

УДК 617.3 617-089.844

ПРИМЕНЕНИЕ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ И АДДИТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Г.П. Котельников, А.В. Колсанов, А.Н. Николаенко, Н.В. Попов, В.В. Иванов, А.Е. Щербовских, С.А. Приходько, П.В. Платонов

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава Российской Федерации, г. Самара

Ключевые слова: аддитивное производство, трехмерное моделирование, персонафицированная медицина

Аддитивное производство воспринимается многими как революционная технология. Без данной технологий была бы невозможной индивидуальная адаптация многих медицинских продуктов и услуг: персонафицированных имплантатов, в том числе экзо- и эндопротезов, ортопедических аппаратов, развитие биопроизводства, устройств введения и доставки лекарственных средств, прецизионных инструментов, анатомических моделей *in vitro*. Таким образом, аддитивное производство уже широко применяется во многих сферах медицинских исследований и клинической практики, однако остается огромный потенциал для реализации разнообразных технологических задач. Внедрение аддитивного производства происходит с большой скоростью, что делает необходимым изучение его возможностей.

Введение

В последние десятилетия значительно возросла важность технологии трехмерной печати. Данная технология позволяет при помощи принтера создавать физические объекты на основании трехмерных изображений. Технология стала революционной в процессе прототипирования и нашла применение во множестве сфер, не связанных с медициной. В свою очередь в медицине она применяется в ортопедии, нейрохирургии, челюстно-лицевой хирургии, кардиохирургии и других дисциплинах [1, 2].

Аддитивное производство (АП), известное также как 3D-печать, воспринимается многими как революция в производстве. АП стало ключом к быстрому развитию биопроизводства. Последние достижения в этой области обусловили разработку индивидуальных решений в здравоохранении. Без технологий АП была бы невозможной (или как минимум была бы чрезвычайно трудной) индивидуальная адаптация многих медицинских продуктов и услуг: эндопротезов, устройств доставки лекарственных средств, инструментов, анатомических моделей *in vitro* [3, 4].

АП стало в последние годы гибкой и мощной технологией производства в сфере здравоохранения. Несмотря на то что технология развивается

около двадцати лет, необходимой для применения в реальных условиях зрелости она достигла лишь недавно. Идея применения трехмерных медицинских изображений, а именно данных компьютерной томографии, для воссоздания физической модели впервые была предложена в 1979 г. В то время еще не существовало систем быстрого прототипирования, однако присутствовала возможность субтрактивной обработки материалов или фрезерования. До появления 3D-принтеров основным способом изготовления уникальных деталей для прототипирования была обработка заготовок на станках с числовым программным управлением. На таком станке компьютер управляет инструментами, необходимыми для изготовления детали: токарным, фрезерным и шлифующим инструментом. Процесс изготовления начинается с заготовки, которой постепенно придается требуемая форма; однако окончательная доводка детали выполнялась вручную. Первая анатомическая модель, изготовленная с применением медицинской визуализации, была изготовлена в том же 1979 г.: это была модель таза, изготовленная из полистирола. По мере того как в конце 1980-х стали появляться коммерческие образцы 3D-принтеров и все чаще стали использоваться технологии трехмерной визуализации, всерьез стал рассматриваться вопрос о применении 3D-печати в медицине [5, 6]. Стереолитография технология, в которой управляемый компьютером луч лазера применяется для отверждения жидкого полимера

Адрес для корреспонденции

Андрей Николаевич Николаенко
E-mail: nikolaenko.83@inbox.ru

или смолы, послойно создавая требуемую структуру. Стереолитография стала первой доступной технологией 3D-печати, которая была применена в биомедицине в 1994 г. Ортопедия, стоматология и челюстно-лицевая хирургия стали первыми областями медицины, в которых стала использоваться эта технология. Причина этого заключается в том, что 3D-печать находит большее применение в воссоздании твердых тканей, поскольку первые 3D-принтеры осуществляли печать только твердыми материалами [1, 7, 8].

Быстрое прототипирование технология аддитивного производства, подразумевающая создание требуемой детали послойно «снизу вверх». Впервые она была применена в конце 1980-х. С ее помощью точность и функциональность систем автоматизированного проектирования внедрялись в производство. Технология позволяла в сжатые сроки изготовить прототип, точно воспроизводящий инженерный чертеж. При необходимости внесения изменений в прототип инженер изменял цифровой чертеж, после чего изготавливалась модифицированная деталь. Технологию быстрого изготовления прототипов (отсюда ее название «быстрое прототипирование») приняла на вооружение авиационная и автомобильная промышленность. В 1987 г. был представлен первый коммерческий трехмерный 3D-принтер, что значительно повысило доступность быстрого прототипирования [9, 10].

Независимость от формы изделия, которая обеспечивается технологиями АП, позволяет создавать конструкции из биоматериала со сложной, точно контролируемой внутренней и внешней поверхностью. Хотя внешняя форма (макроструктура) изделия из биоматериала важна, АП дает возможность контролировать внутреннюю архитектуру (микроструктуру) создаваемых конструкций, что в свою очередь положительно влияет на регенерацию и интеграцию тканей. Внутренняя микроархитектура влияет на физические, механические и биологические свойства пористых биоматериалов. Так, было показано, что статические механические свойства, усталостные характеристики и проницаемость пористых биоматериалов зависят от их геометрических характеристик. Показано также, что такие геометрические параметры, как знак кривизны и темп набора кривизны, влияют на скорость регенерации ткани. Технология АП позволяет спроектировать практически любой тип микроархитектуры для получения набора требуемых физических, механических и биологических параметров. Кроме того, можно добиться полной взаимосвязанности в порах биоматериалов. Рациональное проектирование микроархитектуры позволяет получить особенные механические свойства или же независимо изменяющиеся пористость и механические свойства. Рациональное проектирование микроархитектуры биоматериала стало привлекать все больше внимания со стороны исследо-

вателей в контексте механики метаматериалов [11]. Проектирование микроархитектуры разлагаемых биоматериалов влияет на характеристики процесса разложения и соответственно воздействие высокопористых биоматериалов на процесс регенерации тканей. Проектирование микроархитектуры и АП могут использоваться для корректировки свойств разложения биоматериалов [10, 12, 13].

Различные технологии АП применяются для обработки целого ряда полимерных, металлических и керамических биоматериалов. Для работы с полимерами чаще всего применяются методы АП, основанные на полимеризации в ванне – стереолитография, на технологии экструзии материала послойное наплавление, на спекании слоя порошка селективное лазерное спекание, на напылении материала струйная печать. В работе с металлическими биоматериалами в настоящее время чаще всего применяют спекание слоя порошка селективную лазерную плавку и электронно-лучевую плавку. Во многих исследованиях, посвященных применению АП в обработке биоматериалов на основе керамики, упоминаются такие способы, как разбрызгивание связующего вещества, экструзия материала, спекание слоя порошка и полимеризация в ванне. При этом очень интересен и косвенный подход в применении АП: сами биоматериалы не изготавливаются при помощи АП, но изготавливаются в среде, выполненной по технологии АП. Например, технология АП применяется для изготовления негатива предполагаемой структуры биоматериала, и в этом негативе данный материал будет выращиваться. Прямые и косвенные подходы к применению АП можно сочетать для изготовления более сложных компонентов из биоматериалов [14, 15].

Для максимального использования потенциала АП в улучшении характеристик биоматериалов необходимо решить две серьезные проблемы:

1. Зачастую неясно, какой должна быть оптимальная микроархитектура для каждого из биоматериалов. Для определения лучшей микроархитектуры в каждом случае необходимо задействовать аналитическое и «мультифизическое» моделирование. В идеальных условиях при разработке микроархитектуры нужно одновременно учитывать все релевантные механические, физические и биологические свойства биоматериала [10].

2. В настоящее время существует все же ограниченное количество материалов, совместимых с процессами АП. Традиционно используемые биоматериалы не могут обрабатываться методами АП, а наилучшие по точности и функциональности материалы, применяемые в АП, не являются биосовместимыми или не обладают необходимыми характеристиками биоразложения [12].

Следовательно, нужно не только расширить арсенал доступных биоматериалов, но и адаптировать имеющиеся технологии АП для лучшей обработки

доступных биоматериалов. С этой точки зрения улучшений требуют и материалы для АП, и системы АП — только тогда станет возможной реализация всего потенциала АП.

Эквиваленты органов и тканей

Биопроизводство это автоматизированная генерация тканевых конструкций посредством биопечати, биосборки и последующего выращивания. Эта технология дает возможность создавать конструкты, в большей степени соответствующие составу и структуре естественных тканей. Важным отличием биопроизводства от других типов АП является включение клеток в используемый при печати биоматериал, который вместе с клетками часто называют биочернилами. Технологии АП, часто применяемые для трехмерной биопечати биочернилами, основаны на методе прямого лазерно-индуцированного переноса, струйной печати и роботизированного дозирования. Ожидается, что напечатанная комбинация биоматериалов, биомолекул и клеток постепенно вырастет в требуемую ткань. В идеальных условиях интегрированный биоматериал обеспечивает необходимую первоначальную механическую поддержку, структурную поддержку при передаче массы и газа, а также физические стимулы для активации соответствующих механизмов механотрансдукции. В то же самое время биомолекулы в составе биочернил обеспечивают необходимые биологические стимулы для процесса регенерации. Внутри одного тканевого конструкта могут быть размещены несколько типов биочернил и типов клеток, что позволит наилучшим образом контролировать процесс генерации ткани и обеспечит регенерацию сложных тканевых структур [16, 17]. Усовершенствованные методы визуализации помогают количественно выразить форму дефектов ткани или органа и его специфический состав. Полученные изображения обрабатываются для получения файла, описывающего точную геометрию конструкта ткани или органа для конкретного пациента. Аспект индивидуальности в производстве подкрепляется возможностью использовать аутологические источники клеток, что снижает вероятность отторжения сгенерированной ткани или органа [18]. В настоящее время биопроизводство исследуется в качестве подхода к созданию разных типов тканевых конструктов, в том числе хрящей, кости, кожи, ткани периодонта, разных типов васкуляризованных тканей, тканей сердечно-сосудистой системы [1, 19, 20]. Биопечать тканей может использоваться не только для создания тканевых конструктов для замены или коррекции поврежденных тканей, но и для использования *in vitro* в качестве аналогов тканей при построении моделей токсичности, моделей болезни, а также для лекарственного скрининга, в том числе индивидуального, что потенциально может снизить необходимость в проведении опытов на животных [21, 22].

До настоящего времени еще не полностью решена проблема полного соответствия структур сгенерированной методом биопроизводства ткани структурам и свойствам естественной ткани. Сдерживающим фактором на данный момент является ограниченная доступность биочернил, обладающих соответствующими физическими свойствами для процесса печати и одновременно являющихся приемлемой средой, в которой клетки могли бы развиваться в требуемые клеточные линии. В составе биочернил для биопечати тканей и органов используются разные классы гидрогелей [23].

Подходом, который может одновременно удовлетворить многочисленные требования, предъявляемые к технологиям АП и биочернилам (обеспечить оптимальное качество ткани при ее максимальной сложности), является следующий: комбинировать различные технологии АП и разные типы биочернил, чтобы усилить лучшие стороны разных подходов. Недавняя попытка реализации этого прагматического замысла дала перспективные результаты [24].

Лекарственные средства и их доставка

Разные способы введения и доставки лекарственных средств, в том числе в твердой лекарственной форме, имплантируемые средства доставки лекарственных средств и системы локальной доставки лекарственных средств могут использовать потенциал АП. В августе 2015 г. Управление США по санитарному надзору за качеством продуктов питания и медицинских препаратов одобрило изготовленное методом АП лекарственное средство, что стало началом эпохи поступления все большего количества изготовленных подобным образом препаратов в клиническую практику. В исследовании традиционных способов доставки лекарственных средств внимание сосредоточено на кривой высвобождения лекарственного средства и рассматриваются разные подходы к контролю этого процесса, важнейшим из которых является разработка новых биоматериалов с явными, прогнозируемыми и контролируемыми моделями высвобождения [25, 26]. АП представляет альтернативный подход к разработке новых систем доставки лекарственных средств с кривыми высвобождения, изменяемыми за счет модификации трехмерной структуры и микроархитектуры системы доставки лекарственного средства, а также за счет модификации пространственного распределения активных веществ. Кроме того, в одну систему доставки можно интегрировать несколько лекарственных средств, причем можно точно контролировать модель высвобождения каждого из них. АП позволяет изготавливать системы доставки лекарственных средств «по требованию», что особенно ценно при работе с нестабильными лекарственными средствами с ограниченным сроком хранения. Относительно легко регулируются форма

и дозировка лекарственного средства. Технологии АП, основанные на разбрызгивании связующего вещества, экструзии материала, а также распыления материала, могут использоваться в изготовлении систем доставки лекарственных средств. Среди разных систем доставки лекарственных средств наибольшее внимание было уделено твердым лекарственным формам ввиду относительно несложного процесса их введения в клиническую практику и огромного рыночного потенциала. Отметим, что воздействие указанных выше параметров на кривые высвобождения у разных систем доставки лекарственных средств (в том числе у твердых лекарственных форм) еще полностью не изучено и требует дополнительных исследований [27, 28].

Компьютерное моделирование может облегчить построение кривых высвобождения для разных систем доставки лекарственных средств, а также разработку систем доставки лекарственных средств методами АП. Модели позволят понять воздействие геометрической структуры, микроархитектуры и пространственного распределения активных и вспомогательных веществ на кривые высвобождения. Сочетание методов АП и компьютерного моделирования в получении требуемых кривых высвобождения относительно слабо изученная область, которая в будущем привлечет значительное внимание [29].

Имплантаты

Аддитивное производство открыло новую страницу в проектировании и изготовлении протезов, в частности индивидуальных имплантатов. Персонализированные имплантаты, изготавливаемые в соответствии с анатомическими и другими требованиями конкретного пациента, являются одной из сфер постоянного клинического применения технологий АП [30]. Последние разработки полностью закрывают производственный цикл [2, 4, 24]:

I. Сбор данных: построение цифровой модели либо «с нуля» в системе автоматизированного проектирования, либо при помощи системы получения трехмерных изображений. При создании анатомической модели, как правило, используются данные компьютерной или магнитно-резонансной томографии, причем набор данных сохраняется в файле формата DICOM.

II. 3D-визуализация и выбор: имеющиеся данные в формате DICOM используются для расчета объемного набора данных. Для этого используются разные программы, например, программное обеспечение *accuitomo (i-Dixelimages)*.

III. Создание 3D-модели из первоначально полученных двухмерных слоев, сегментирование изображения. Создание трехмерной модели из набора слоев выполняется программным обеспечением в автоматическом режиме. Сегментирование изобра-

жения – это выделение анатомических частей на изображении, процесс, требующий от пользователя понимания конкретной анатомической области. Для сегментации чаще всего применяется программа MIMICS (интерактивная система управления изображениями фирмы Materialise, Бельгия). Набор данных экспортируется в формат STL, поддерживаемый всеми доступными 3D-принтерами.

IV. Подготовка геометрической поверхности: на данном этапе виртуальная модель является грубой и подлежит сглаживанию. Может проводиться и другая обработка поверхности: проверка на наличие и коррекция обнаруженных пересекающихся поверхностей, упрощение файла для повышения эффективности печати.

V. Печать.

Сейчас весь процесс можно оптимизировать в системах автоматизированного проектирования, объединяющих некоторые или все из вышеназванных этапов. Независимость процессов АП от формы изделия позволяет быстро, надежно и экономично изготавливать имплантаты с анатомически сложной геометрией. Компании, интегрирующие различные аспекты персонализированного АП, уже довольно активно работают на рынке, а их продукция уже нашла применение в клинических условиях [13].

АП обеспечивает не только внедрение сложной геометрии в персонализированные имплантаты, но и в стандартные имплантаты; например, изготавливаемые по методам АП имплантаты могут иметь специально разработанную решетчатую структуру для корректировки механических свойств имплантата и недопущения экранирования напряжений. Пространство внутри решетчатой структуры способствует прорастанию ткани и остеоинтеграции. Поры таких структур могут использоваться для доставки лекарственных средств, например, для улучшения регенерации ткани или борьбы с инфекциями. Наконец, решетчатые структуры обладают значительной площадью поверхности, которая также может быть нагружена биологическими функциями, улучшая процессы регенерации тканей и антибактериальные свойства [8, 25, 29].

В проектировании гибридных имплантатов можно сочетать сплошные части и части с различными решетчатыми структурами. Это обеспечивает оптимальное распределение механических свойств внутри имплантата, достаточную механическую поддержку в областях максимального механического напряжения, а также включение пористых структур в областях меньшего напряжения, в областях нежелательной разгрузки тканей и в областях обязательного прорастания кости, например, в якорных частях имплантата. Технологии АП позволяют получить функционально градиентную геометрию: пористость решетчатой структуры будет постепенно уменьшаться от поверхности имплантата к его центру (от области соприкосновения с

тканями, в которой желательным будет их прорастание, к центру, где важны прочность и устойчивость к механическим нагрузкам).

В изготовлении функциональных или нагружаемых имплантатов при помощи методов АП чаще всего применяются металлы. Технологические процессы спекания слоя порошка включают селективную лазерную плавку и электронно-лучевую плавку [20, 27].

Оптимальная конструкция, компьютерное моделирование персонифицированных имплантатов, интеграция сложных геометрических структур в стандартные имплантаты, оценка клинических показателей персонифицированных имплантатов и имплантатов с гибридной структурой и функционально градиентной микроструктурой все это области, требующие дополнительных исследований [10]. В частности, для упрощения макроструктуры и микроархитектуры имплантатов требуется разработать принципы и платформы проектирования.

Медицинские инструменты

Уникальное преимущество АП в изготовлении медицинских инструментов такое же, как и в случае с имплантатами, персонификация. Важным примером могут послужить направляющие, которые повышают точность хирургических манипуляций. Кроме того, их использование может сократить время операции и снизить количество связанных с хирургическим вмешательством осложнений. Направляющие могут применяться в различных процедурах; персонифицированные инструменты могут использоваться вместе с индивидуальными имплантатами для упрощения их установки [31].

Гибкость — главное преимущество в изготовлении медицинских инструментов при помощи АП: становится возможным изготовление прибора сложной формы и функциональности, что было бы недоступно для инструментов, изготовленных традиционными методами. Отметим, что изготовление медицинских инструментов высокого класса, в частности управляемых инструментов, зачастую требует высокой точности и контроля допусков. Последние достижения в области АП позволяют достигать очень высокой точности при изготовлении медицинских инструментов. Здесь особенно важными становятся технологии высокого разрешения в АП: стереолитография и двухфотонная полимеризация, обеспечивающие точность в диапазоне нескольких микрон, а иногда в субмикронном диапазоне [32]. Стоит отметить, что такое применение технологий АП со сверхвысоким разрешением еще не полностью исследовано. Следует также упомянуть, что требования к биосовместимости медицинских инструментов значительно ниже, чем к таковой у имплантатов и биоматериалов, которые должны находиться в теле человека в течение длительного

времени и поэтому требующие высочайшего уровня биологической совместимости. Менее строгие требования к совместимости позволяют использовать более широкий спектр материалов, что повышает шансы на соблюдение требований к точности и исполнению допусков в изготовлении медицинских инструментов, в том числе управляемых. Как минимум АП может позволить изготовление медицинских инструментов «по требованию», например, в удаленных районах или на поле боя, где доступ к высококлассному медицинскому оборудованию ограничен [33].

В изготовлении медицинских инструментов применяются металлические и полимерные материалы. Технологии АП, обеспечивающие высокое качество исполнения изделий из полимеров (стереолитография, двухфотонная литография), позволяют добиться значительно более высокой точности, чем технологии, используемые при работе с металлами. Как следствие в настоящее время АП используется только для изготовления управляемых медицинских инструментов высокого класса. Для других категорий инструментов, требующих не такого высокого уровня точности, допустимо применение металлов. Изготовление инструментов «по требованию» в удаленных районах, в экстремальных условиях, например, в зонах стихийных бедствий или военных действий, возможно только при помощи простых технологий обработки полимеров (например, послойное наплавление). Соответственно так изготавливаются только простейшие инструменты [31, 32].

Протезы и ортопедические аппараты

АП применяется для изготовления искусственных заменителей органов (протезов) и внешних аппаратов для коррективы деформаций (ортопедических аппаратов). В изготовлении протезов АП предоставляет возможность простой и экономичной персонализации не только для того, чтобы протез соответствовал анатомии пациента, но и возможность коррективы функциональных свойств протеза, например, путем изменения размеров его функциональных частей. В зависимости от ориентации на сегмент рынка АП может выполнять разные функции. В верхнем сегменте рынка применение сложных технологий АП обеспечивает расширенную функциональность, повышенный комфорт и улучшенную эстетику за счет применения принтеров, печатающих разными цветами и материалами. В нижнем сегменте могут использоваться простые технологии АП (послойное наплавление) в сочетании с более простым дизайном самого протеза. Все это делает протез более доступным для широкого круга населения; а это важно, если принять во внимание факт, что значительное число пациентов, которым требуется протезирование, проживает в зонах военных действий, в странах с низким уровнем

нем доходов населения и ограниченным доступом к медицинским продуктам и услугам. Несколько вариантов дешевых протезов, изготавливаемых при помощи АП, описаны в литературе [4, 30].

В изготовлении ортопедических аппаратов АП обеспечивает практически те же преимущества, что и в изготовлении протезов. Ортопедические аппараты могут быть адаптированы для максимального соответствия анатомии пациента. Так же точно могут применяться материалы со специфическими механическими свойствами, изготовленные на основании тех же подходов к проектированию, что и при проектировании направляющих и имплантатов. Микроархитектура определенных частей ортопедических аппаратов также может проектироваться для получения определенного набора механических свойств. Например, АП применялось в проектировании ортеза голеностопного сустава с регулируемой жесткостью [10, 30].

Для полной реализации потенциала технологий АП на всех сегментах рынка протезов и ортопедических аппаратов потребуется значительный объем исследований. В верхнем сегменте рынка требуется применение усовершенствованного дизайна и технологий АП, обеспечивающих новую функциональность, еще не доступную в таких изделиях; простые в изготовлении и сборке типовые протезы и ортопедические аппараты необходимо разрабатывать для зон с недостаточным обеспечением медицинскими услугами [1, 13].

Модели для визуализации, обучения и коммуникации

Те же технологии, которые используются для проектирования и аддитивного производства имплантатов, протезов и ортопедических аппаратов, могут использоваться и в других целях: для обеспечения коммуникации с пациентами, для обучения студентов-медиков, визуализации патологий и предоперационного планирования. Для большинства стандартных процедур опытные врачи могут в уме представлять анатомические черты и патологии и планировать операции при помощи плоских изображений, не прибегая к трехмерной визуализации. Однако даже опытным врачам трехмерная визуализация и изготовленные методами АП модели могут оказаться полезными при планировании сложных операций, оценке пригодности тех или иных клинических процедур в конкретных случаях, а также для оценки того, насколько хорошо имплантаты (в том числе индивидуальные) будут соответствовать анатомии пациента в этом случае и имплантат, и модель органа печатаются в форме физических объектов. Эти преимущества могут быть и более очевидными, если речь идет о менее опытных врачах: для них модели, изготовленные методами АП, могут использоваться в качестве учебного материала. Ис-

пользование трехмерных моделей может позволить повысить точность и сократить время выполнения процедур. Физические модели также можно использовать при разъяснении пациентам сути патологии и планируемого лечения [34].

Поскольку визуальный аспект имеет первостепенную важность во всех вышеперечисленных областях применения моделей, технологии АП, использующие материалы разных типов и цветов, будут особенно востребованы в производстве моделей для визуализации. Эффективность физических моделей в повышении эффективности клинических процедур, в сокращении требуемого для них времени, в повышении качества обучения врачей, а также в снижении уровня тревожности у пациентов это темы для дальнейших исследований. В настоящее время еще недостаточно данных для понимания того, дают ли персонифицированные физические модели, изготовленные методами АП, указанные выше преимущества [3].

Прочие области медицины

АП применяется и в других областях медицинских исследований. К примеру, при помощи АП изготавливают микроструйные устройства, широко применяемые в медицинских исследованиях. Ранее такие устройства изготавливались методом легкой литографии медленного, трудоемкого и дорогостоящего процесса. АП позволяет выполнять разработку микроструйных устройств быстро, недорого и в автоматическом режиме, потенциально на основе биологически совместимых и прозрачных материалов, которые обеспечивают беспрепятственный рост культур клеток и получение изображений. Разработки в области аддитивного производства микроструйных устройств могут значительно повлиять на разные области исследований, например, исследования «органов на чипе» [26].

Реконструкция патологий на основе трехмерных изображений и изготовление методами АП многоцветных, персонифицированных наглядных моделей предлагались в качестве эффективных методов для судебной медицины, не только потому, что такие модели могут помочь лучше понять патологии, но и потому, что они представляют собой эффективные инструменты для коммуникации в зале суда [34].

Наконец, в литературе печатаются первые исследования по таким темам, как трехмерная печать бактериальных сообществ: это означает, что у АП есть еще много областей применения в медицине и здравоохранении в целом [15, 17].

Таким образом, аддитивное производство уже широко применяется во многих сферах медицинских исследований и клинической практики. Дальнейшее внедрение АП будет происходить с еще большей скоростью, с большей сложностью и создавать высокую добавленную стоимость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carter S., Costa P., Vaquette C. et al. Additive biomanufacturing: an advanced approach for periodontal tissue regeneration. *Annals of biomedical engineering*. 2016, No. 45 (1), p. 12-22.
2. Spottiswoode B., van den Heever D., Chang Y. et al. Preoperative three-dimensional model creation of magnetic resonance brain images as a tool to assist neurosurgical planning. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 2013, v. 91 (3), p. 162-169.
3. Groll J., Boland T., Blunk T. et al. Biofabrication: reappraising the definition of an evolving field. *Biofabrication*. 2016, v. 8 (1), p. 013001.
4. Zhang Y., Yue K., Aleman J. et al. 3D bioprinting for tissue and organ fabrication. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 148-163.
5. Kang H., Lee S., Ko I. et al. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nature biotechnology*. 2016, v. 34 (3), p. 312-319.
6. Lee V., Dai G. Printing of three-dimensional tissue analogs for regenerative medicine. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 115-131.
7. Morris V., Nimbalkar S., Younesi M. et al. Mechanical properties, cytocompatibility and manufacturability of chitosan: pegda hybrid-gel scaffolds by stereolithography. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 286-296.
8. Bose S., Tarafder S., Bandyopadhyay A. Effect of chemistry on osteogenesis and angiogenesis towards bone tissue engineering using 3d printed scaffolds. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 261-272.
9. Stichler S., Jungst T., Schamel M. et al. Thiol-ene clickable poly(glycidol) hydrogels for biofabrication. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 273-285.
10. Vaezi M., Seitz H., Yang S. Erratum to: A review on 3D micro-additive manufacturing technologies. *The international journal of advanced manufacturing technology*. 2013, v. 67 (5-8), p. 1957-1957.
11. Zadpoor A. Mechanical meta-materials. *Mater. Horiz.* 2016, v. 3 (5), p. 371-381.
12. Chen Y., Zhou S., Li Q. Microstructure design of biodegradable scaffold and its effect on tissue regeneration. *Biomaterials*. 2011, v. 32 (22), p. 5003-5014.
13. Amin Yavari S., Ahmadi S., van der Stok J. et al. Effects of bio-functionalizing surface treatments on the mechanical behavior of open porous titanium biomaterials. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2014, v. 36, p. 109-119.
14. Skardal A., Atala A. Biomaterials for integration with 3-D bioprinting. *Annals of biomedical engineering*. 2014, v. 43 (3), p. 730-746.
15. Connell J., Ritschdorff E., Whiteley M., Shear J. 3D printing of microscopic bacterial communities. *Proceedings of the national academy of sciences*. 2013, v. 110 (46), p. 18380-18385.
16. Müller M., Öztürk E., Arlov Ø. et al. Alginate sulfate – nanocellulose-bioinks for cartilage bioprinting applications. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 210-223.
17. Nguyen A., Narayan R. Liquid-phase laser induced forward transfer for complex organic inks and tissue engineering. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 84-99.
18. Ahlfeld T., Akkineni A., Förster Y. et al. Design and fabrication of complex scaffolds for bone defect healing: combined 3D plotting of a calcium phosphate cement and a growth factor-loaded hydrogel. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 224-236.
19. Schon B., Hooper G., Woodfield T. Modular tissue assembly strategies for biofabrication of engineered cartilage. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 100-114.
20. Zadpoor A. Bone tissue regeneration: the role of scaffold geometry. *Biomater. Sci.* 2015, v. 3 (2), p. 231-245.
21. Vanderburgh J., Sterling J., Guelcher S. 3D printing of tissue engineered constructs for in vitro modeling of disease progression and drug screening. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 164-179.
22. Wang C., Tang Z., Zhao Y. et al. Three-dimensional in vitro cancer models: a short review. *Biofabrication*. 2014, v. 6 (2), p. 022001.
23. Malda J., Visser J., Melchels F. et al. 25th Anniversary article: engineering hydrogels for biofabrication. *Advanced materials*. 2013, v. 25 (36), p. 5011-5028.
24. Park J., Jang J., Lee J., Cho D. Three-dimensional printing of tissue/organ analogues containing living cells. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 180-194.
25. Goyanes A., Robles Martinez P., Buanz A. et al. Effect of geometry on drug release from 3D printed tablets. *International journal of pharmaceutics*. 2015, v. 494 (2), p. 657-663.
26. Norman J., Madurawe R., Moore C. et al. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced drug delivery reviews*. 2017, v. 108, p. 39-50.
27. Trombetta R., Inzana J., Schwarz E. et al. 3D printing of calcium phosphate ceramics for bone tissue engineering and drug delivery. *Annals of biomedical engineering*. 2016, v. 45 (1), p. 23-44.
28. Urrios A., Parra-Cabrera C., Bhattacharjee N. et al. 3D-printing of transparent bio-microfluidic devices in PEG-DA. *Lab. chip*. 2016, v. 16 (12), p. 2287-2294.
29. Zhang Q., Jiang Y., Zhang Y. et al. Effect of porosity on long-term degradation of poly (ϵ -caprolactone) scaffolds and their cellular response. *Polymer degradation and stability*. 2013, v. 98 (1), p. 209-218.
30. Burn M., Ta A., Gogola G. Three-dimensional printing of prosthetic hands for children. *The journal of hand surgery*. 2016, v. 41(5), p. 103-109.
31. Jelinek F., Pessers R., Breedveld P. Dragonflex smart steerable laparoscopic instrument. *Journal of medical devices*. 2014, v. 8 (1), p. 015001.
32. Emons M., Obata K., Binhammer T. et al. Two-photon polymerization technique with sub-50 nm resolution by sub-10 fs laser pulses. *Optical materials express*. 2012, v. 2 (7), p. 942.
33. Kondor S., Grant C., Liacouras P. et al. On demand additive manufacturing of a basic surgical kit. *Journal of medical devices*. 2013, v. 7 (3), p. 030916.
34. Zein N., Hanounch I., Bishop P. et al. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. *Liver transplantation*. 2013, v. 19 (12), p. 1304-1310.

Статья поступила 23.01.2017 г., принята к печати 15.02.2017 г.
Рекомендована к публикации Е.А. Сушенцовым

APPLICATION OF 3D MODELING AND ADDITIVE TECHNOLOGIES IN PERSONALIZED MEDICINE

Kotelnikov G.P., Kolsanov A.V., Nikolaenko A.N., Popov N.V., Ivanov V.V., Scherbovskih A.E., Prichodko S.A., Platonov P.V.

Samara State Medical University, Samara City

Key words: additive production, a three-dimensional modeling, personalized medicine

Additive production is perceived as a revolutionary technology. Without this technology, individual adaptation of many medical products and services would not be possible: personalized implants, including exo- and endoprotheses; orthopedic devices, development of bio-production, devices for the introduction and delivery of medicines, precision instruments, anatomical models *in vitro*. Thus, additive production is already widely used in many areas of medical research and clinical practice, but there remains a huge potential for implementing a variety of technological tasks. The introduction of additive production takes place at a high speed, which makes it necessary to study all the capabilities.