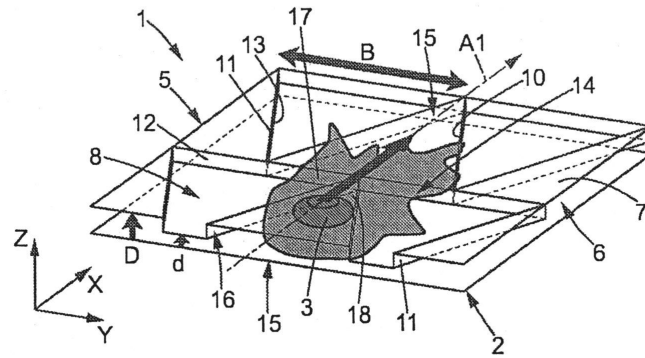
1/4



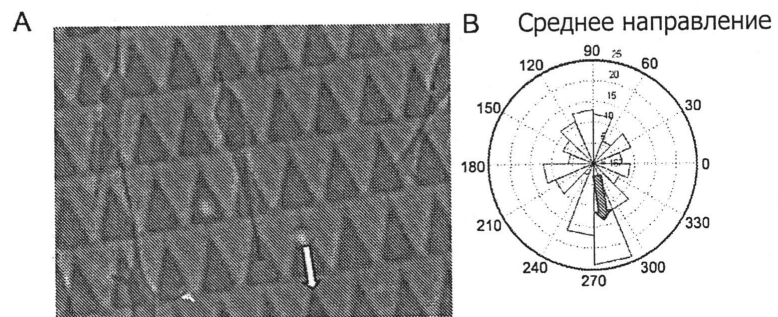
ФИГ. 1



ФИГ. 2

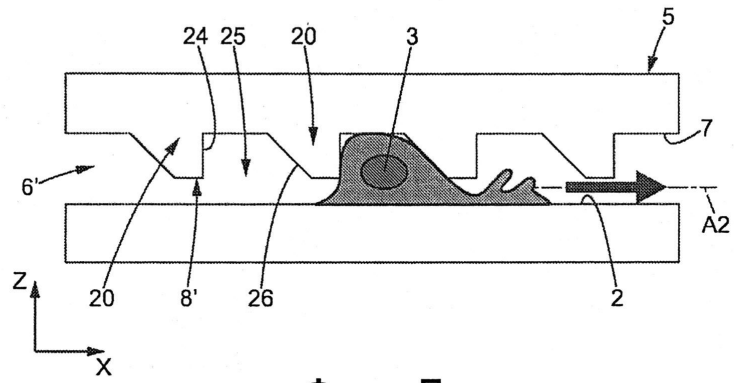


Фиг. 3

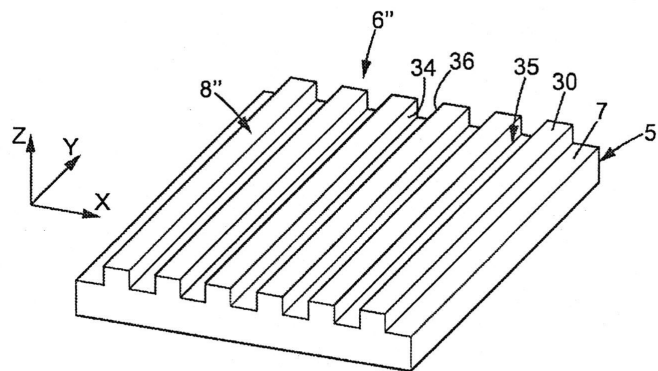


Фиг. 4

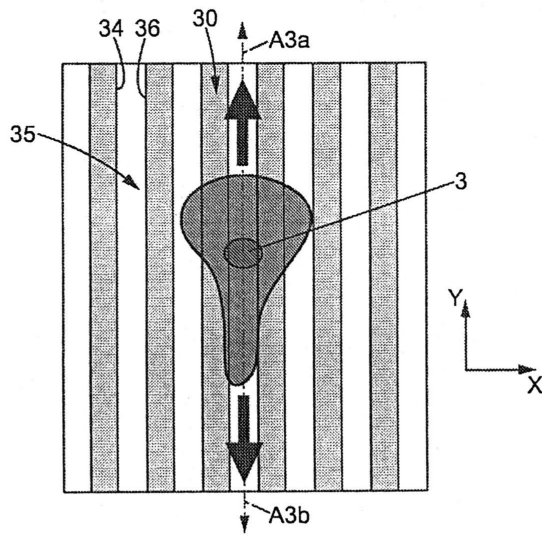
3/4



Фиг. 5



Фиг. 6



ФИГ. 7