

Российская академия наук

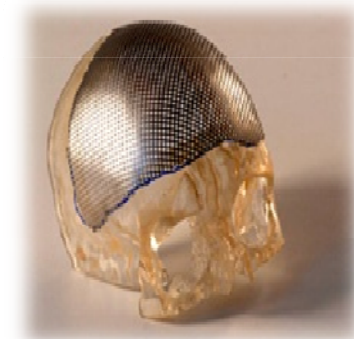
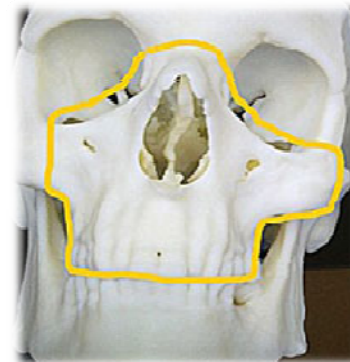
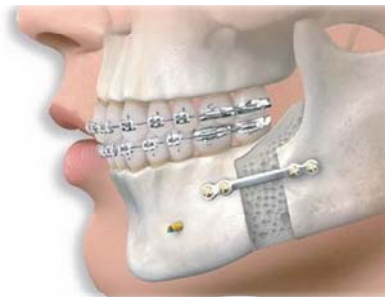
Аддитивные технологии в инженерии костной ткани
- персонализированная медицина

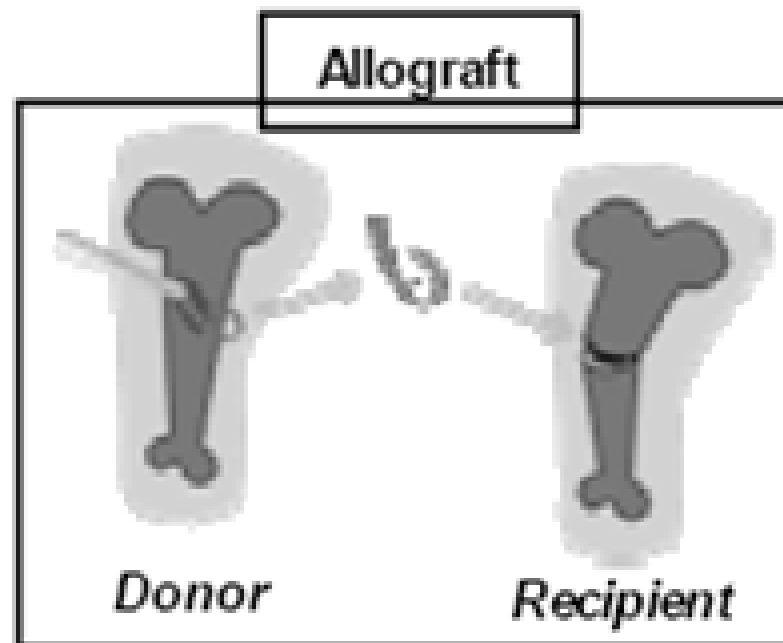
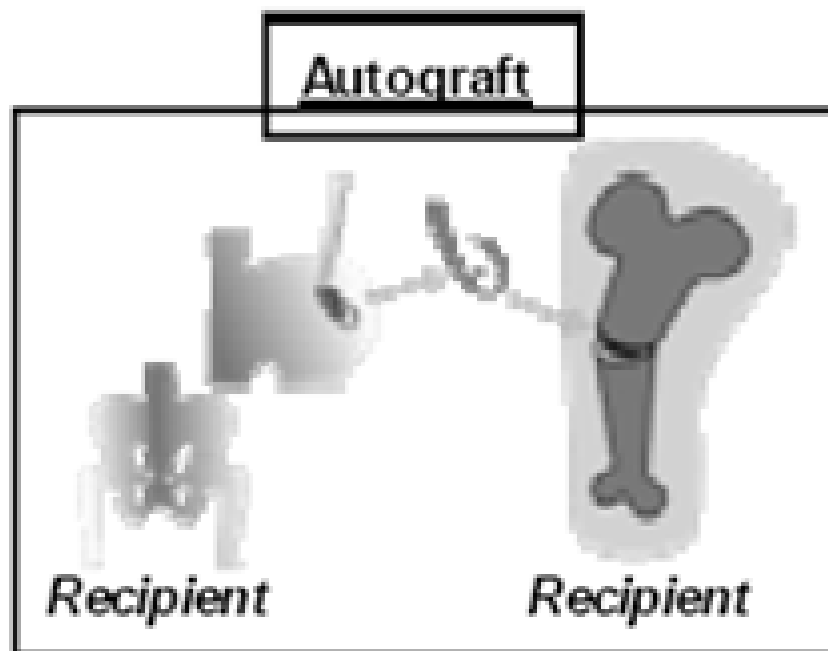
Комлев В.С.

09.07.2017 г.

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

- ❑ Распространенность патологических состояний костной ткани
 - Травмы
 - Дегенеративные возрастные изменения (остеопороз, патология суставов)
 - Опухолевые процессы
 - Старение населения
- ❑ Неудовлетворительные результаты реконструктивно-пластических операций (только 1/3 переломов дает хороший функциональный исход лечения)
- ❑ Отсутствие современных импорт-замещающих отечественных остеопластических материалов, для замещения дефектов сложной конфигурации, трещин...



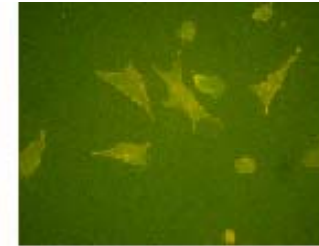
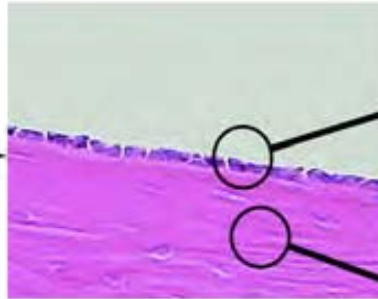
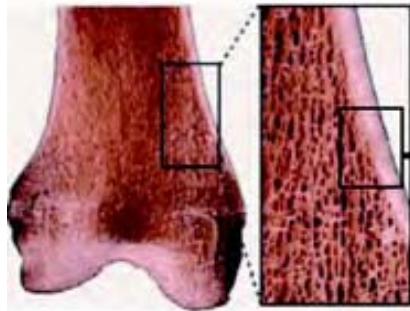


George, JH

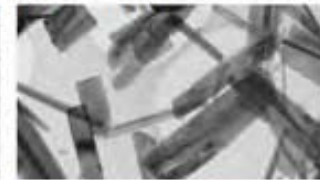
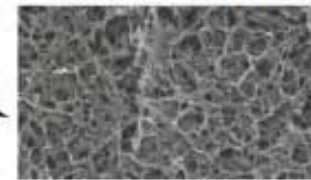
- Limited tissue supply where applicable
- Significant pain and morbidity at donor site

- Waiting lists
- Disease transmission
- Immunogenicity

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

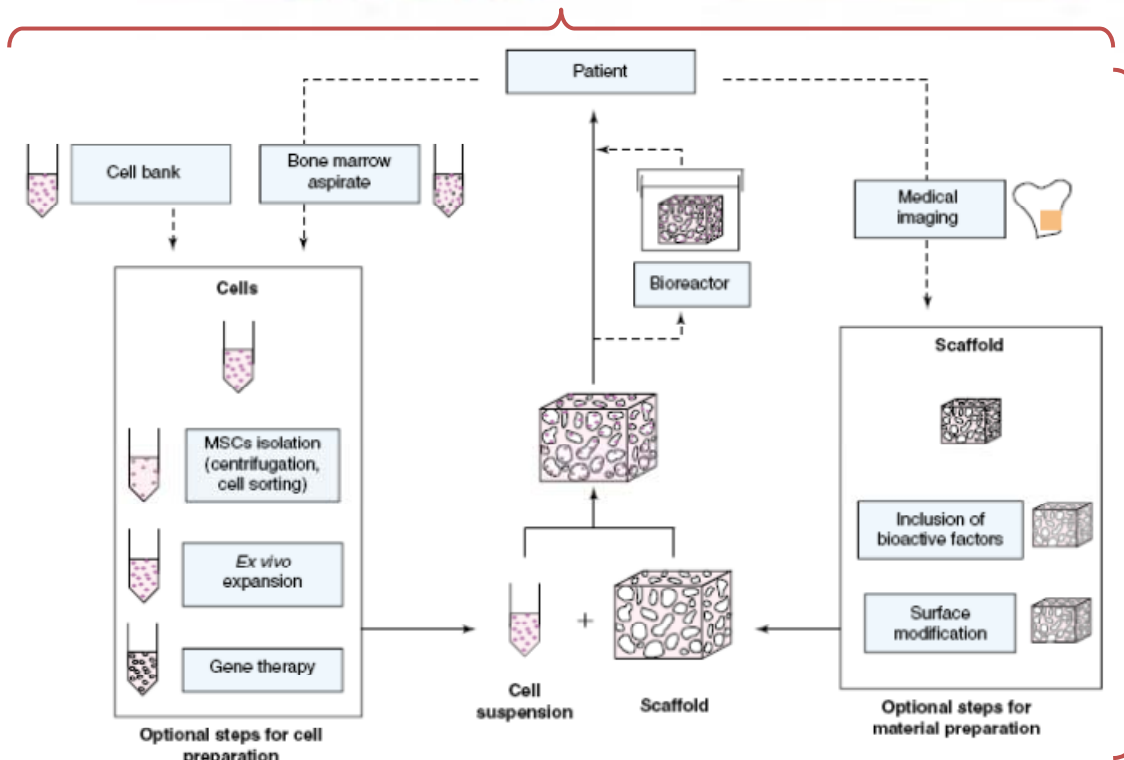
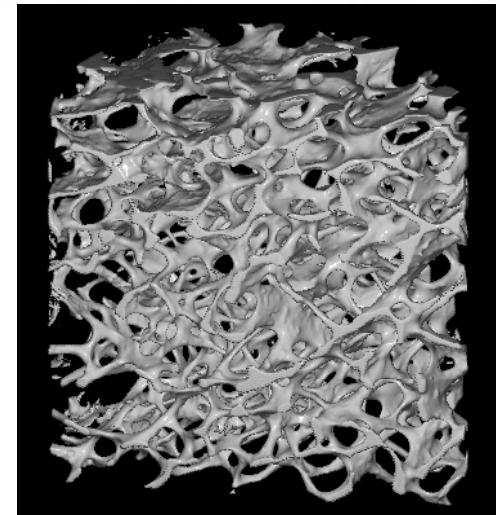


Остеогенные клетки

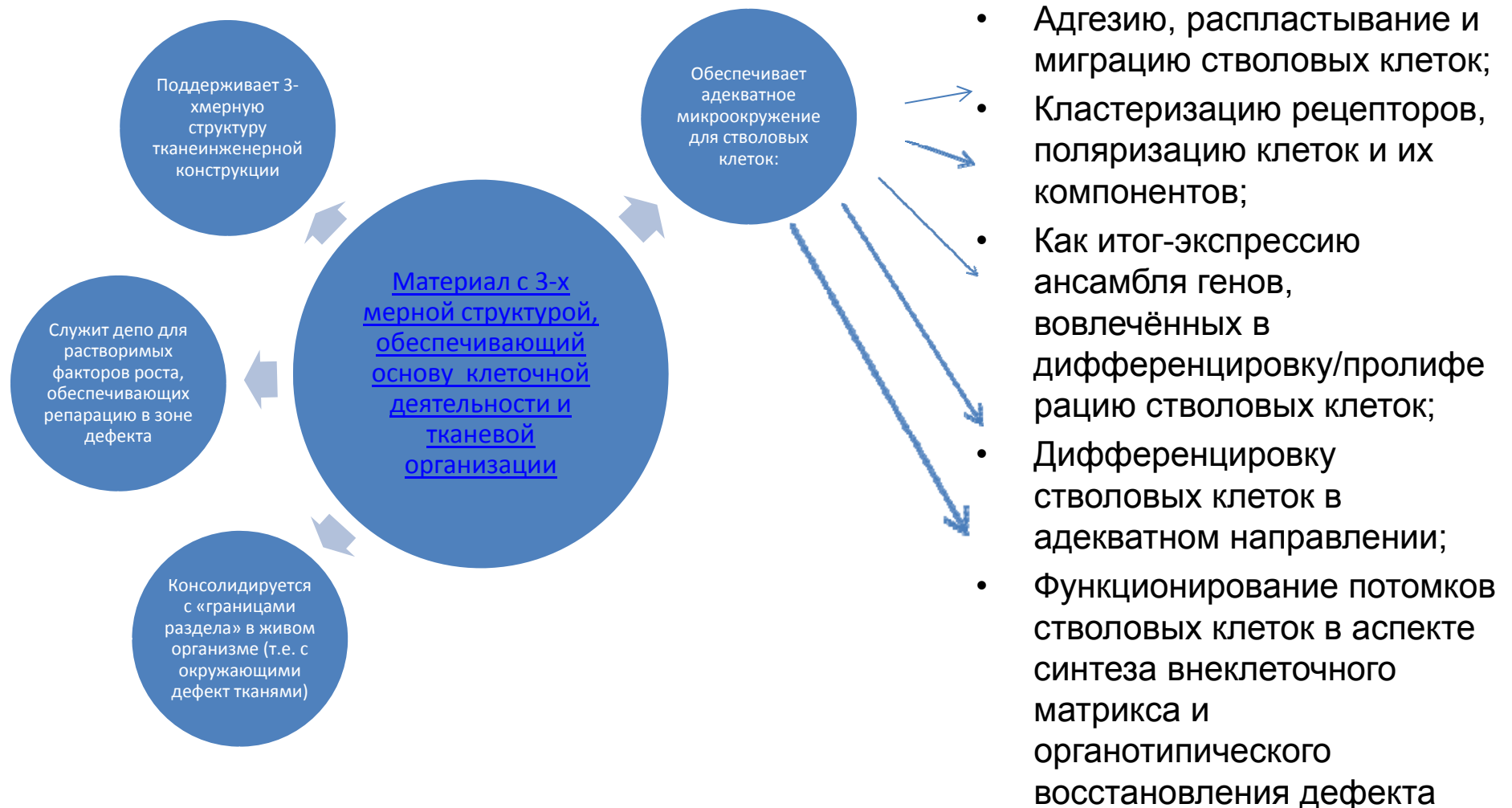


Костный матрикс

Минеральная фаза



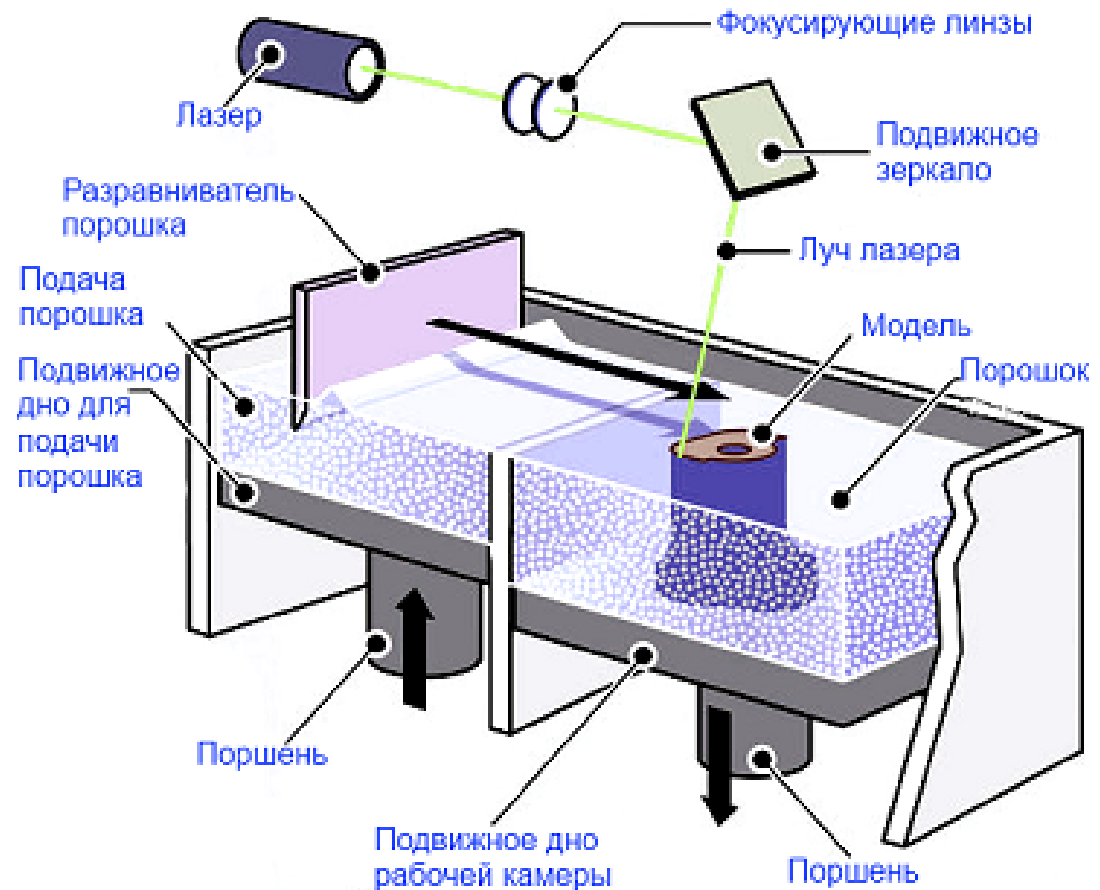
Роль материала для инженерии ткани



Существует большое количество способов трехмерного прототипирования, которые отличаются друг от друга по типу прототипирующего материала и/или способам его нанесения. В настоящее время наибольшее распространение получили следующие подходы:

- Стереолитография;
- Селективное лазерное спекание порошков (СЛС);
- Послойная печать расплавленной полимерной нитью (Экструзионная печать);
- Технология склеивания порошков (Струйная порошковая печать);
- Струйная гелевая печать.

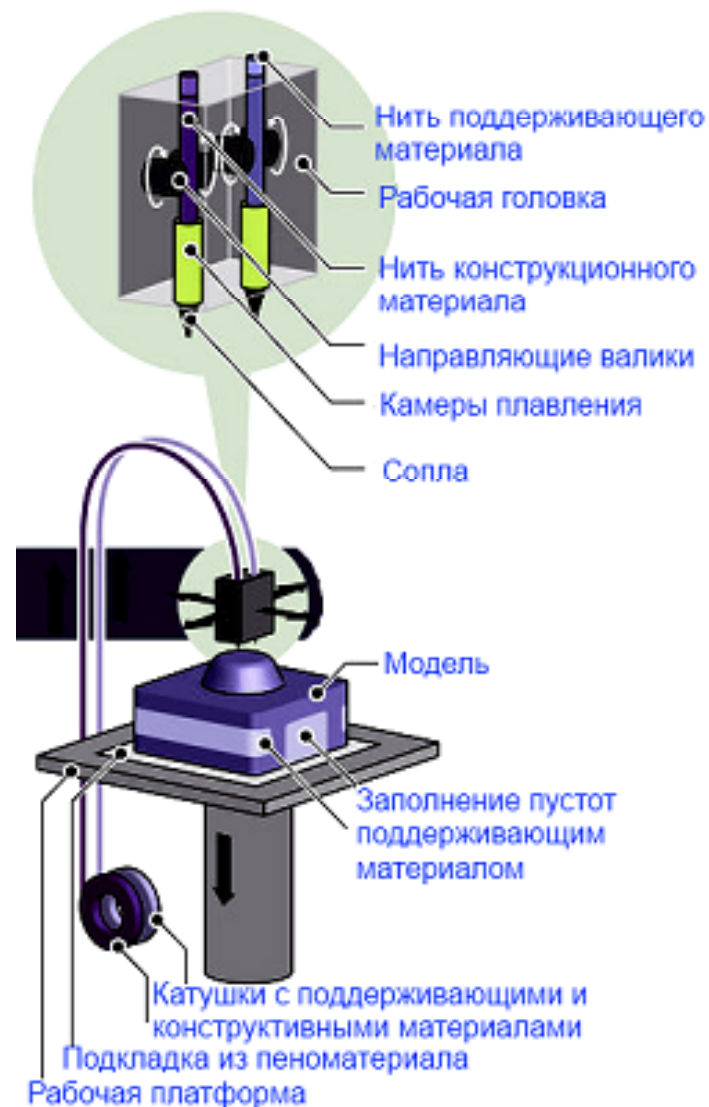
Селективное лазерное спекание – оно же Selective Laser Sintering (SLS) объект формируется из плавкого порошкового материала (пластик, металл) путем его плавления под действием лазерного излучения.



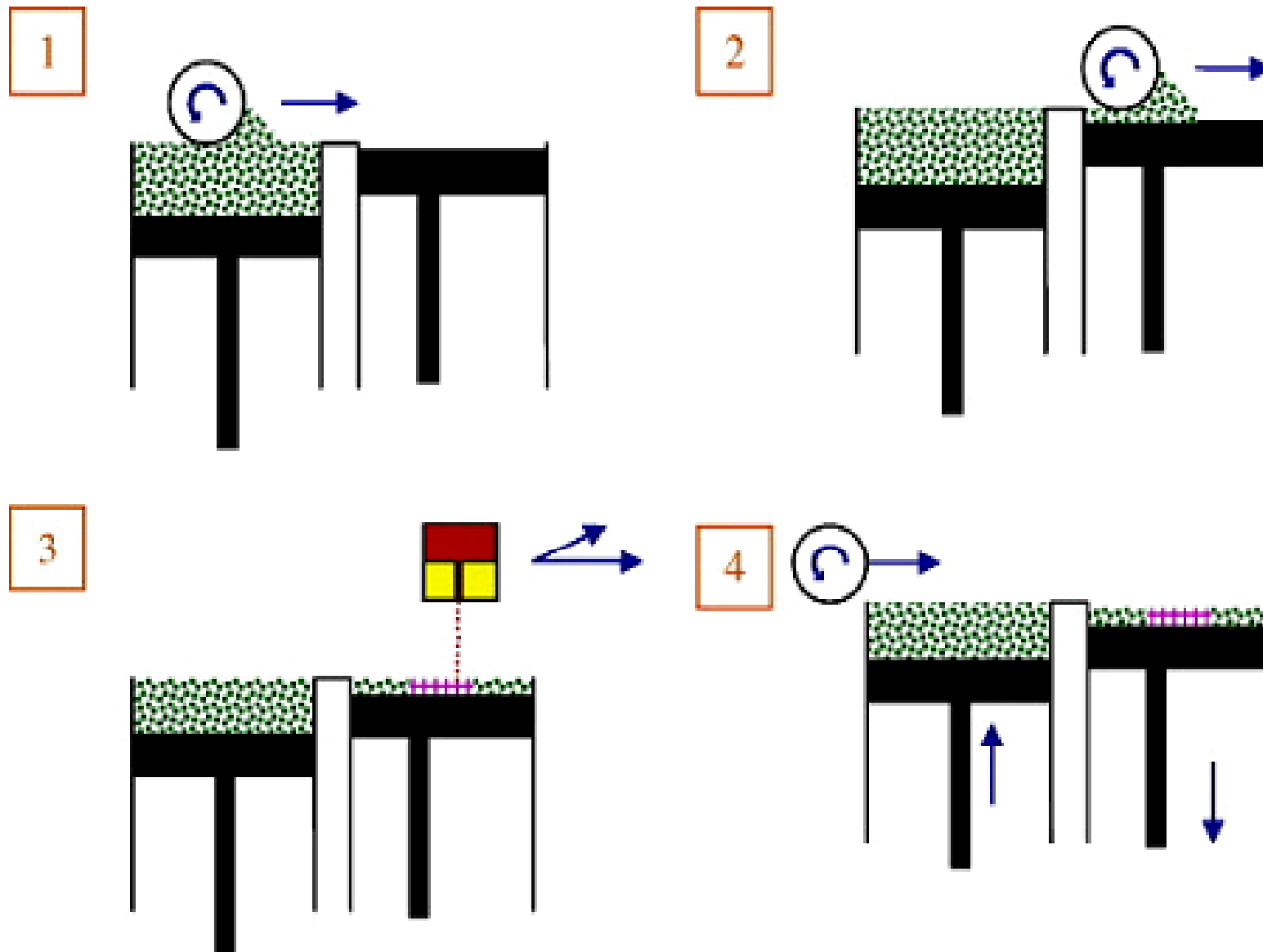
Послойная печать расплавленной полимерной нитью – Fused Deposition Modeling (FDM).

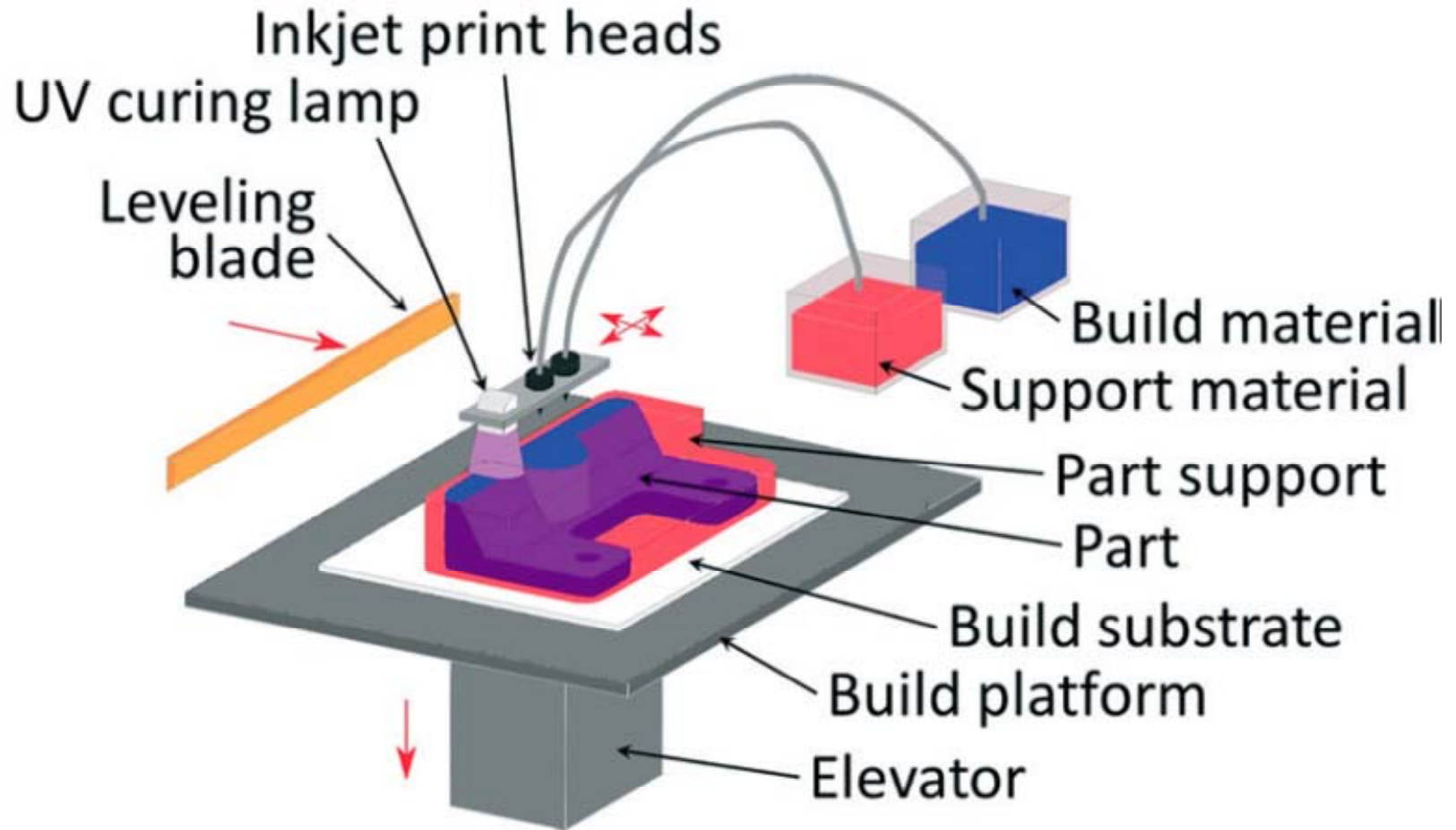
Слои наносятся друг на друга, соединяются между собой и отвердевают, постепенно формируя готовое изделие.

Исходный материал: полилактид.

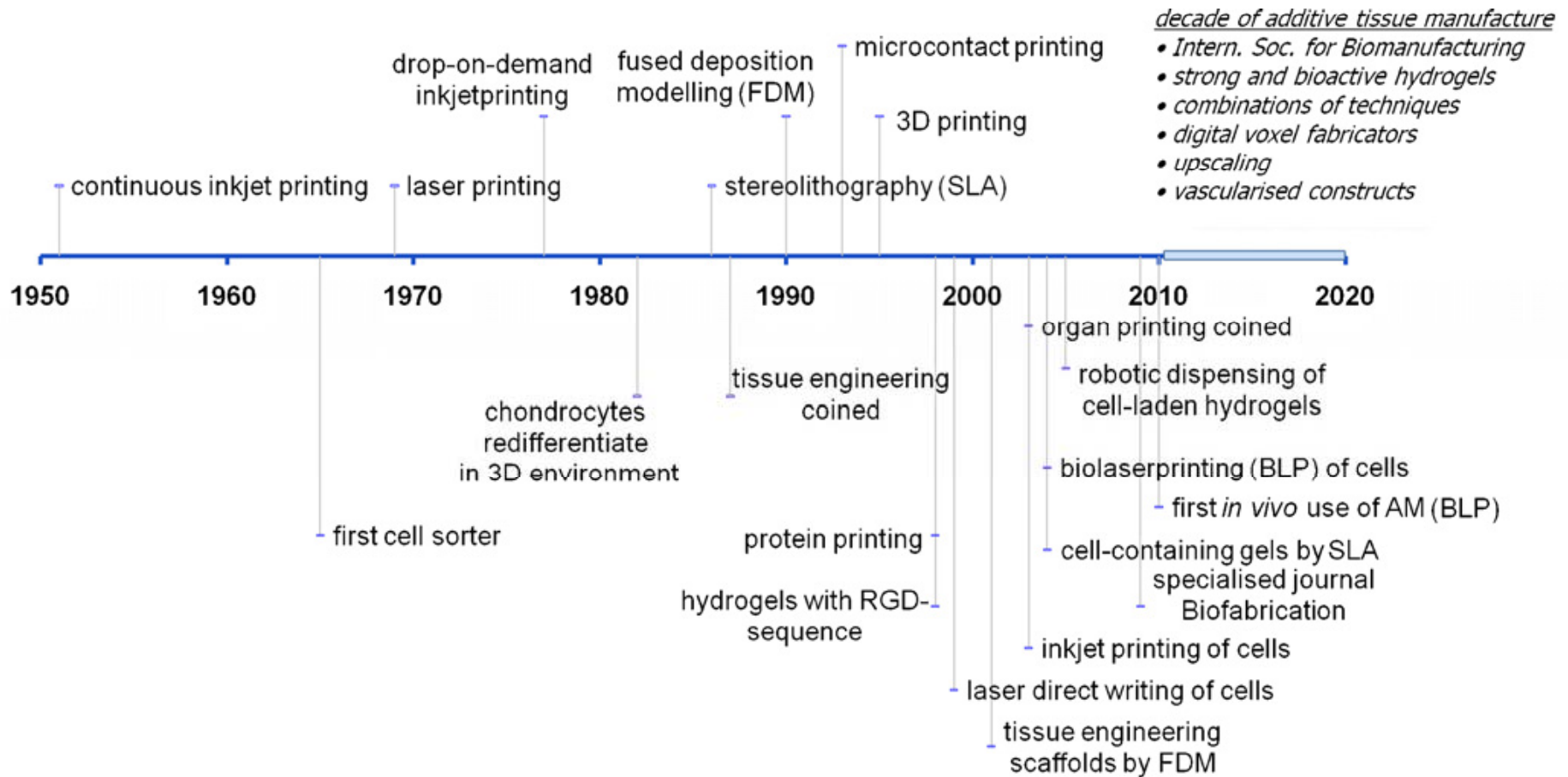


Аддитивные технологии в тканевой инженерии





Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Аддитивные технологии в тканевой инженерии

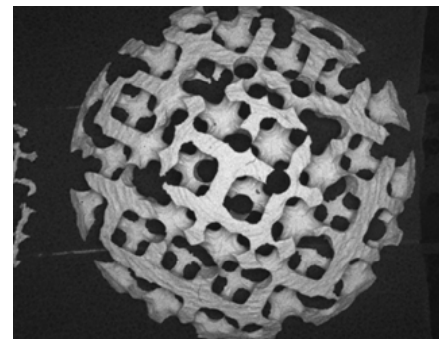
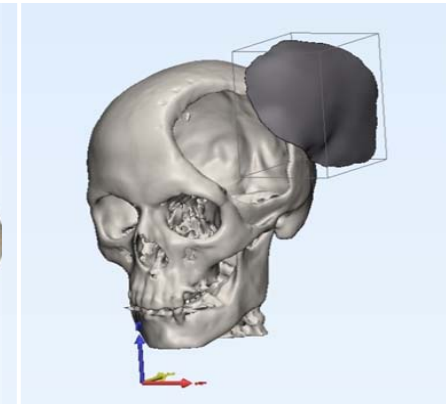
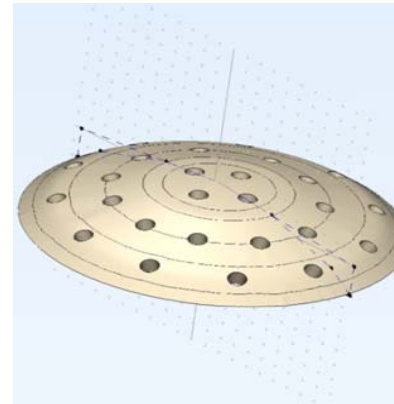
АБ УНИВЕРСАЛ

НИИ нейрохирургии им. Бурденко

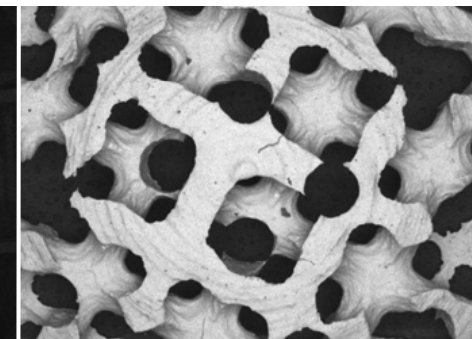


Установка лазерного спекания и сплавления
порошковых материалов фирмы
EOS GmbH Electro Optical Systems

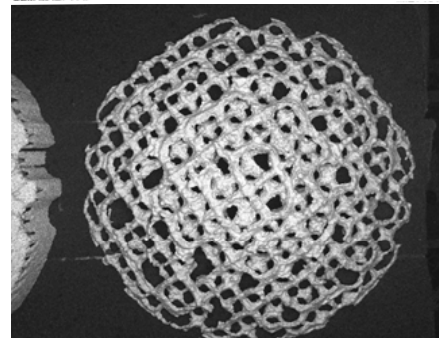
Data, 2016, not published



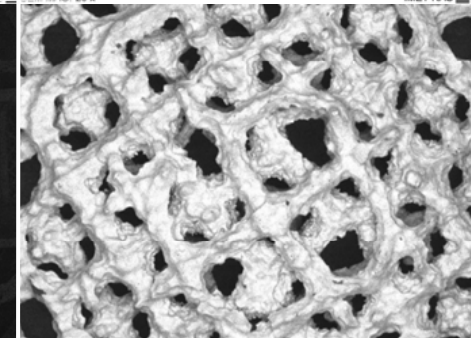
SEM HV: 30.00 kV WD: 27.66 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: BSE
SEM MAG: 11 x



SEM HV: 30.00 kV WD: 27.66 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: BSE
SEM MAG: 30 x

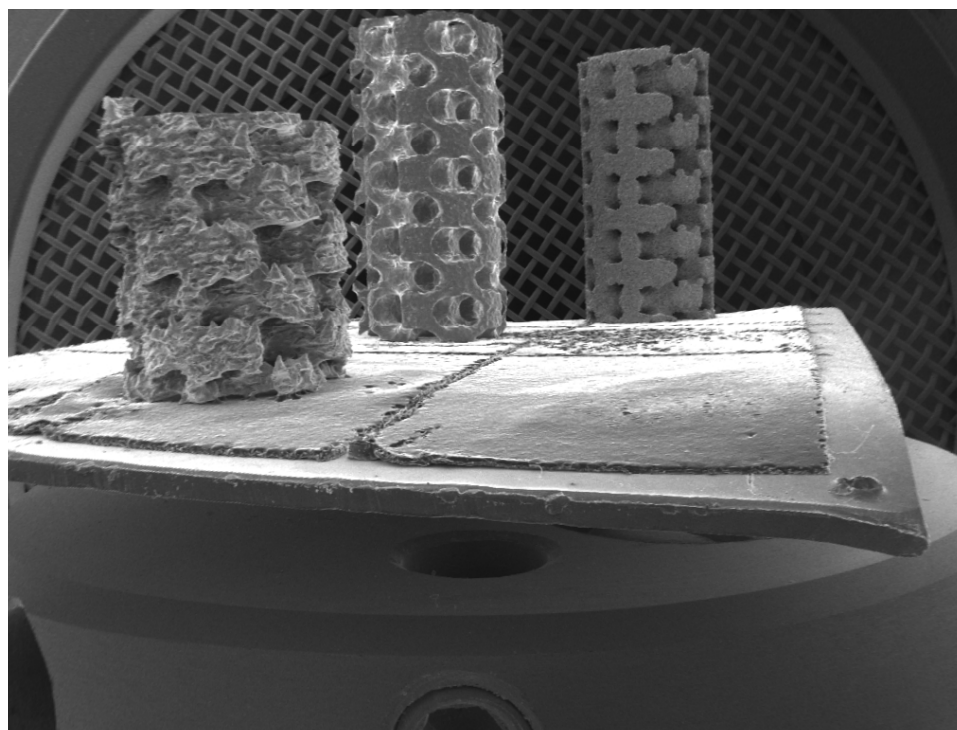


SEM HV: 30.00 kV WD: 27.77 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: BSE
SEM MAG: 11 x

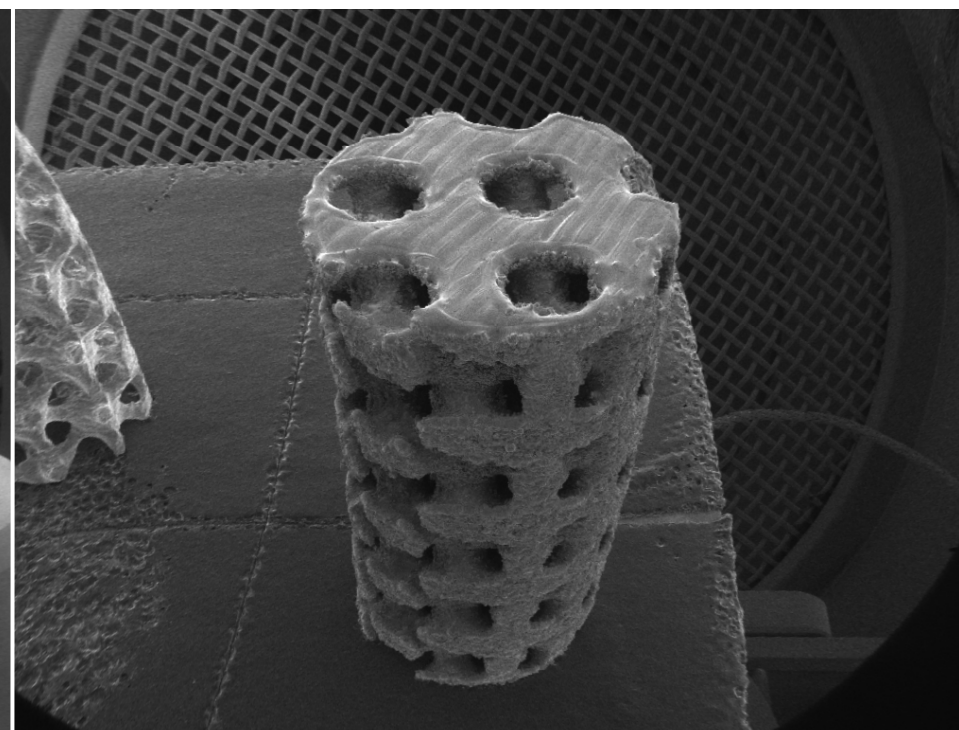


SEM HV: 30.00 kV WD: 27.77 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: BSE
SEM MAG: 30 x

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



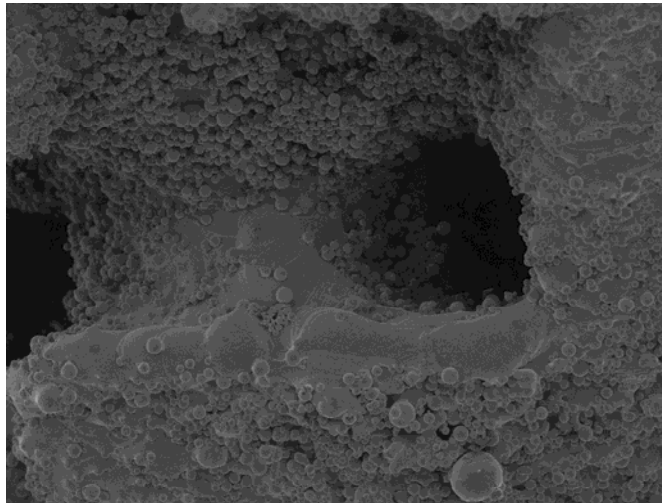
SEM HV: 30.00 kV WD: 10.14 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: SE
SEM MAG: 31 x



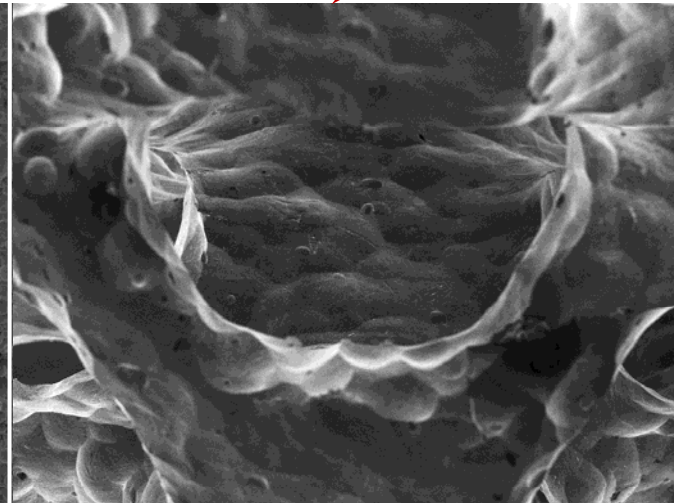
VEGA\\ TESCANS SEM HV: 10.00 kV WD: 11.29 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: SE
SEM MAG: 25 x

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

I

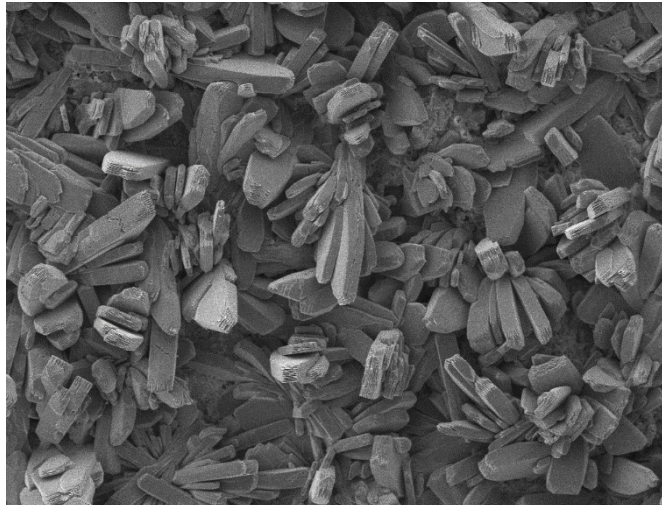


SEM HV: 10.00 kV WD: 14.12 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: SE
SEM MAG: 150 x

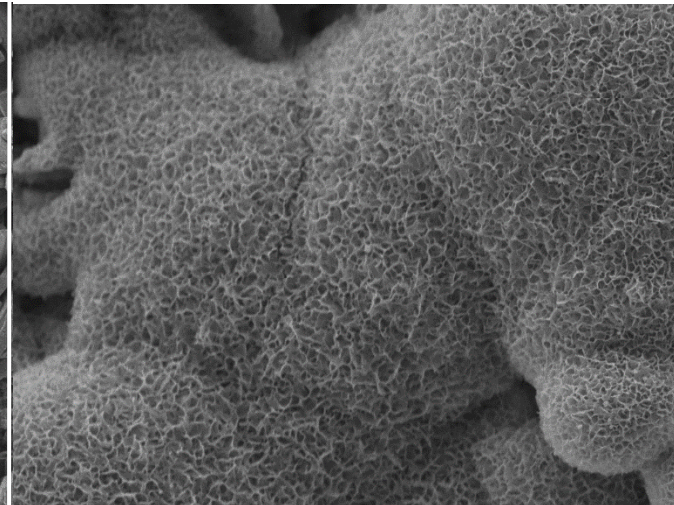


SEM HV: 10.00 kV WD: 16.46 mm
Date(m/d/y): 01/13/16 Det: SE
SEM MAG: 150 x

II



SEM HV: 10.00 kV WD: 6.358 mm
Date(m/d/y): 04/07/17 Det: SE
SEM MAG: 500 x



SEM HV: 10.00 kV WD: 5.936 mm
Date(m/d/y): 04/07/17 Det: SE
SEM MAG: 5.00 kx

Data, 2016, not published

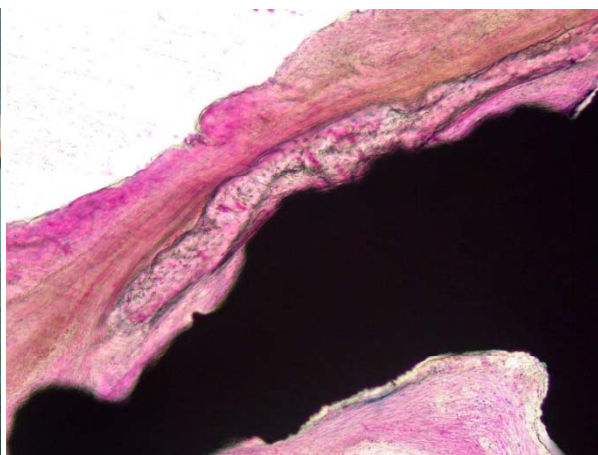


Дефект костей мозгового черепа кролика

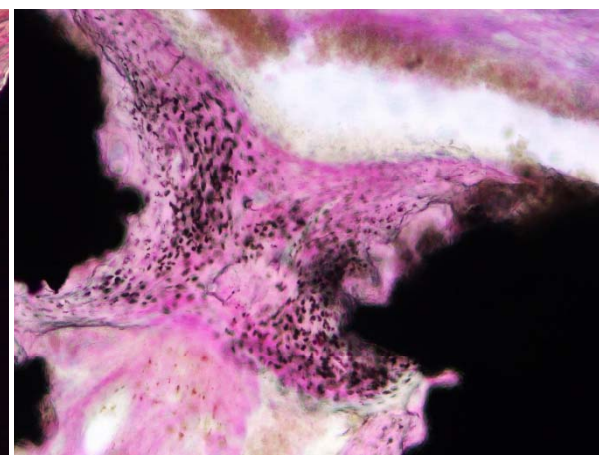


Имплантат

6 недель (Ti)



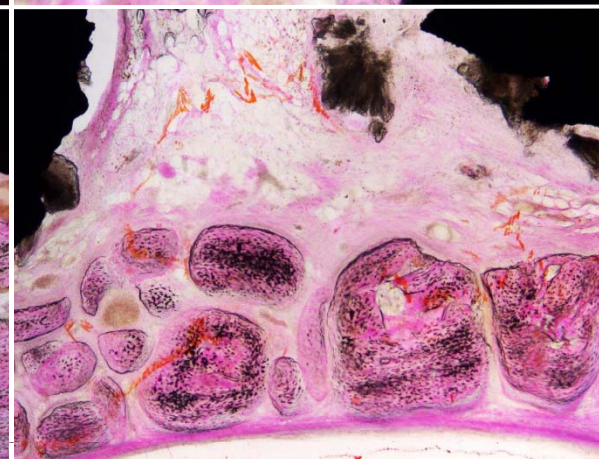
6 недель (Ti + Ca/P покрытие)



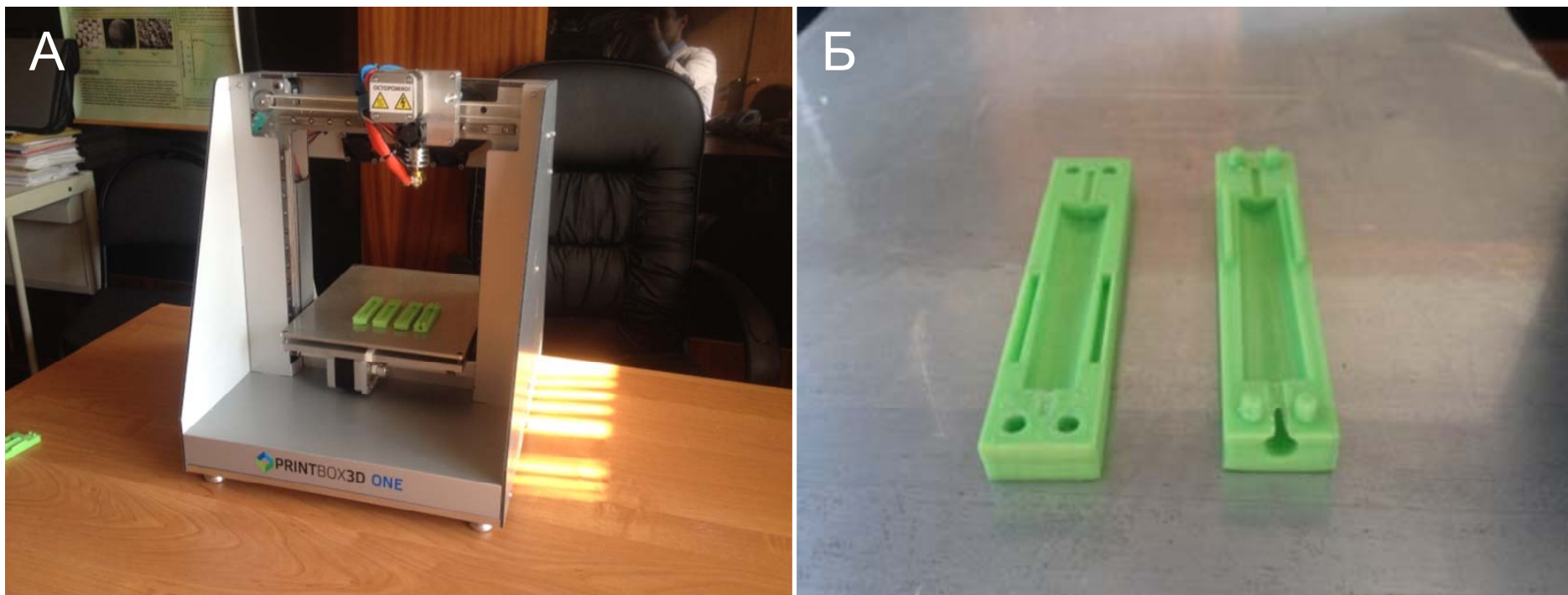
12 недель (Ti)



12 недель (Ti + Ca/P покрытие)

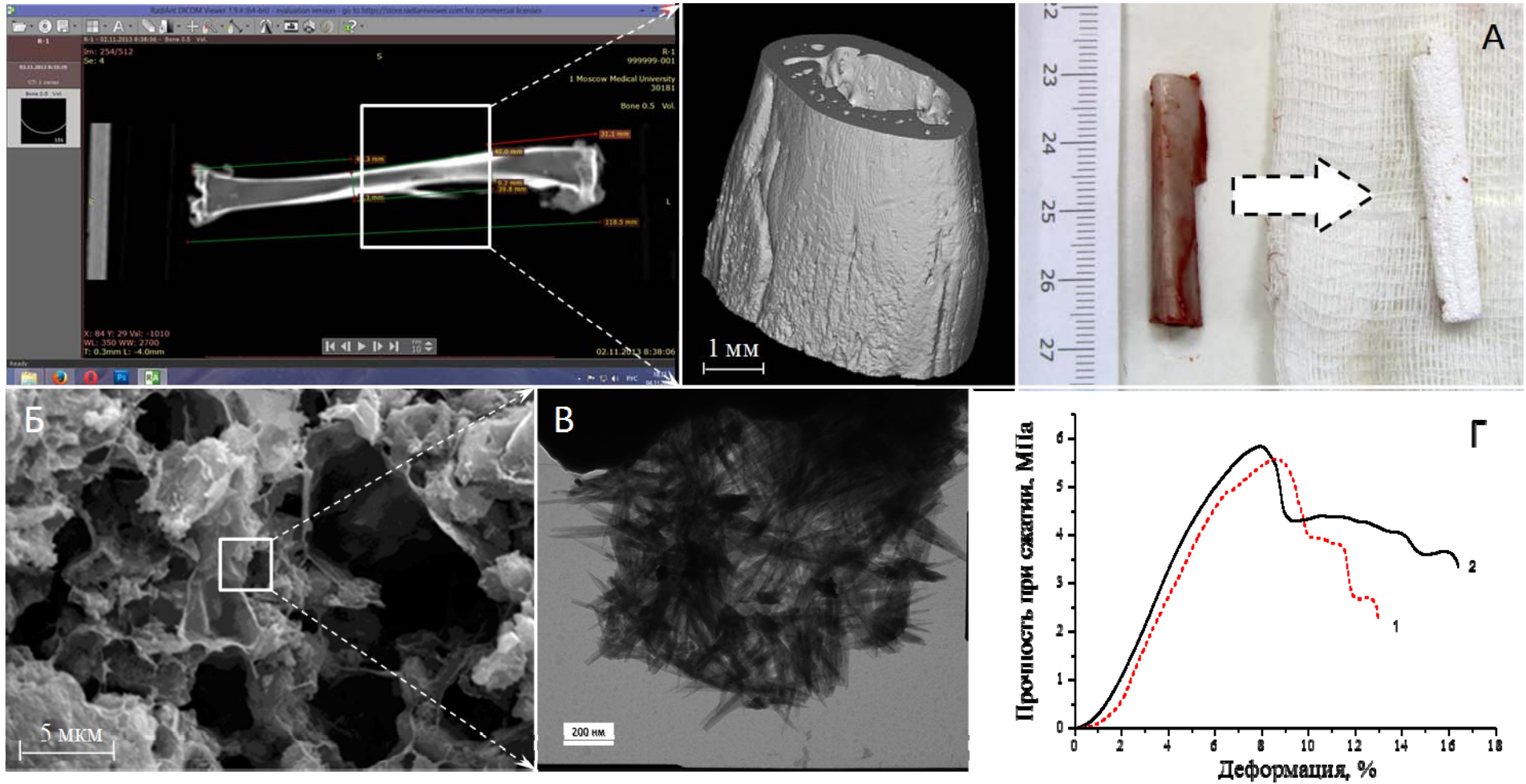


Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Внешний вид трехмерного принтера (Print Box 3D) (А).
Разборная форма для отливки (Б).

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Аддитивные технологии в тканевой инженерии

А



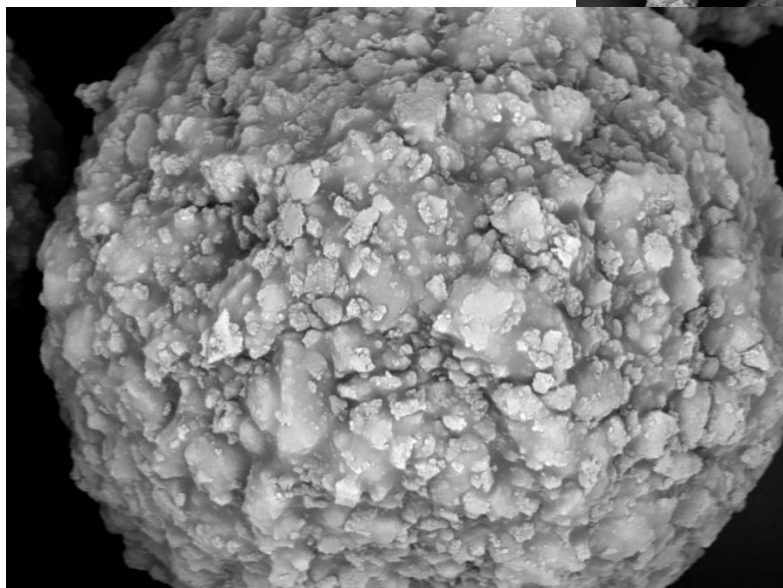
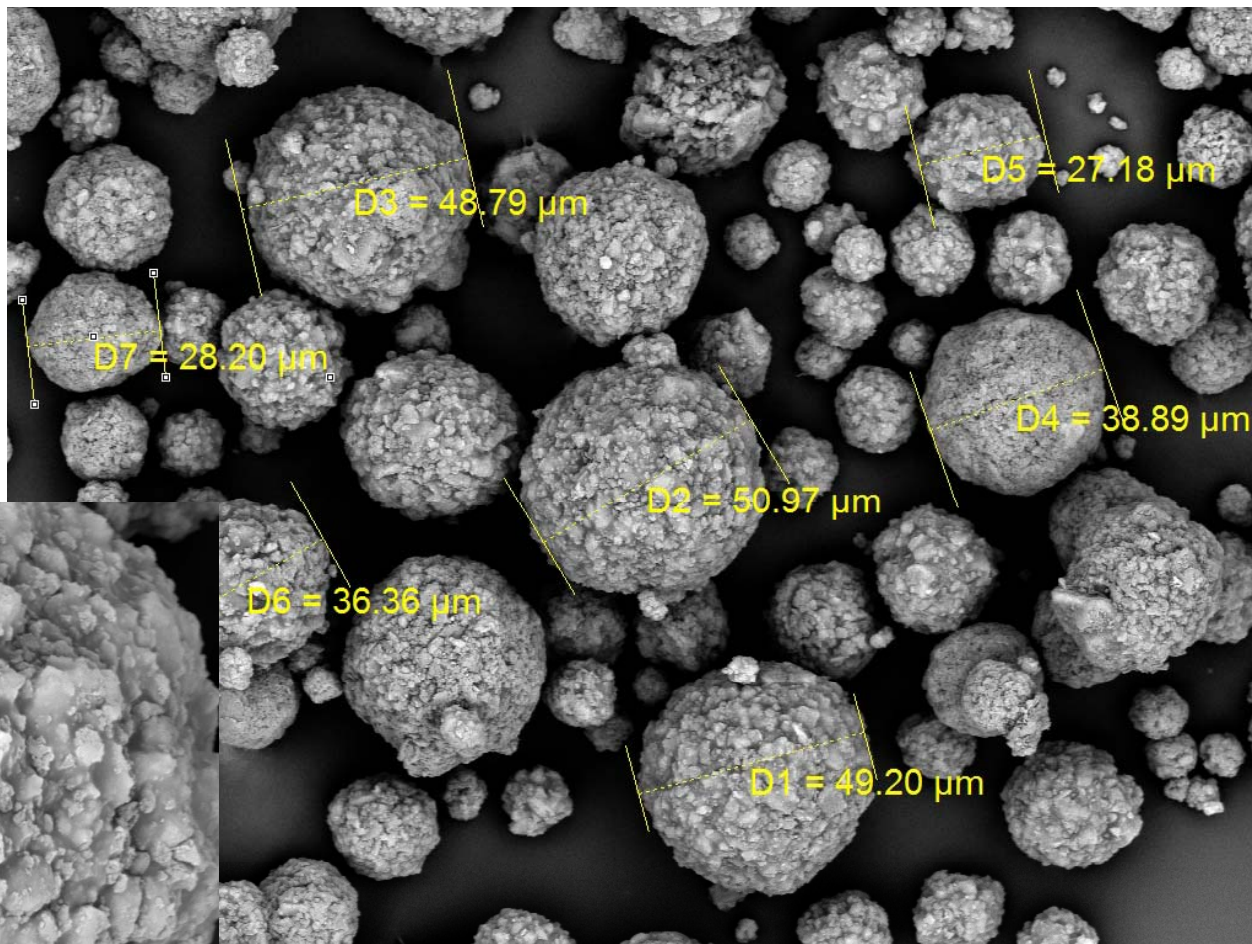
Б



Внешний вид трехмерного принтера (Z - corporations) (А). Вид рабочей зоны трехмерного принтера (Б).

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

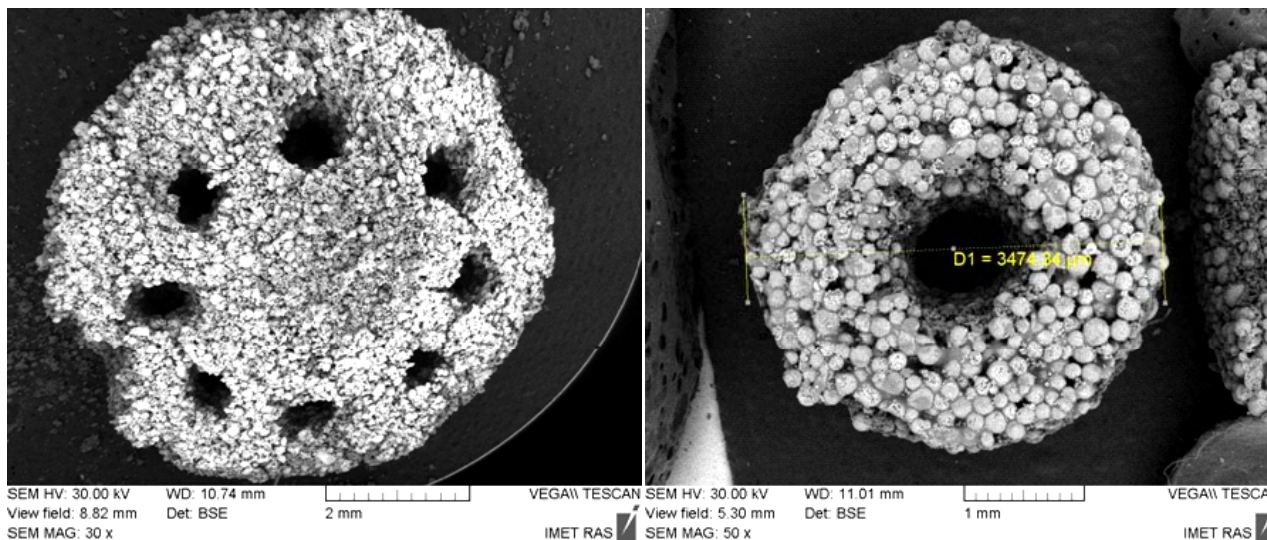
Исходный материал:



SEM HV: 20.00 kV WD: 9.864 mm View field: 53.03 μm Det: BSE 10 μm VEGA\\ TESCAN

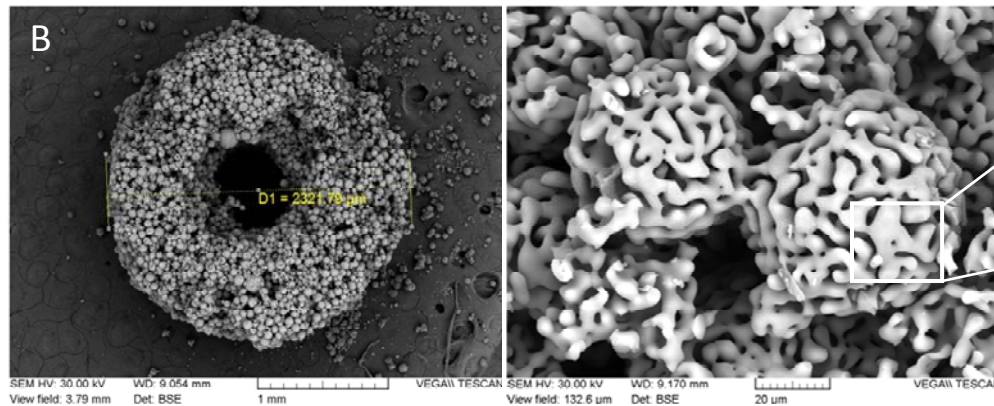
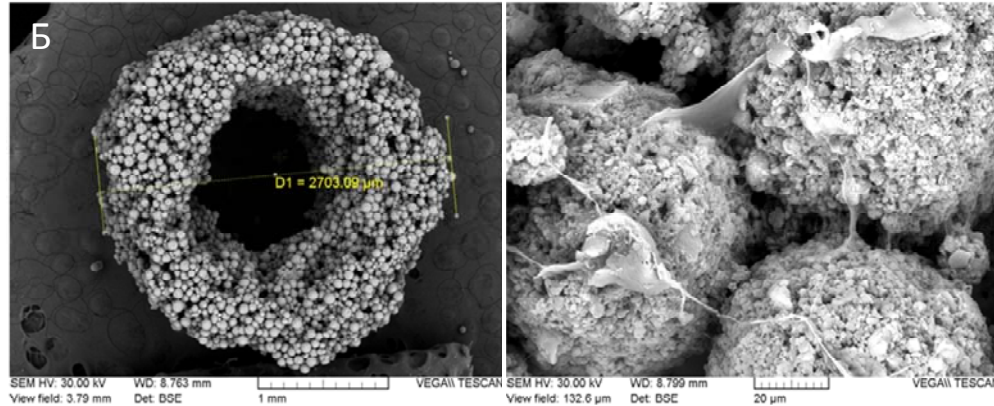
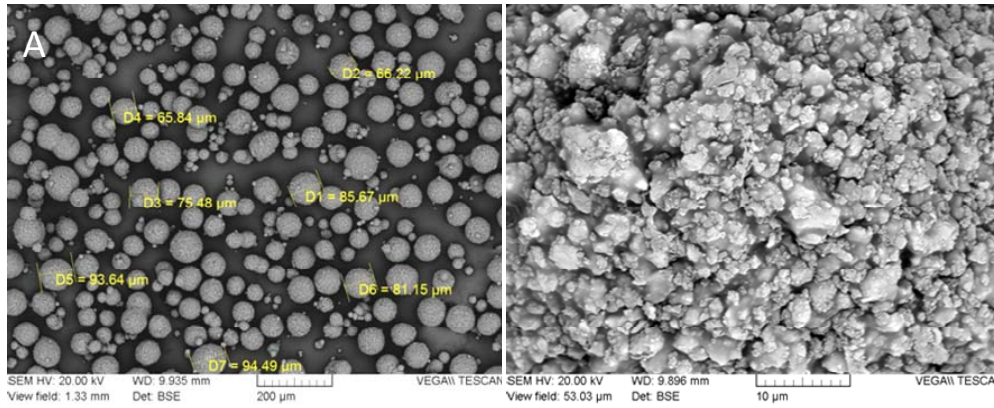
kV WD: 9.864 mm 50 μm VEGA\\ TESCAN
μm Det: BSE

Образцы, полученные методом трехмерной печати



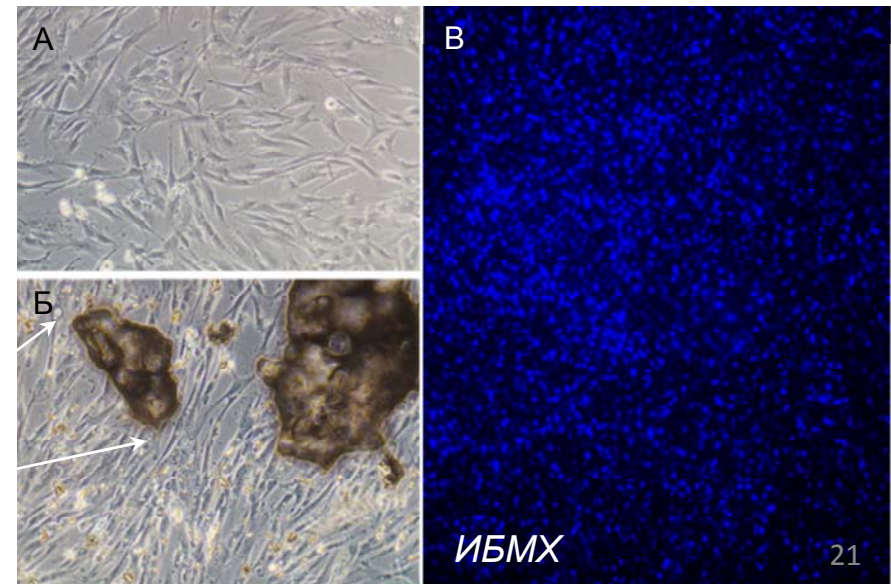
- Заданная форма;
- Длинна до 5 см;
- Высота до 1 см;
- Пористость до 70 %;
- Прочность при сжатии до 0,5 МПа;
- Конечный состав материала ТКФ.

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Микрофотографии микросфер и микроструктура их поверхности (А). Микрофотографии композитных матриц полученных методом трехмерной печати до (Б) и после обжига при 1300 С (В).

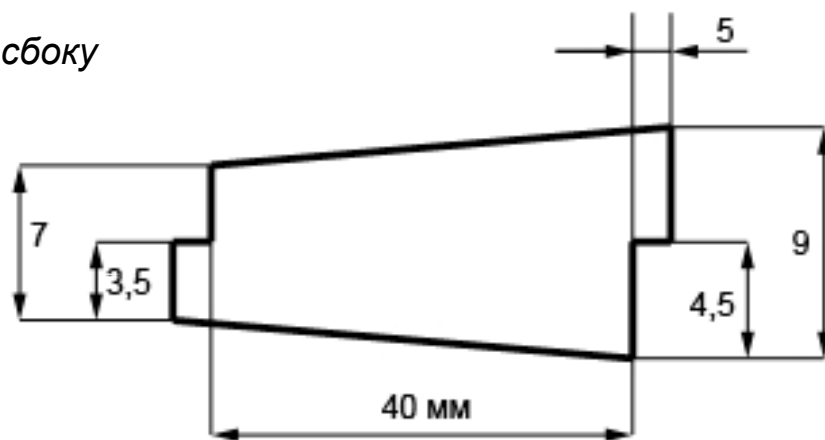
Мезенхимальные стволовые клетки пульпы молочного зуба. А – нативные клетки, Б – клетки, культивированные с частицами матриц. Фазово-контрастная микроскопия, увеличение ×100. В – культура клеток на матрице спустя 48ч. после заселения. Окраска ядер DAPI. Увеличение ×100.



«Цилиндрический» пористый блок для замещения дефекта голени

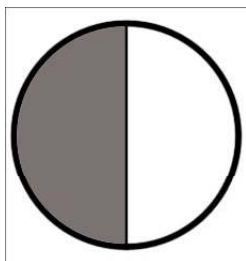
Длина – 40 мм. 5 мм с обоих концов выступы, с расположением, как на рисунке.

Вид сбоку

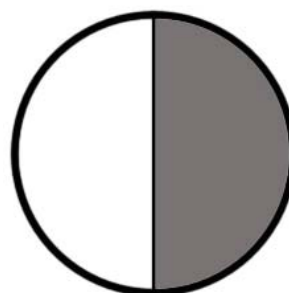


*расчеты диаметров проксимального и дистального концов блока выполнены с помощью КТ.

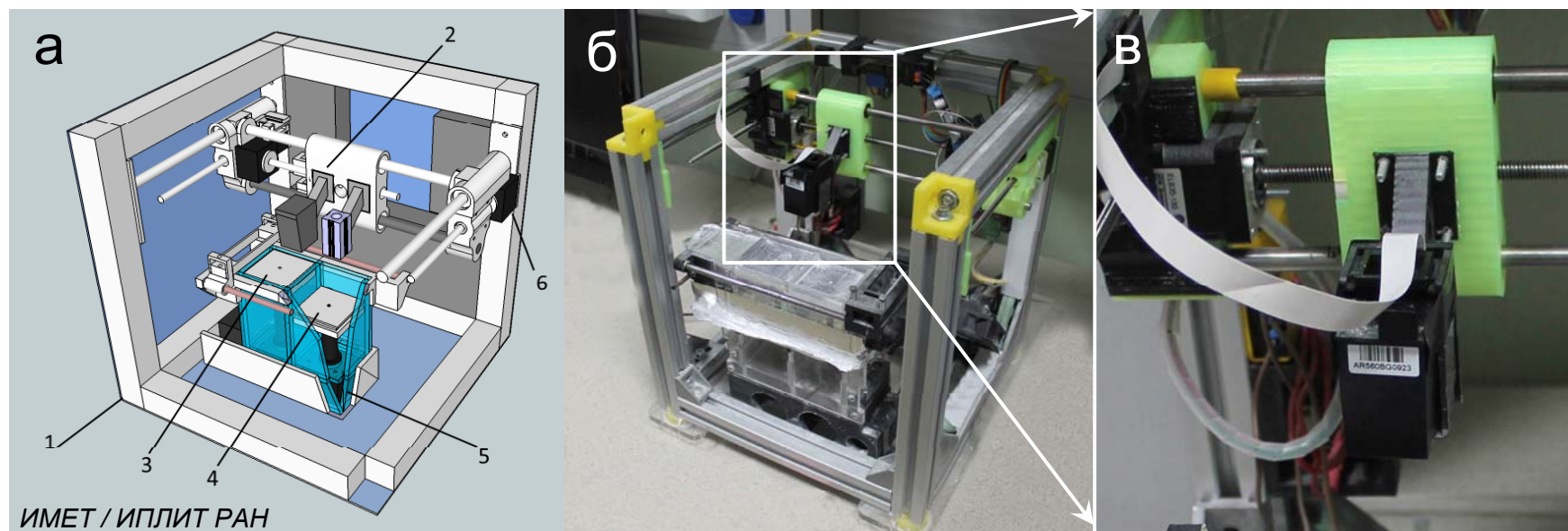
Вид спереди – проксимальный конец



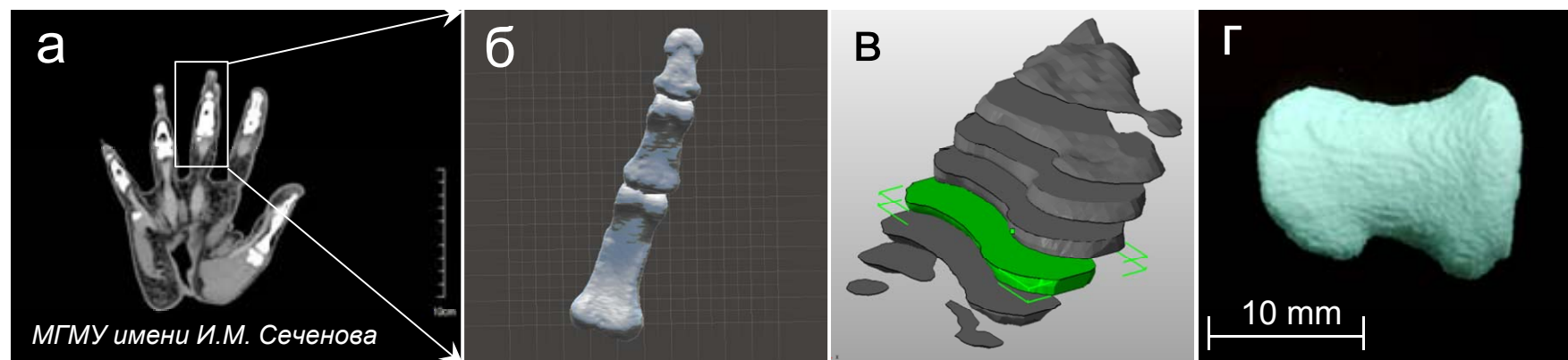
Вид спереди – дистальный конец



Аддитивные технологии в тканевой инженерии

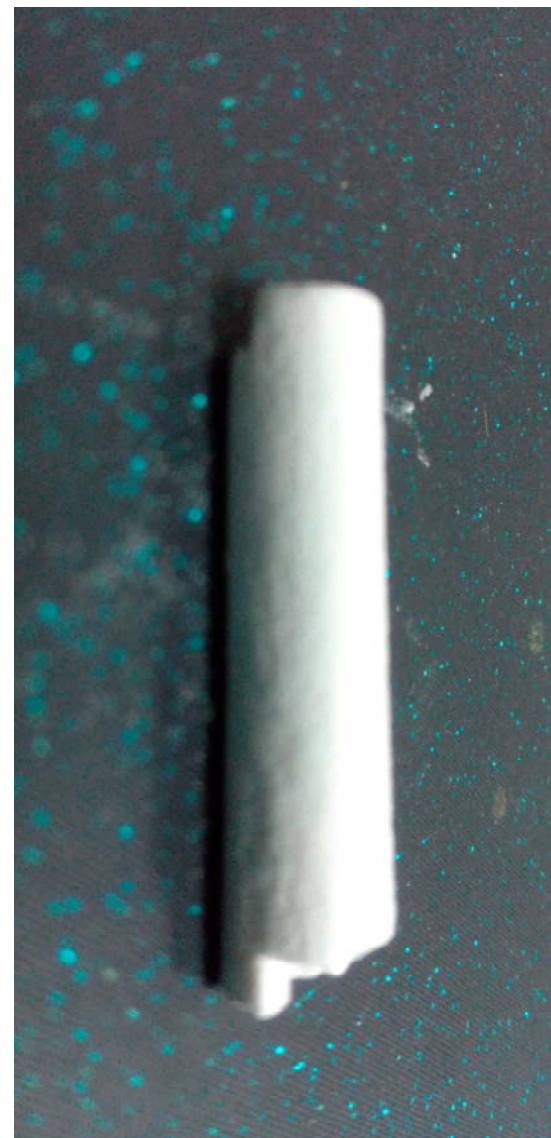
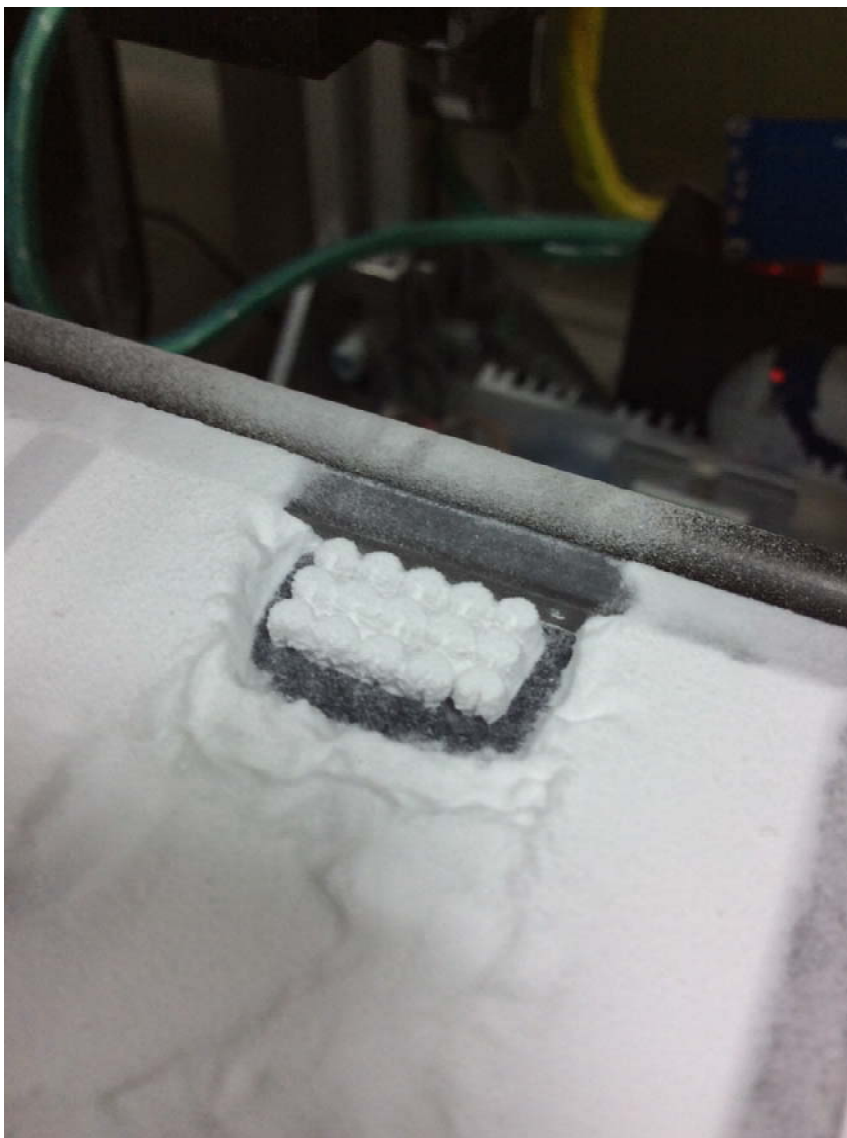


Установка для 3D печати порошковых материалов жидкими связующими (1 – корпус; 2 – печатающий модуль; 3 – резервуар для порошка; 4 – столик; 5- рабочая камера; 6 – шаговые приводы). Печатающая головка с системой позиционирования (в).

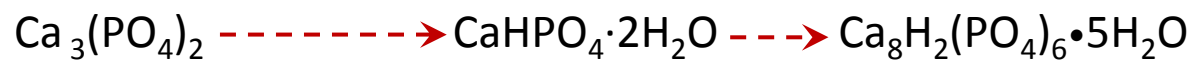
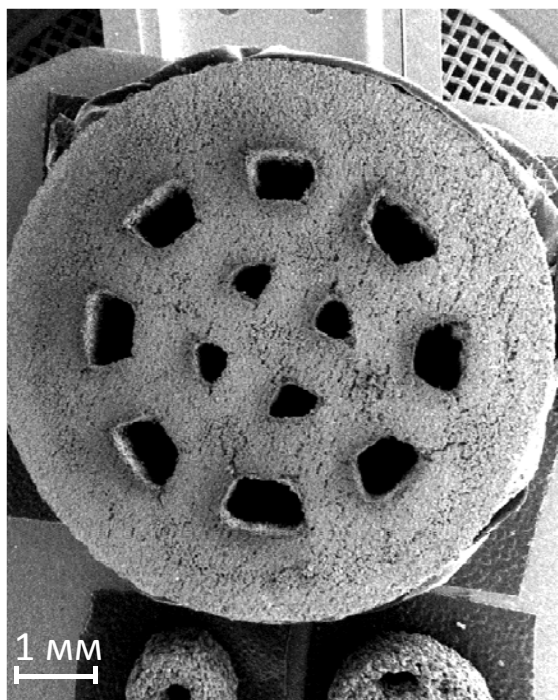


Компьютерная томография (а). Преобразование данных в трехмерную модель (б). Построение трёхмерного объекта (в). Микрофотография керамического образца фаланги пальца (г).

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

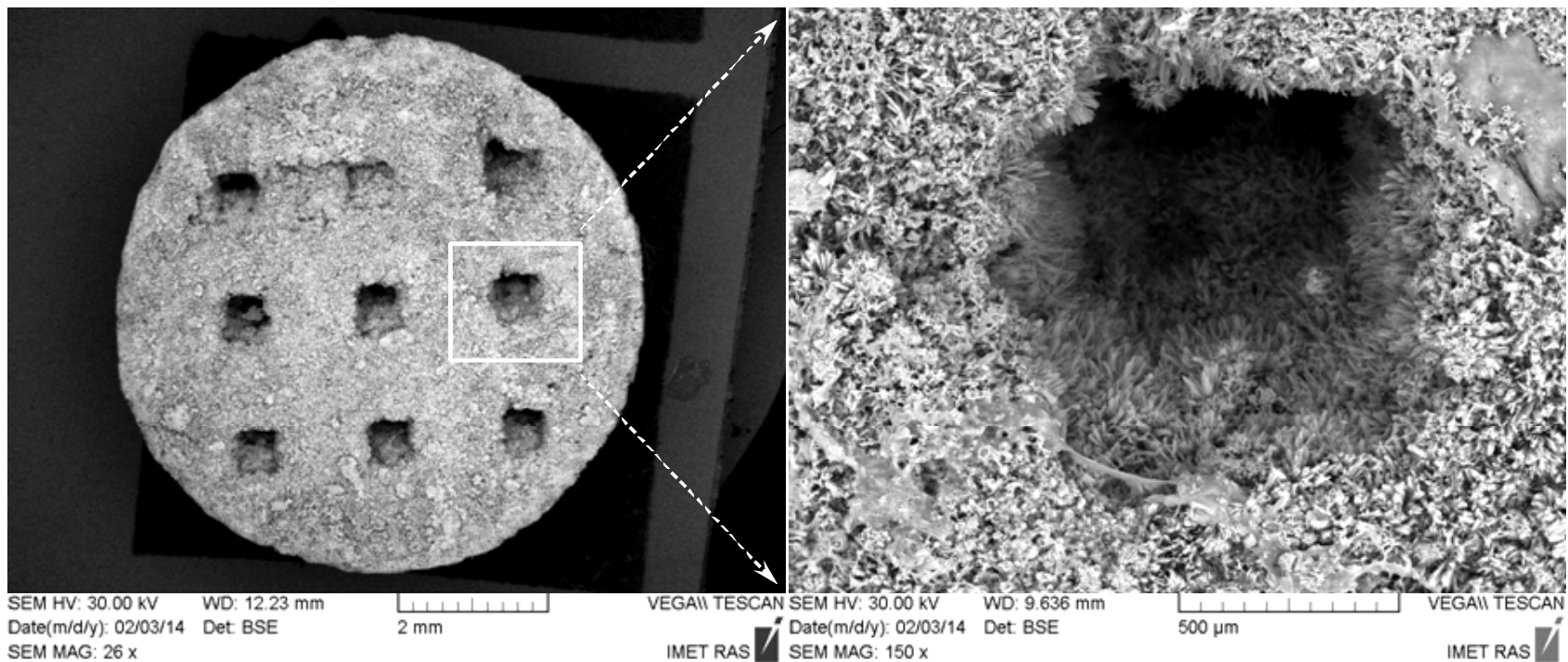


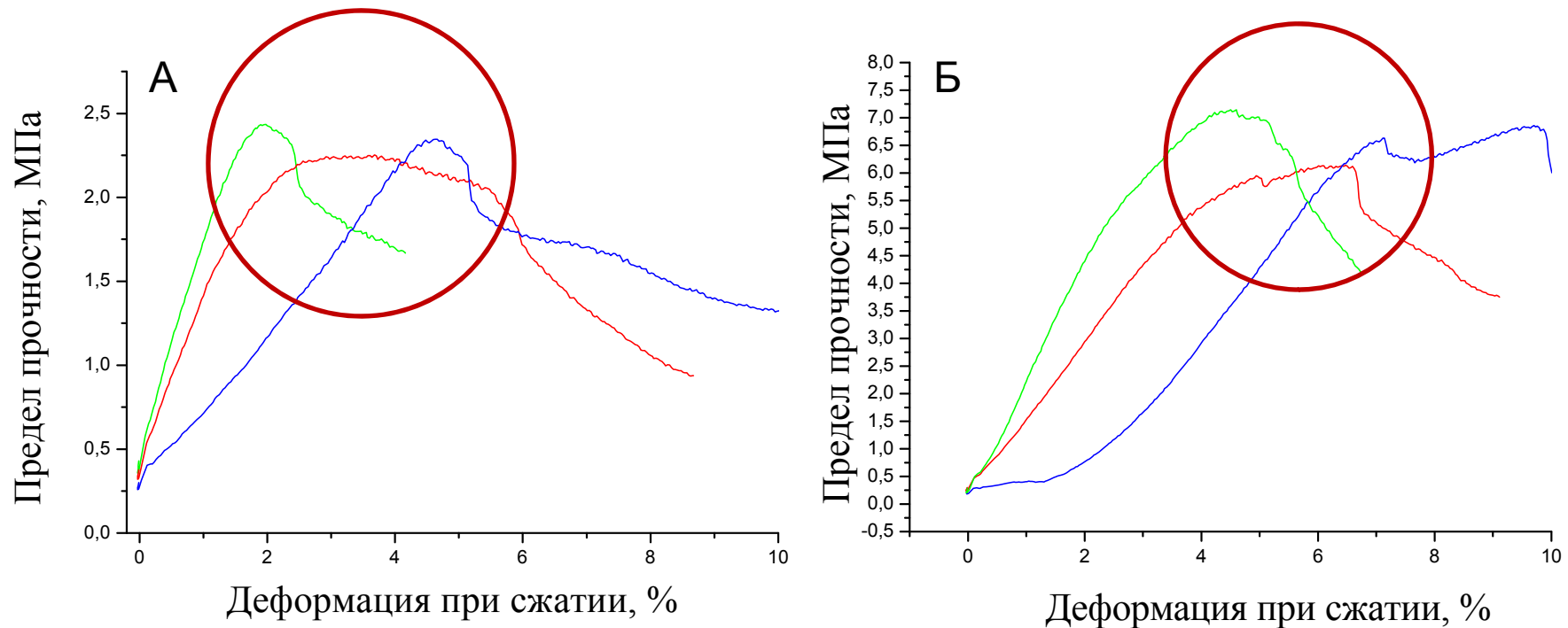
Аддитивные технологии в тканевой инженерии



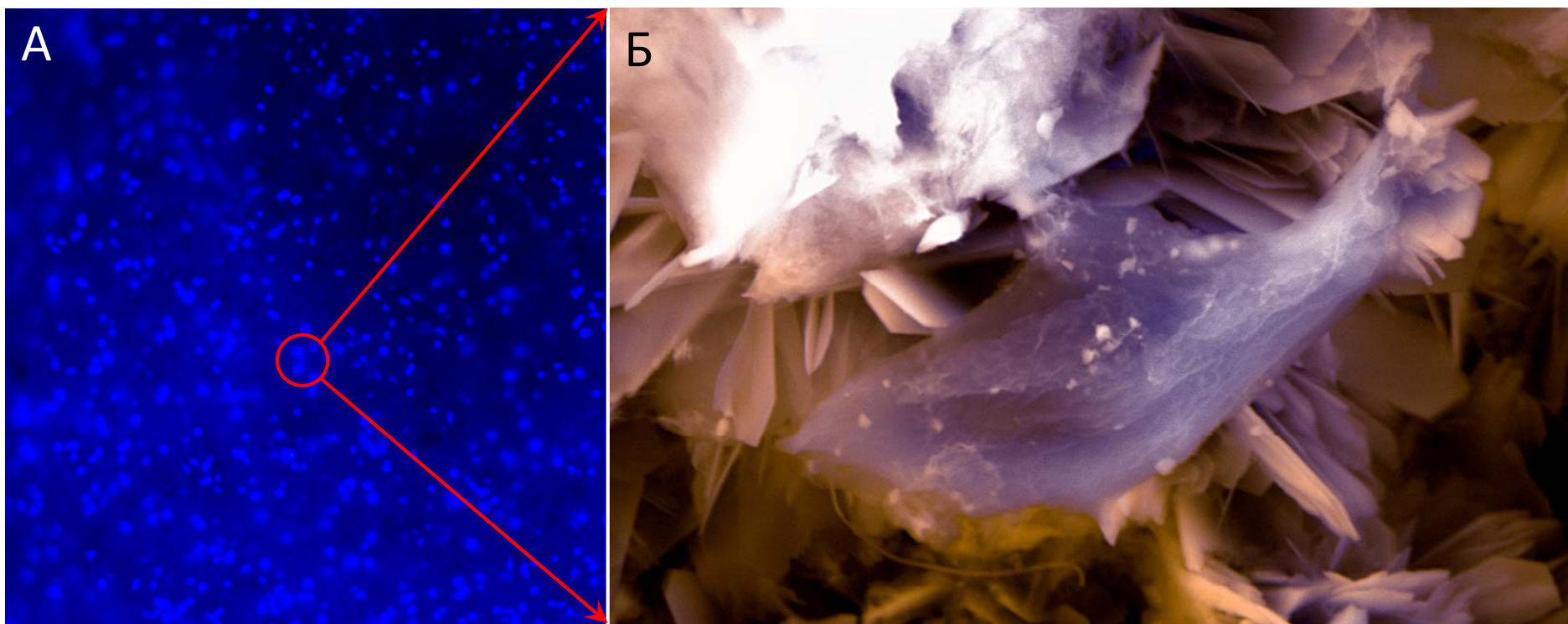
СЭМ изображения структуры образцов из керамических гранул на основе ТКФ после их биомиметической модификации.

Аддитивные технологии в тканевой инженерии





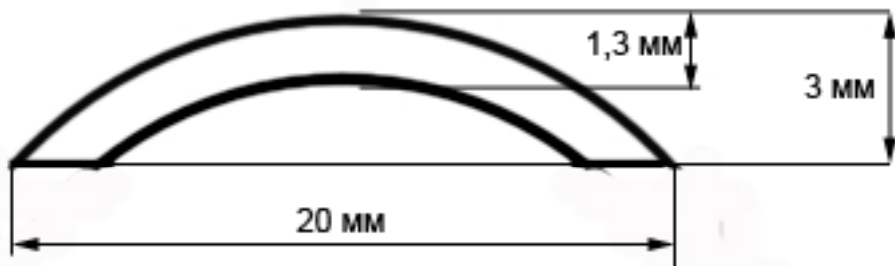
(А) Прочностные характеристики керамических матриц полученных методом 3D-печати с различным количеством микрокапель ортофосфорного связующего. 1 микрокапля – зеленая кривая, 2 – красная и 4 – синяя. (Б) Прочностные характеристики керамических матриц после биомиметической обработки.



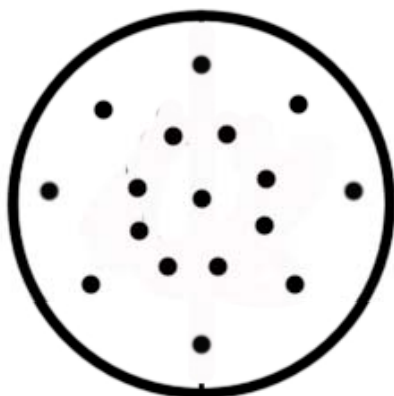
Мезенхимальные стволовые клетки пульпы молочного культивированные на 3D конструкции.

Дисковый пористый блок для замещения краниального дефекта
 Куполообразный диск диаметром 20 мм, толщиной – 1,3 мм, высотой купола (по центральной линии) – 3 мм. Перфорирован 16 каналами, диаметром 0,5 мм.

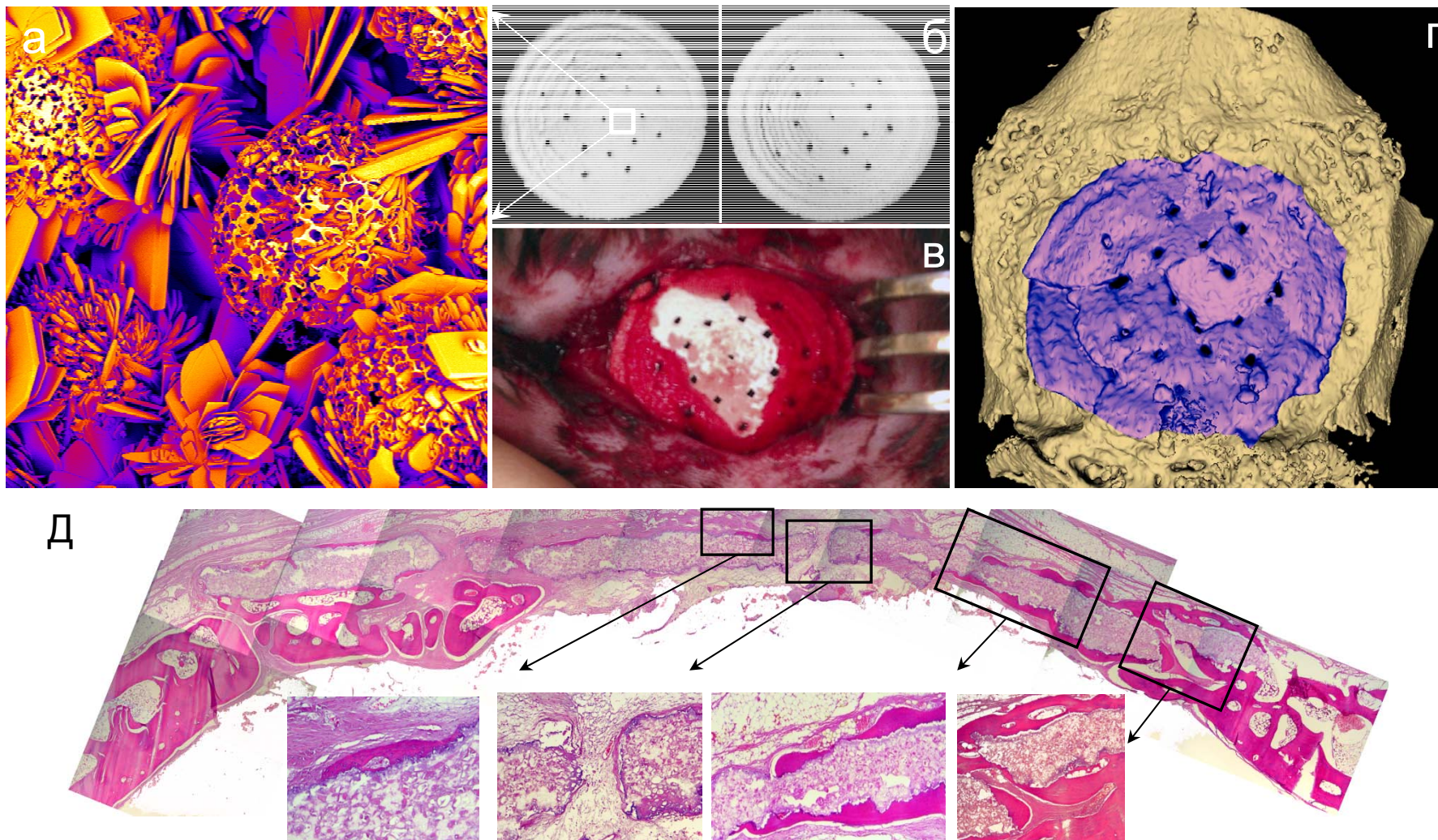
Срез по центрально оси



Расположение каналов



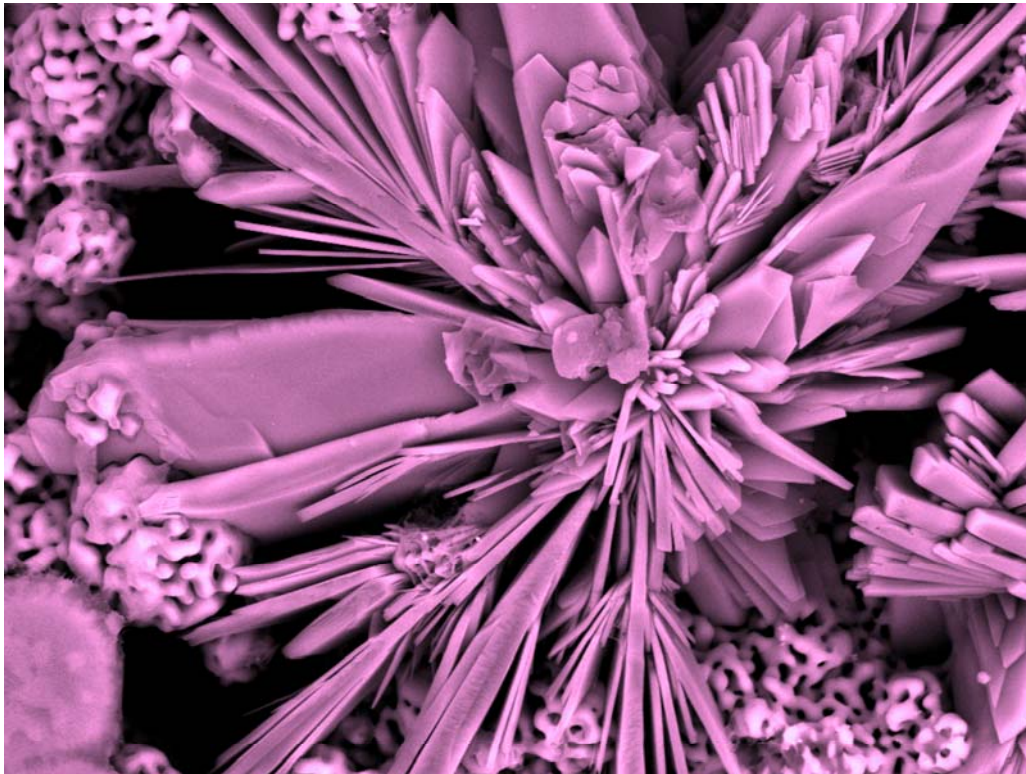
Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Микроструктура 3D имплантата (а). Микрофотографии керамических имплантатов для замещения краниального дефекта (б). Ход операции (в). Микрокомпьютерная томография (г) и гистотопограммы дефектов теменных костей кроликов через 6,5 месяцев после имплантации (д).

materialstoday
.com

Materials Today is the leading international Open Access magazine for all researchers with an interest in materials science and technology.



Impact Factor: 21.695

Our research was selected as one of 10 winners of the 2013 Materials Today cover competition.

3D printed calcium phosphate blossom for bone tissue engineering

Volume 17, Issue 2, Page 96–97 | Vladimir K. Popov, Vladimir S. Komlev, Boris N. Chichkov (2014)

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

3D printing of octacalcium phosphate bone substitutes

Vladimir S. Komlev^{1*}, Vladimir K. Popov², Anton V. Mironov², Alexander Yu. Fedotov¹, Anastasia Yu. Teterina¹, Igor V. Smirnov¹, Ilya Y. Bozo^{3,4,5}, Vera A. Rybko⁶ and Roman V. Deev^{3,7}

¹A.A. Baikov Institute of Metallurgy and Materials Science, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, ²Institute of Laser and Information Technologies, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia, ³Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia, ⁴A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia, ⁵A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia, ⁶Institute of Carcinogenesis, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, ⁷Kazan Federal University, Kazan, Russia

Biocompatible calcium phosphate ceramic grafts are able of supporting new bone formation in appropriate environment. The major limitation of these materials usage for medical implants is the absence of accessible methods for their patient-specific fabrication. 3D printing methodology is an excellent approach to overcome the limitation supporting effective and fast fabrication of individual complex bone substitutes. Here, we proposed a relatively simple route for 3D printing of octacalcium phosphates (OCP) in complexly shaped structures by the combination of inkjet printing with post-treatment methodology. The printed OCP blocks were further implanted in the developed cranial bone defect followed by histological evaluation. The obtained result confirmed the potential of the developed OCP bone substitutes, which allowed 2.5-time reducing of defect's diameter at 6.5 months in a region where native bone repair is extremely inefficient.

Keywords: 3D printing, tricalcium phosphate, octacalcium phosphate, ceramics, bone graft, *in vivo* test, osteo-conductivity

OPEN ACCESS

Edited by:

Janina Burk,
University of Leipzig, Germany

Reviewed by:

Simona Casarosa,
University of Trento, Italy
Sourabh Ghosh,
Indian Institute of Technology Delhi,
India

*Correspondence:

Vladimir S. Komlev,
A.A. Baikov Institute of Metallurgy and

<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fbioe.2015.00081/abstract>

Additional information:

<http://genescells.ru/novosti/3d-pechat-dlia-sozdaniia-kostnykh-implantatov-novye-perspektivy>

<http://genescells.ru/novosti/rossiiskie-uchenye-napechatali-na-3d-printere-prototip-kostnoi-tkani>

<http://www.materials360online.com/newsDetails/58900>

<http://www.materialstoday.com/biomaterials/articles/s1369702114000224/>

11.07.2017



«РОТО ФРАНК»: приносить пользу людям



Как инвестировать в бриллианты?



О рынке транспортных услуг, акционных марках

Главная новость: ЦБ прокомментировал решение ФРС США поднять процентную ставку —
Новость: В Сбербанке произошли сбои при операциях по картам —
Новость: В Кремле опровергли возможность запрета мессенджера Telegram —

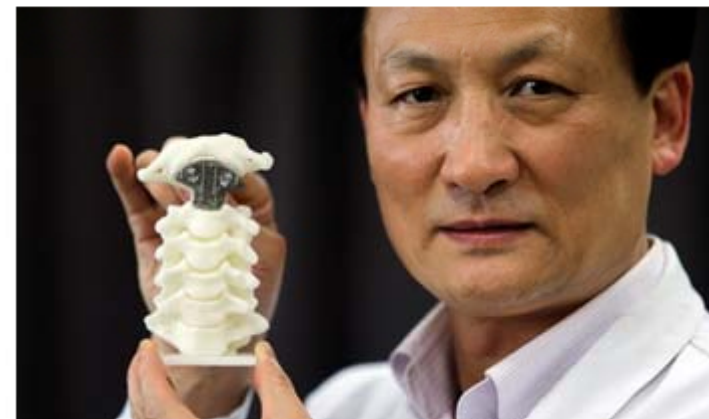
Мнения Блог «ПроНаука» 03.10.2016 12:00



Владимир Комлев
доктор технических наук

Я рекомендую 126 Мне нравится 328 Твитнуть Поделиться

Скелет в 3D: как напечатать кости

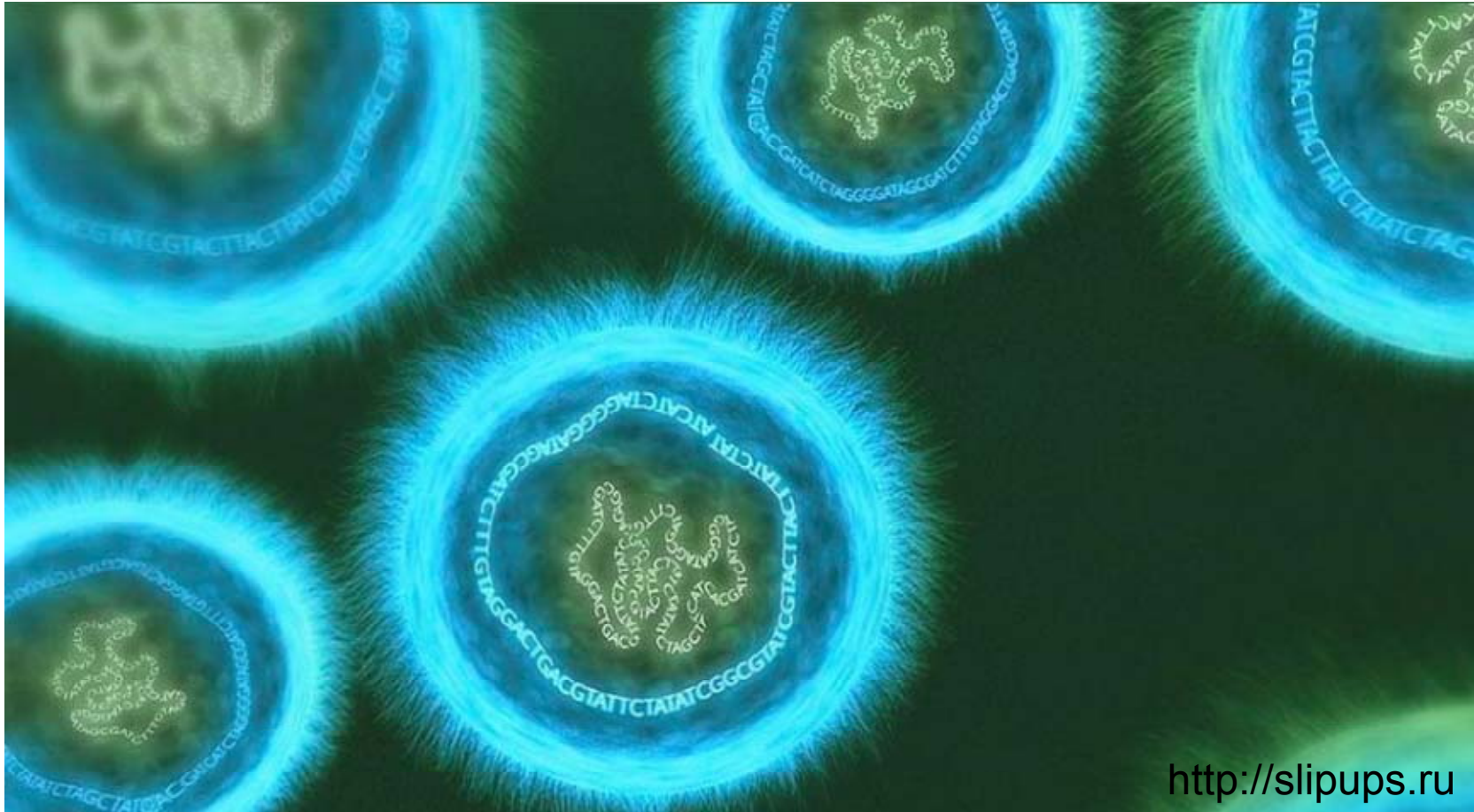


REUTERS/Jason Lee

Новые технологии позволяют изготовить аналог костной ткани человека за несколько часов

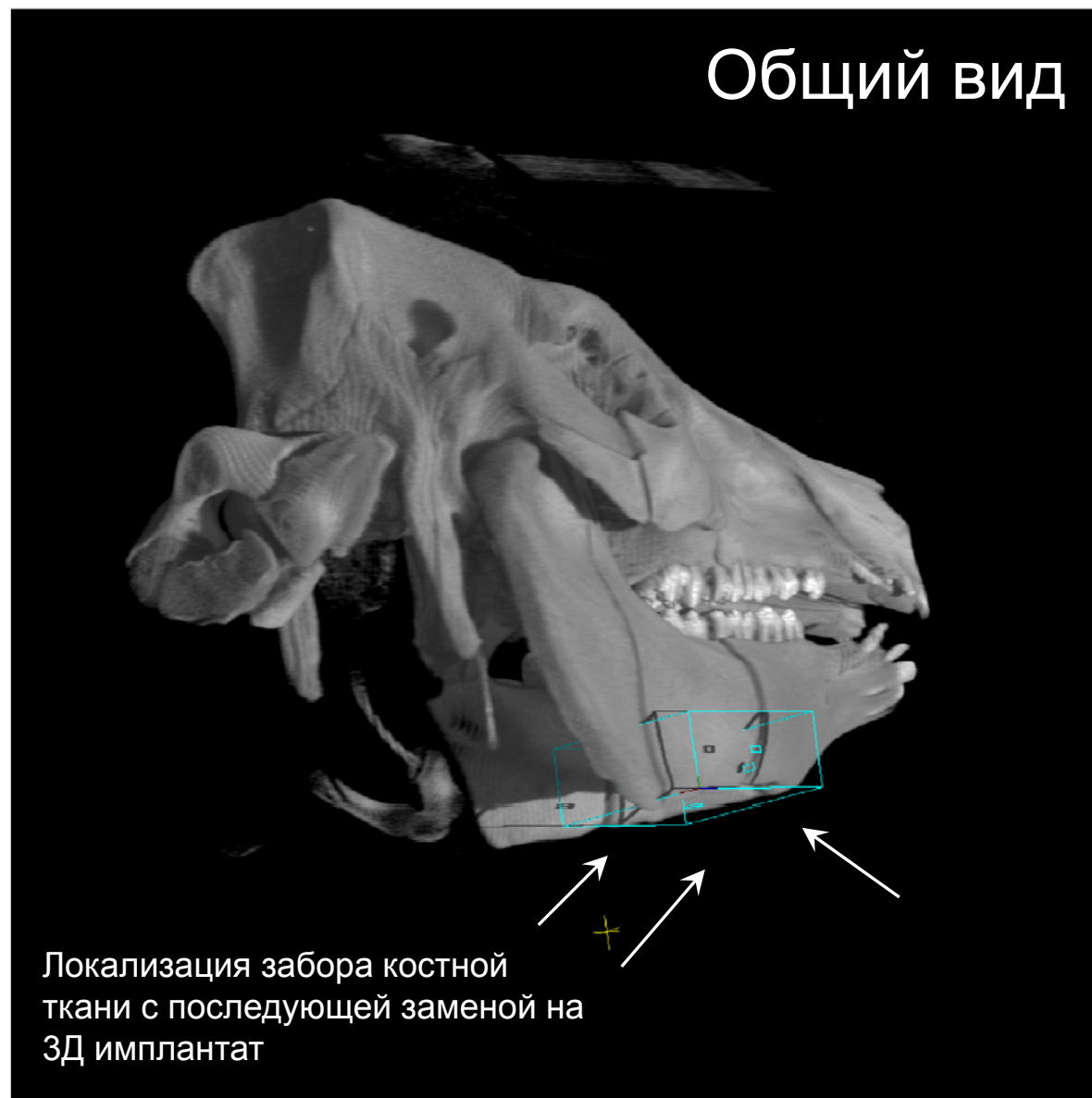
<http://www.forbes.ru/mneniya-column/301913-skelet-v-3d-kak-napechatat-kosti>

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Высокоочищенная сверхскрученная плазмидная ДНК с геном сосудистого эндотелиального фактора роста, кодирующим VEGF (pI-VEGF165) для регуляции ангиогенеза в процессе репаративной регенерации костной ткани

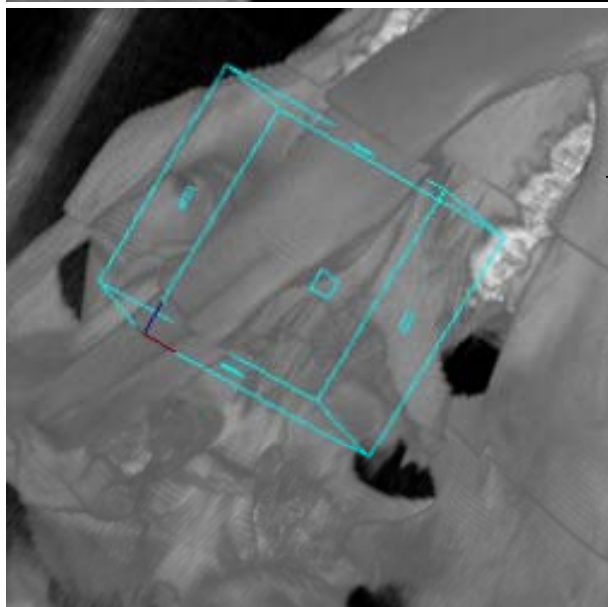
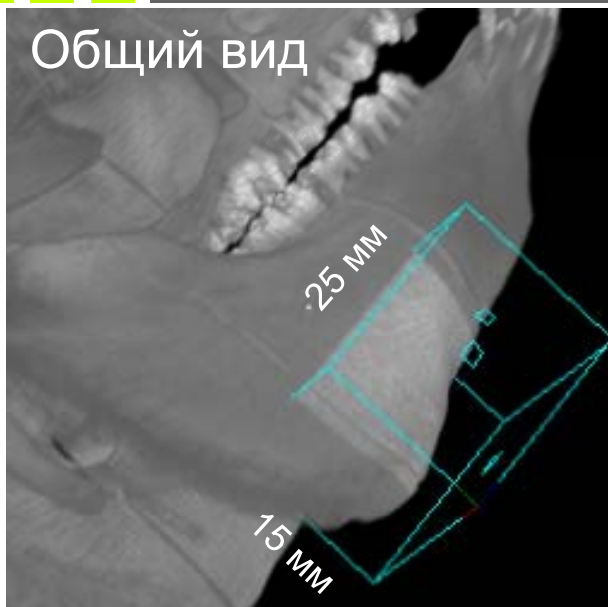
Общий вид



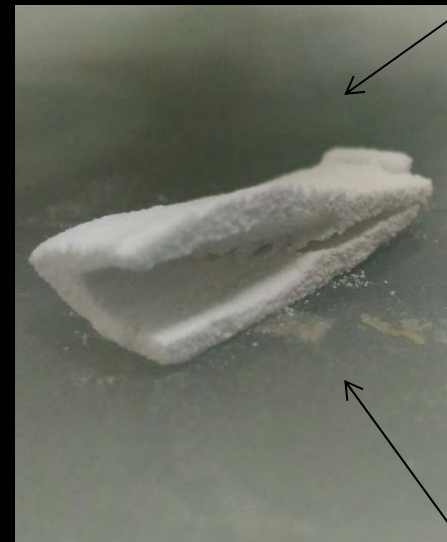
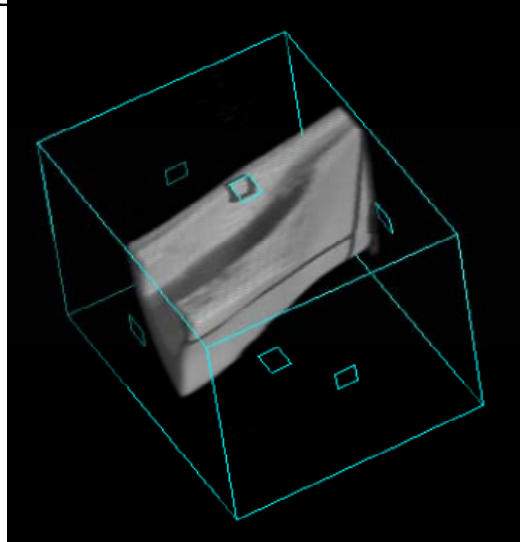
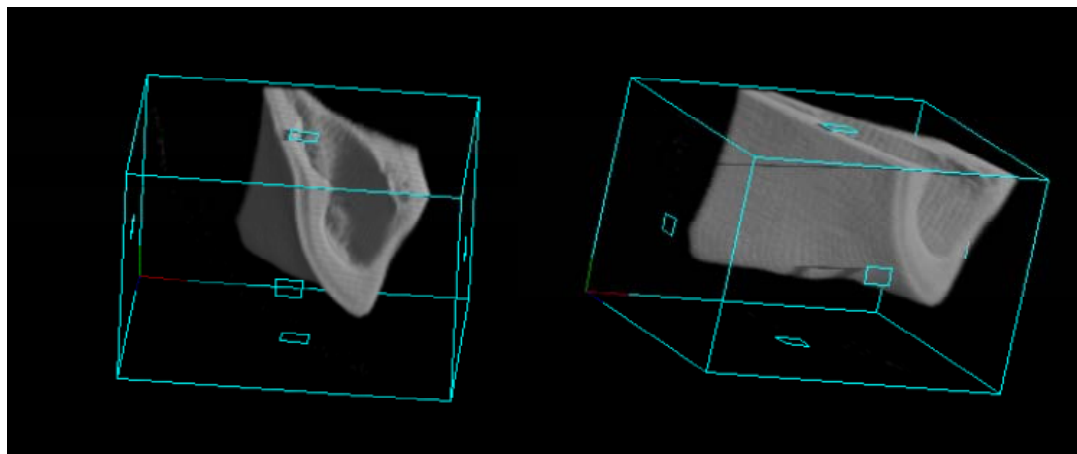
Локализация забора костной
ткани с последующей заменой на
ЗД имплантат

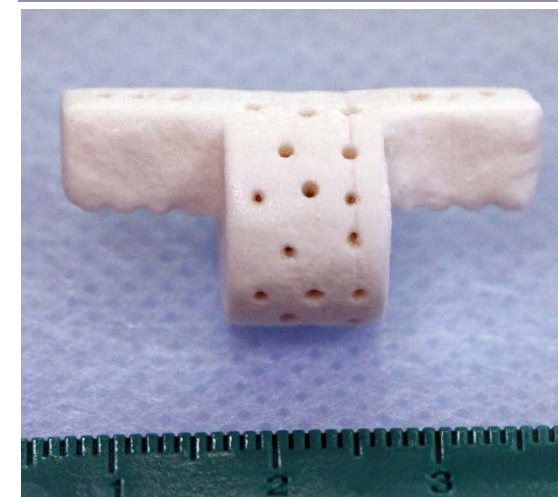
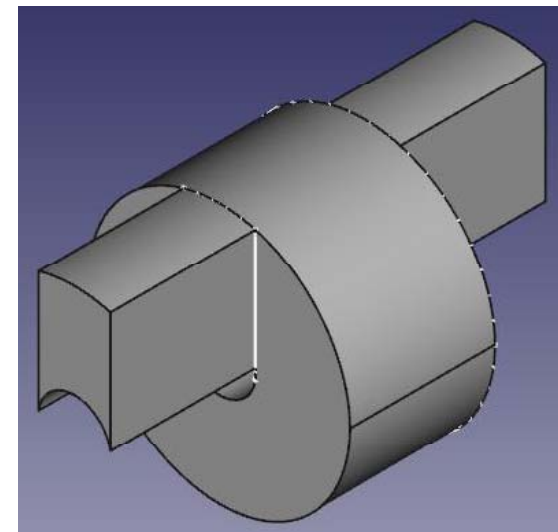
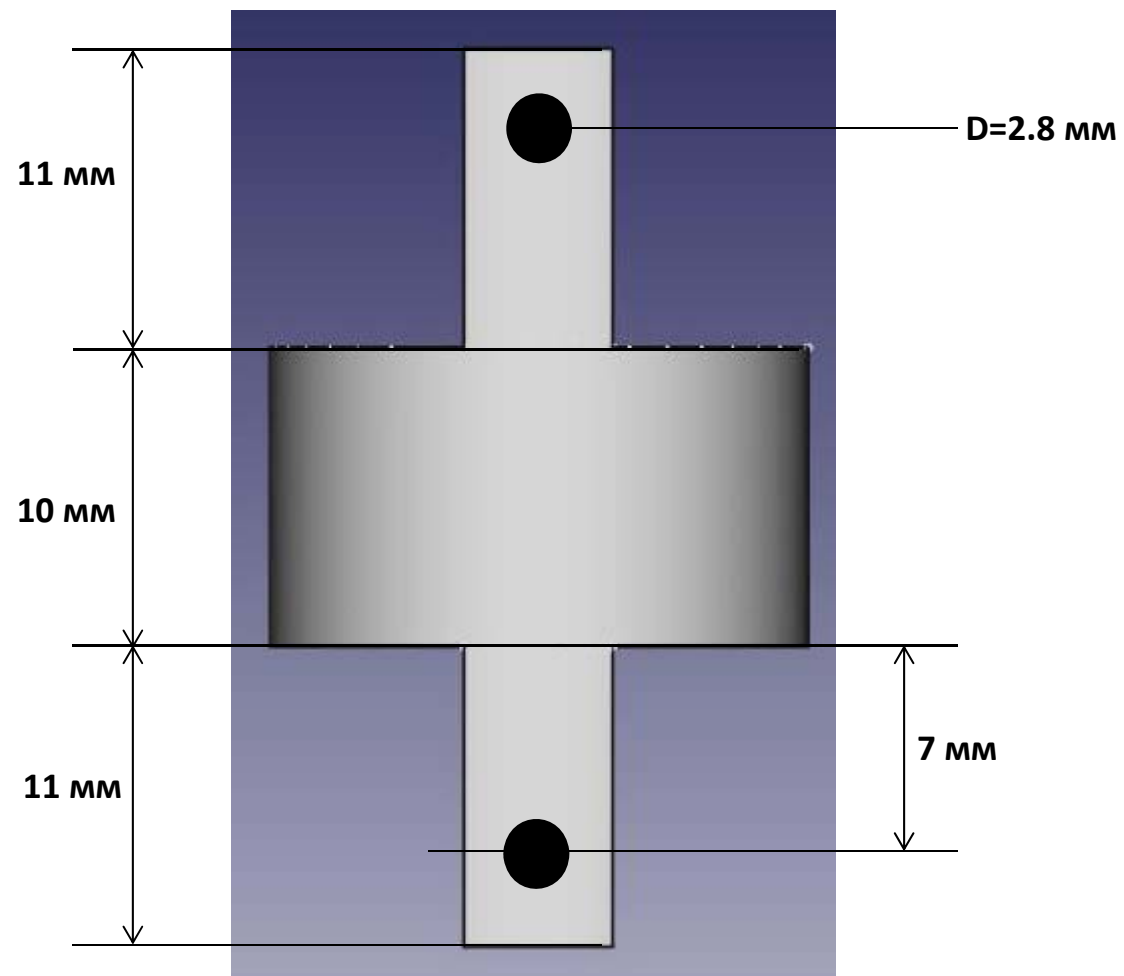
Аддитивные технологии в тканевой инженерии

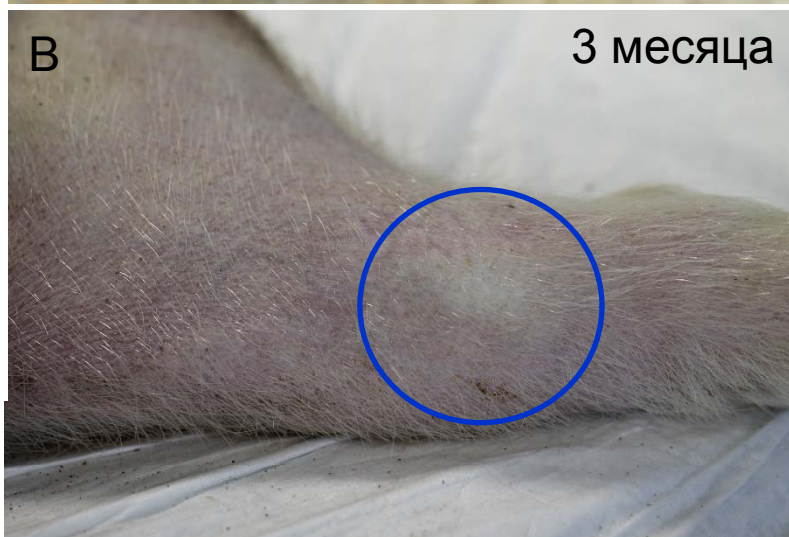
Общий вид

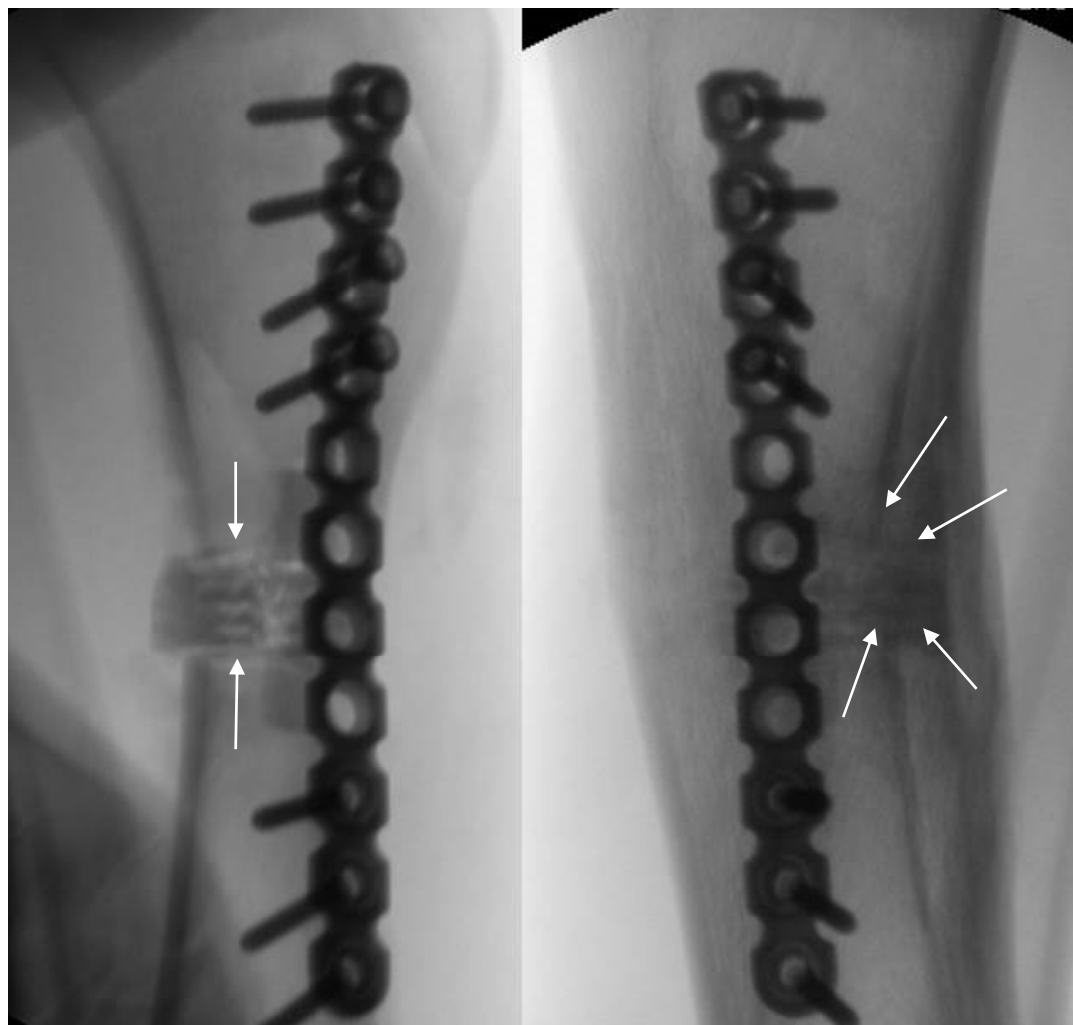


3D имплантат





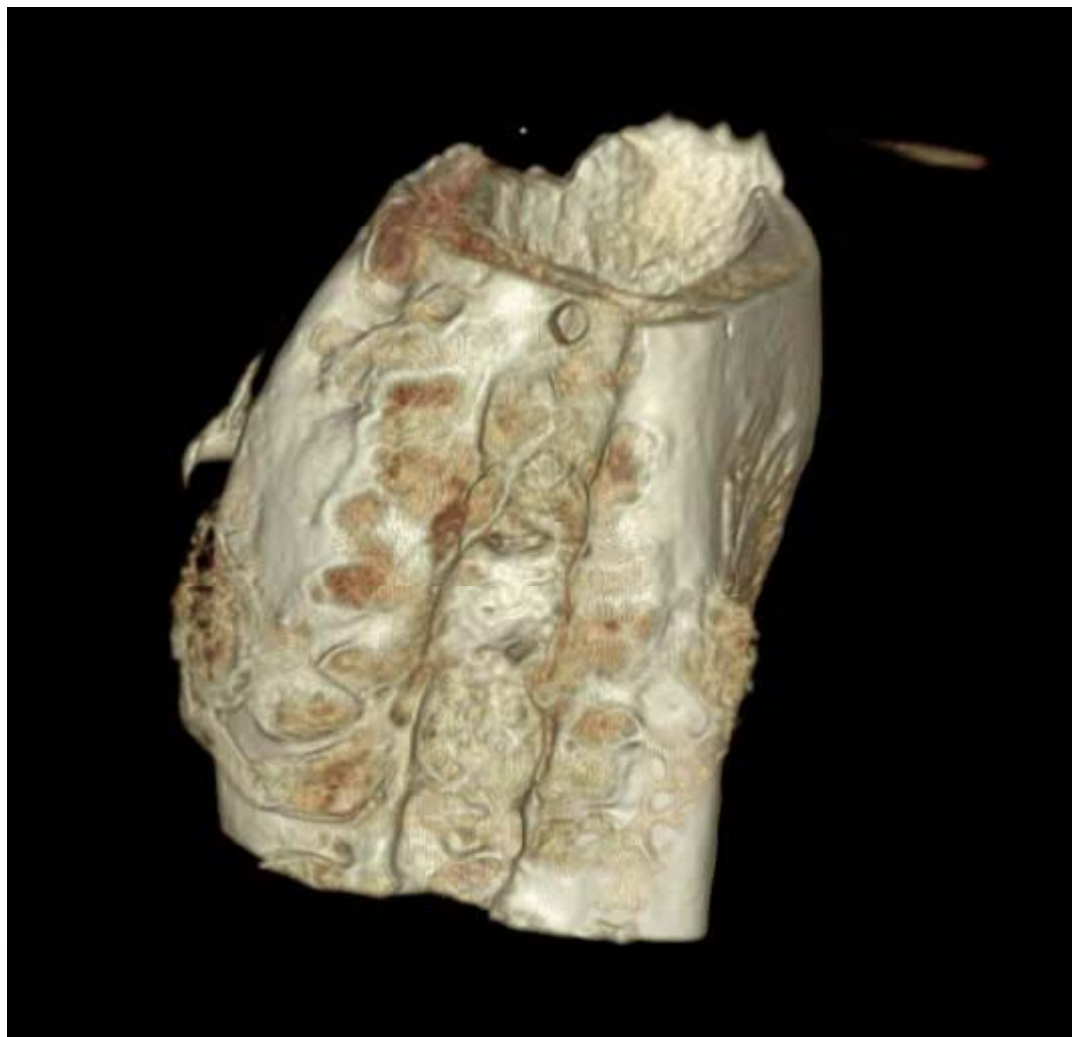
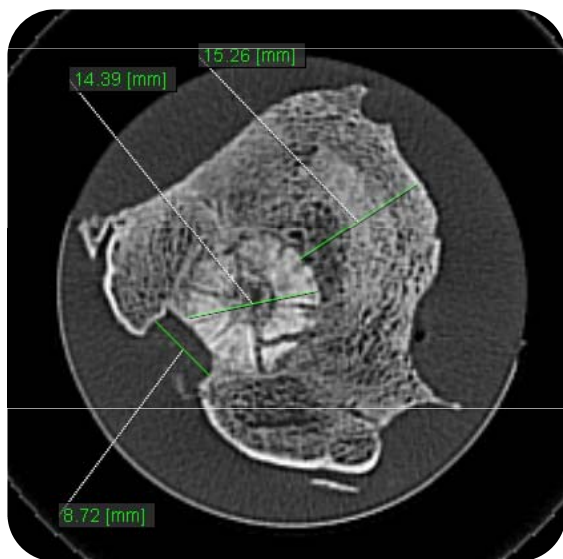




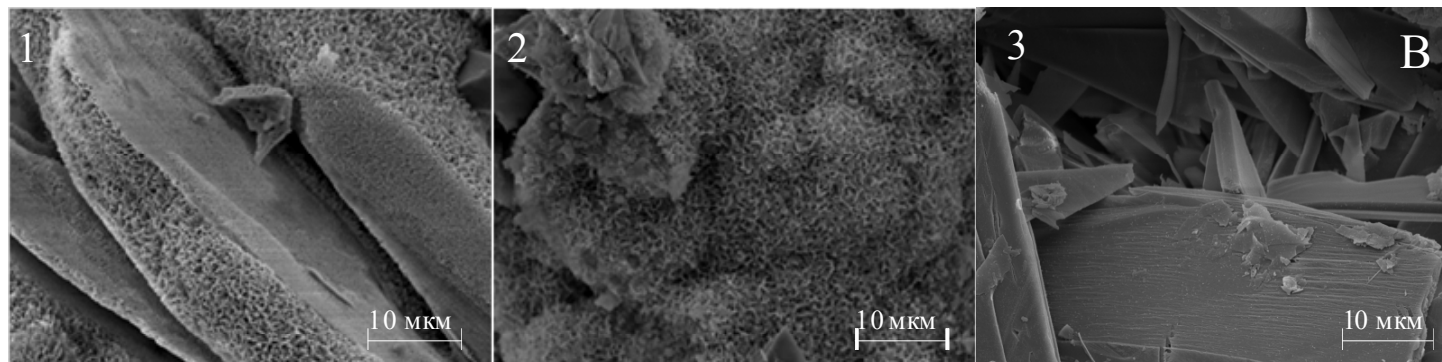
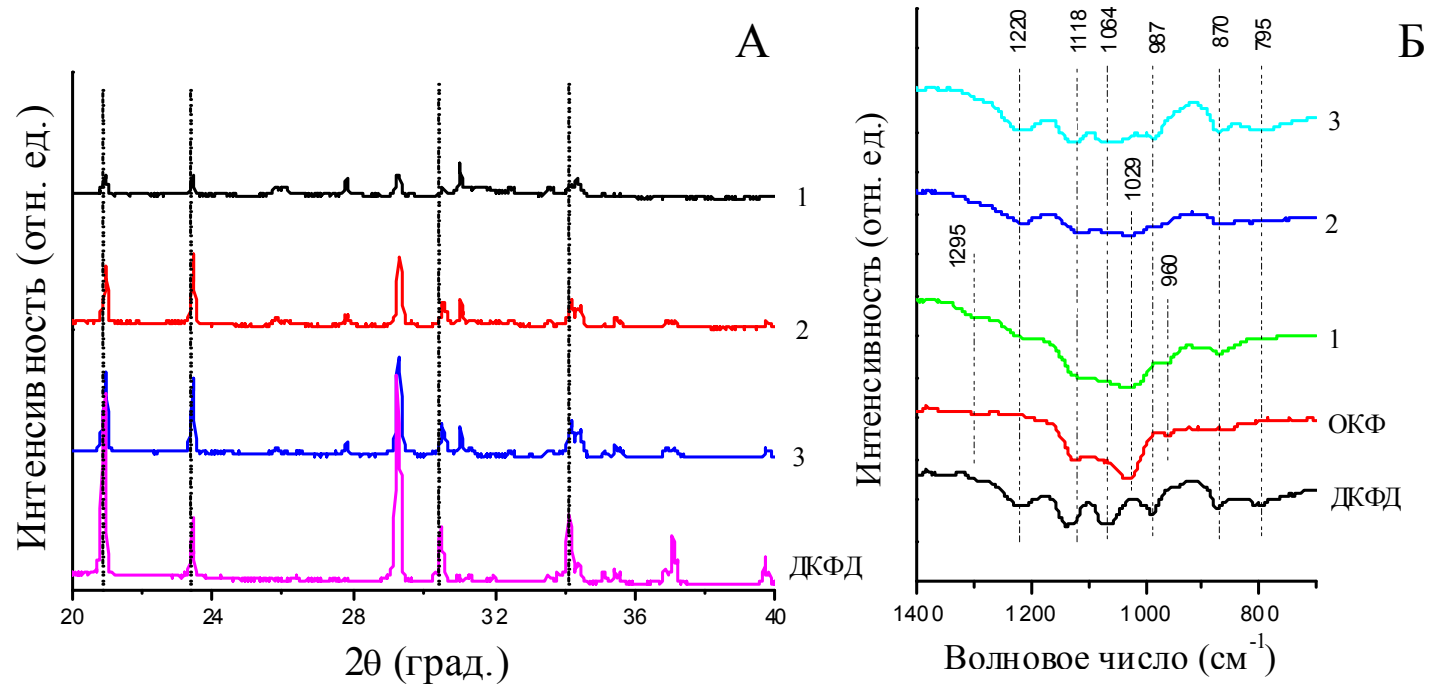
ИСХОДНО

6 мес.

Большеберцовая кость, 3 мес.



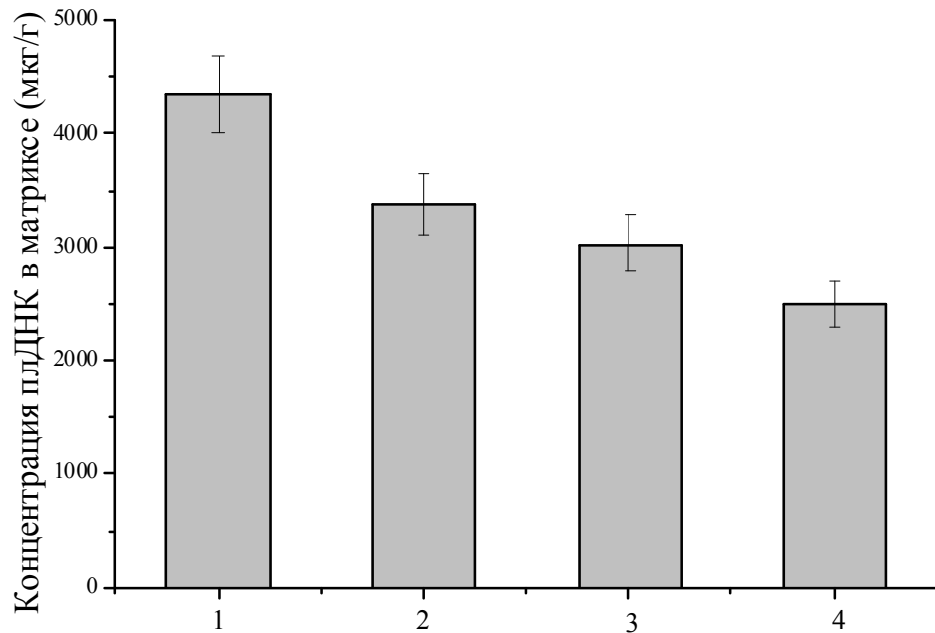
Аддитивные технологии в тканевой инженерии



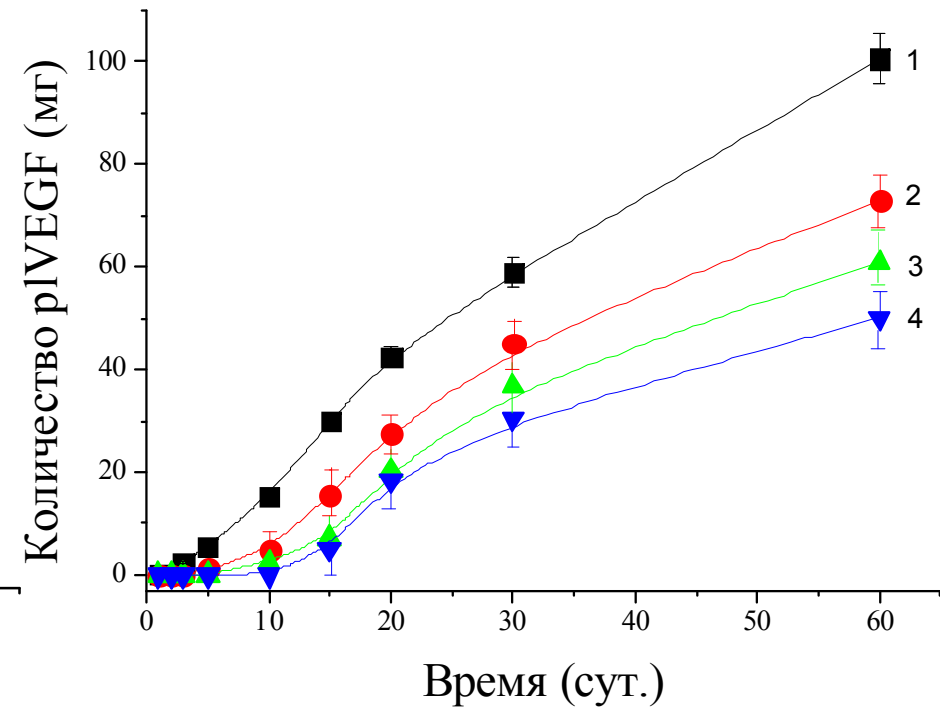
Дифрактограммы (А), ИК-спектроскопия (Б) и СЭМ изображения (В) магнийсодержащих ОКФ: 1 — 10,8 ат.% Mg²⁺, 2 — 23,2 ат.% Mg²⁺, 3 — 37,7 ат.% Mg²⁺.

Data, 2017, not published

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

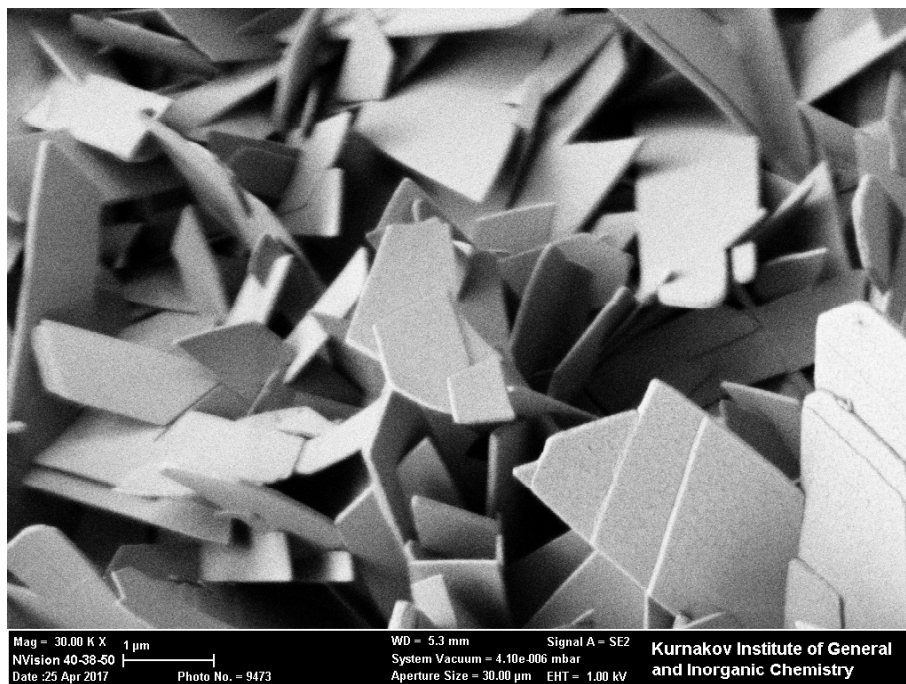


Емкость ген-активированных материалов на основе ОКФ+Ba²⁺/pIVEGF (1), ОКФ+Mg²⁺/pIVEGF (2), ОКФ+ Sr²⁺/pIVEGF (3) и ОКФ (4).

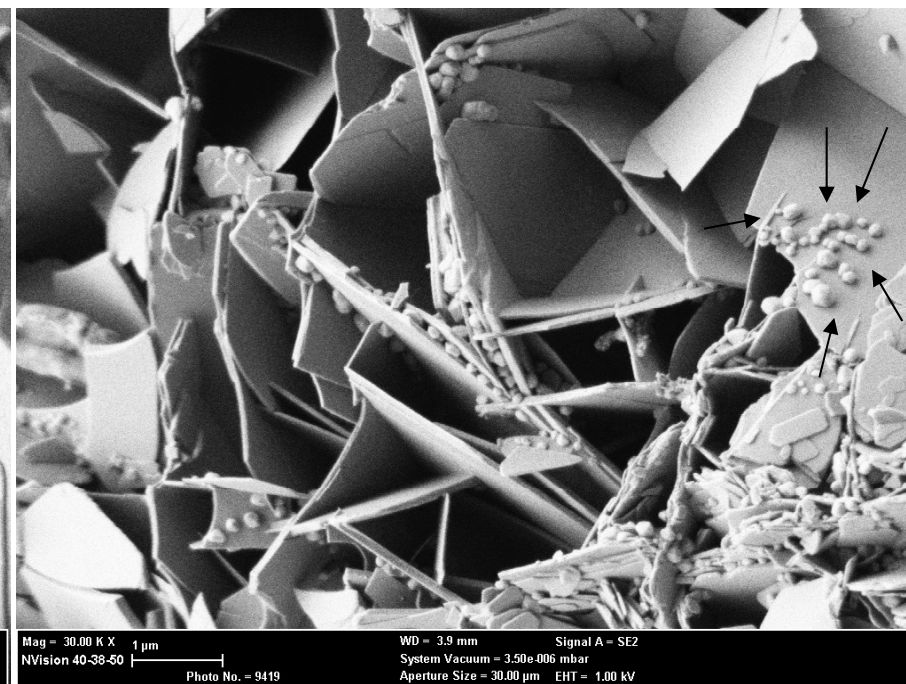


Кинетика высвобождения НК (pIVEGF) из ген-активированных материалов на основе ОКФ+Ba²⁺/pIVEGF (1), ОКФ+Mg²⁺/pIVEGF (2), ОКФ+ Sr²⁺/pIVEGF (3) и ОКФ (4).

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

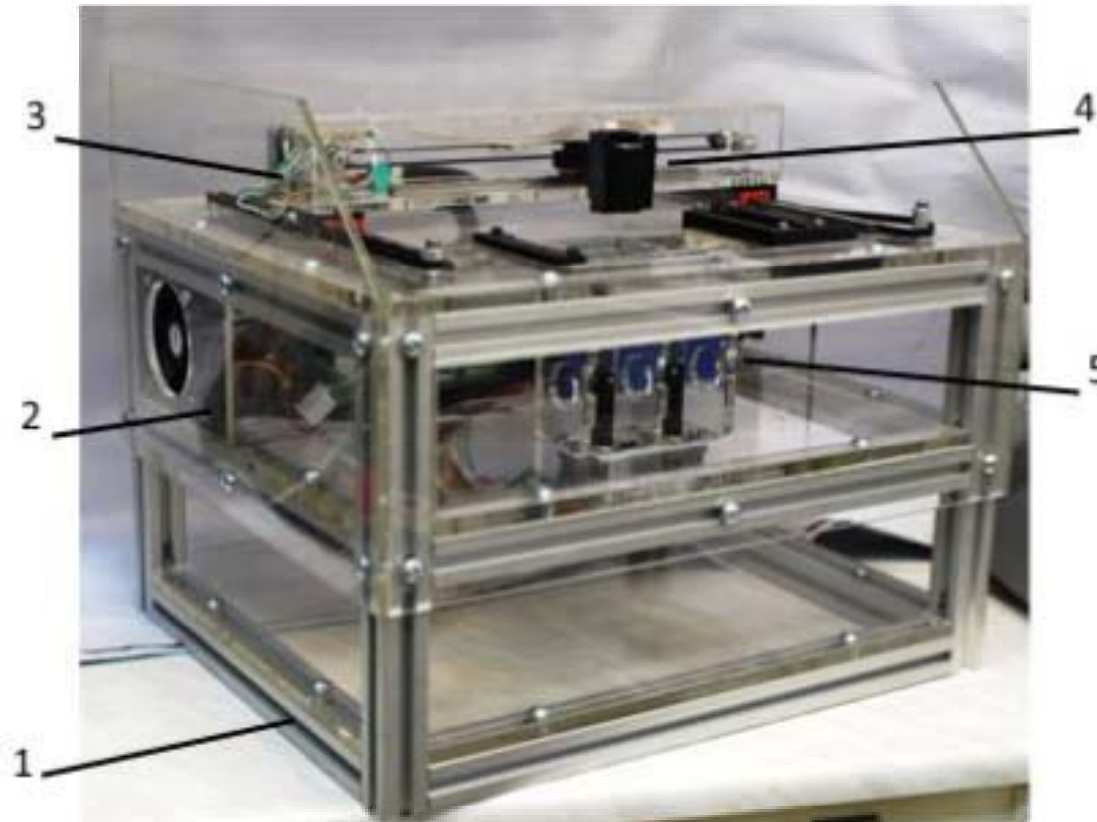


OKF



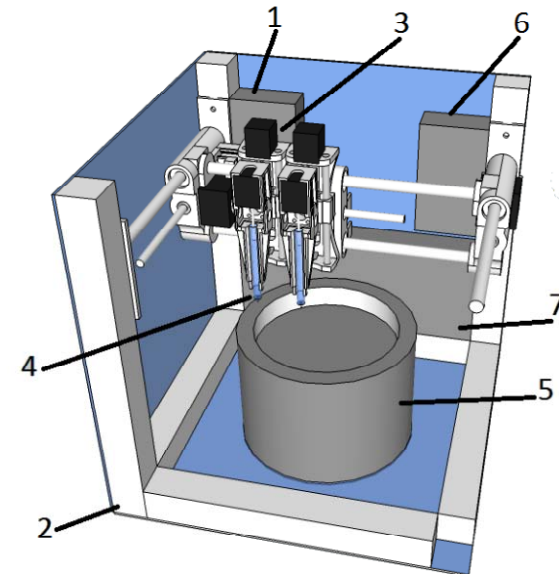
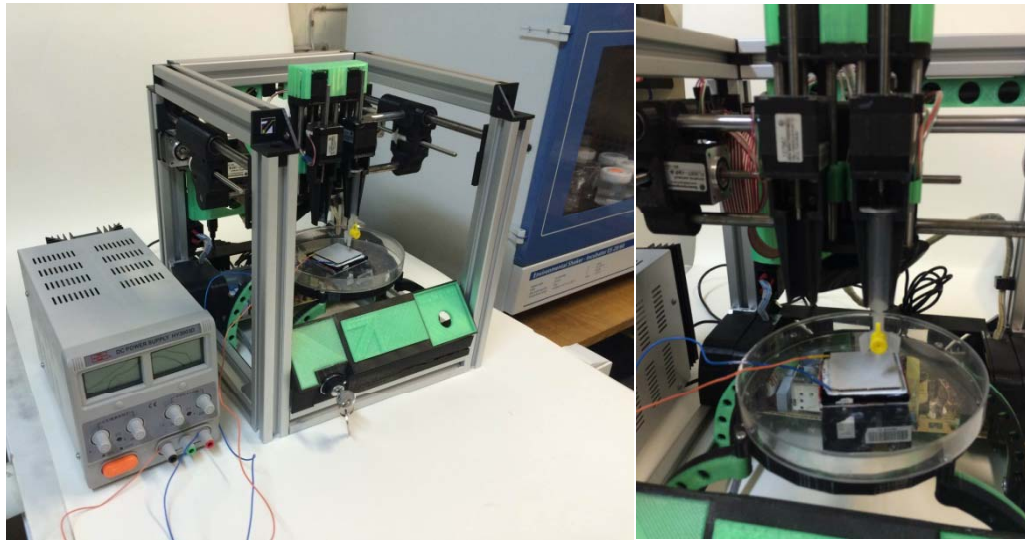
OKF+Ba²⁺/pIVEGF

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



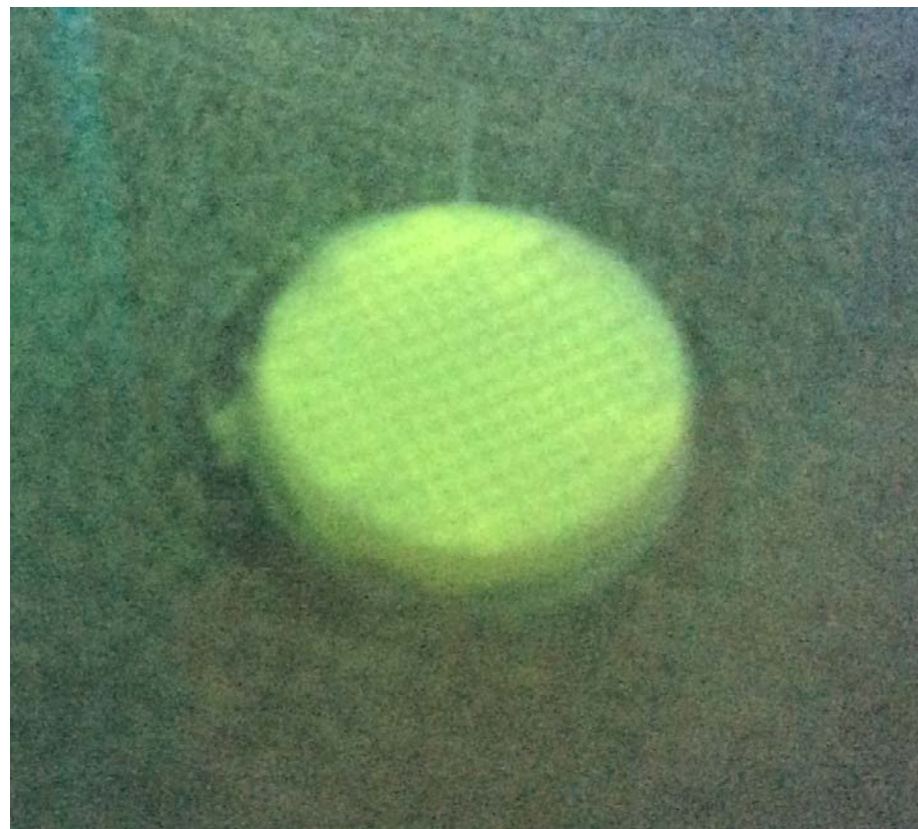
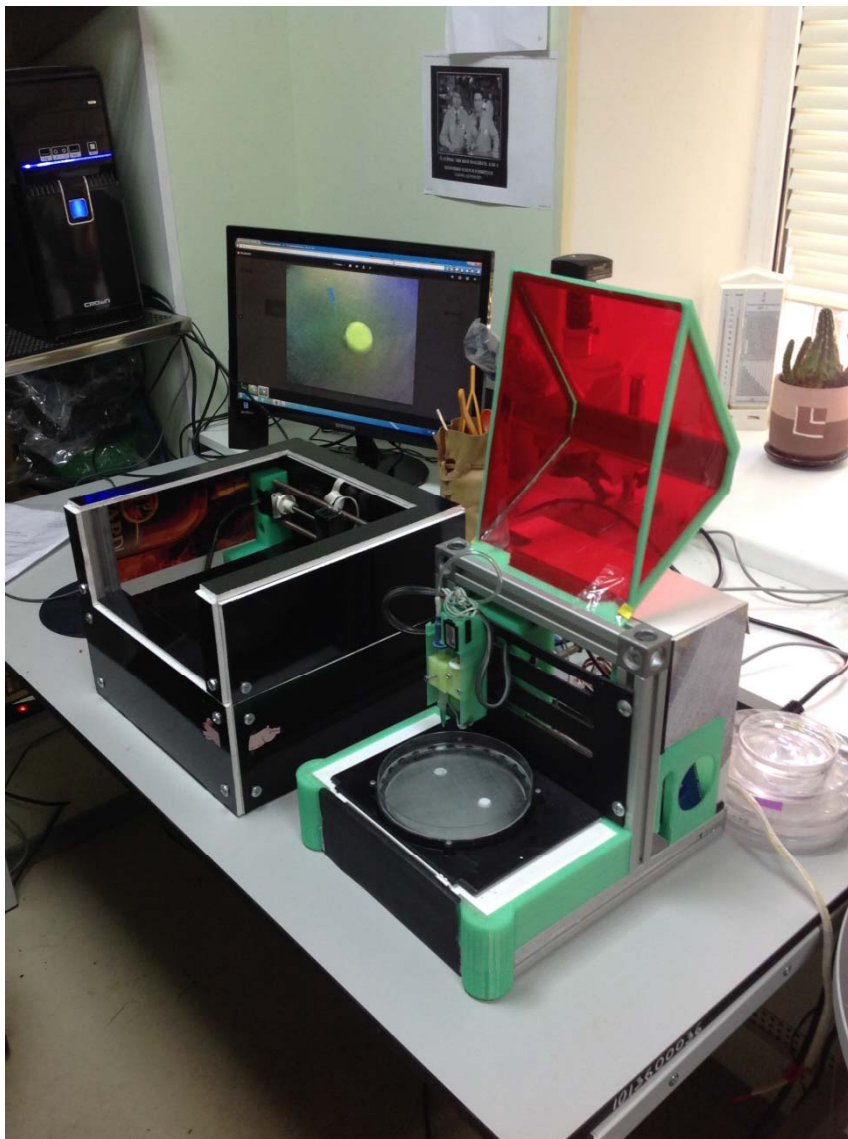
Опытно-экспериментальная установка для струйной порошковой печати. 1 – корпус установки; 2 – блок питания и управления; 3 – система позиционирования; 4 – блок термоэлектрических сопел, 5 - рабочий и загрузочный столик. (ФНИЦ «Кристаллография и фотоника»)

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

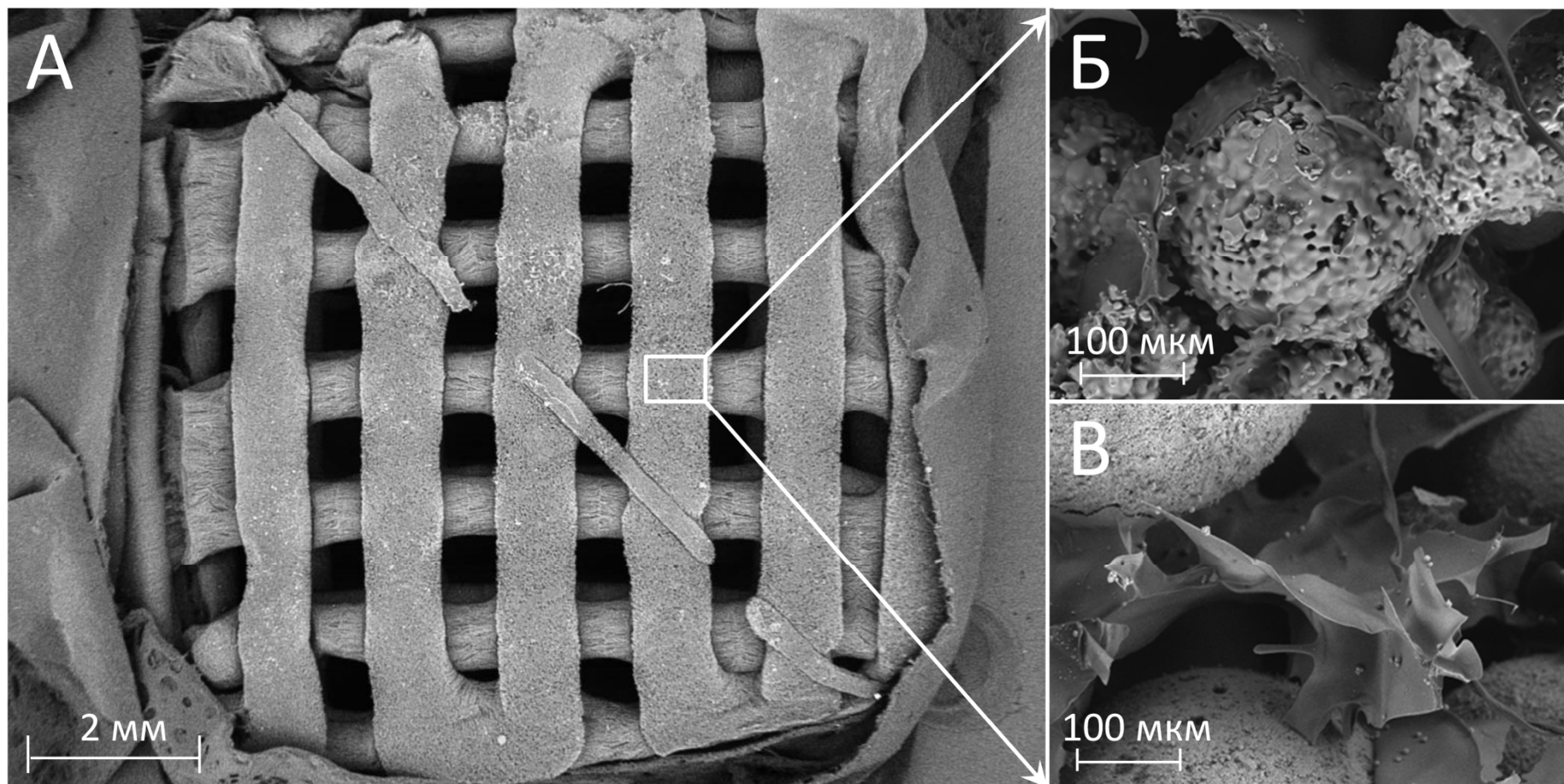


Внешний вид экспериментальной установки для струйной 3D печати:
1 — блок питания; 2 — корпус; 3 — печатающее устройство с резервуаром и обогревателями; 4 — сопло; 5 — термостатируемый рабочий столик; 6 — микроконтроллер и блок силовых электронных модулей; 7 — герметичный кожух.

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



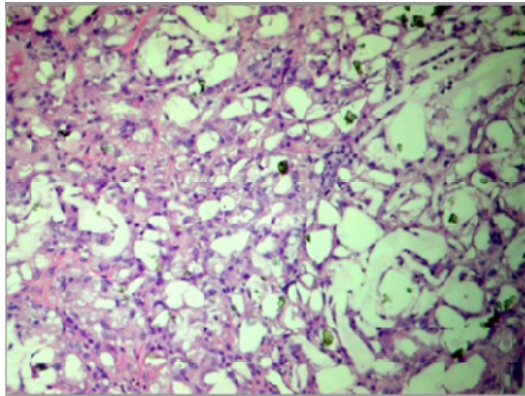
Аддитивные технологии в тканевой инженерии



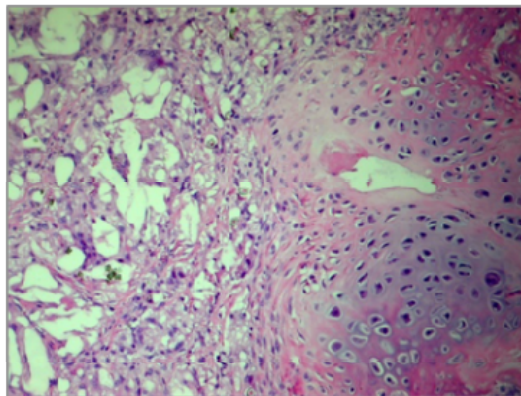
Общий вид трехмерной конструкции (А) и микроструктура образцов различного состава: Б – «альгинат натрия+ТКФ»; В – «альгинат натрия+КГА».

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

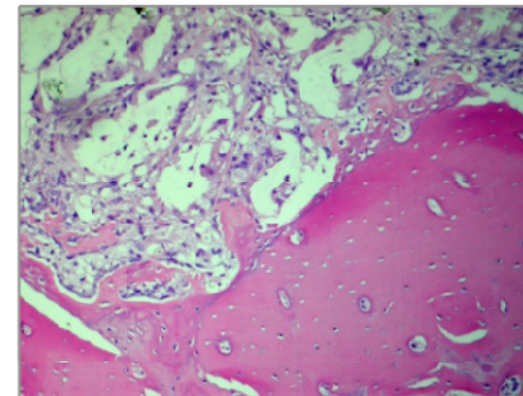
In bone defect (3 weeks after implantation)



General view of implant

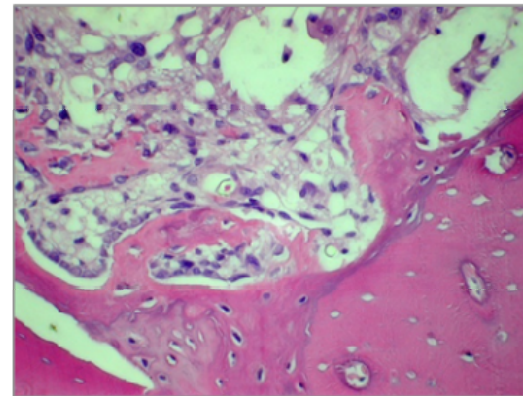
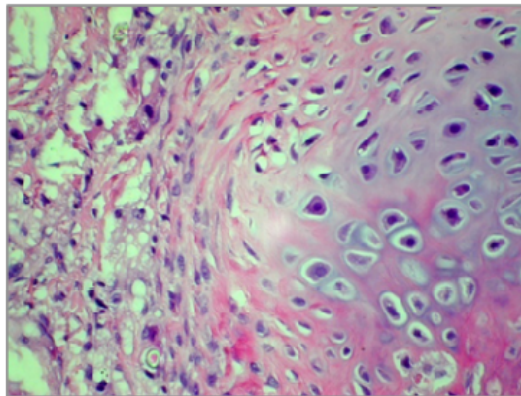
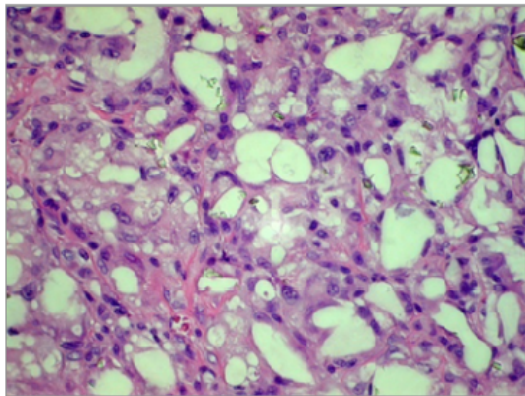


Enchondral osteogenesis



Periosteal osteogenesis

x100



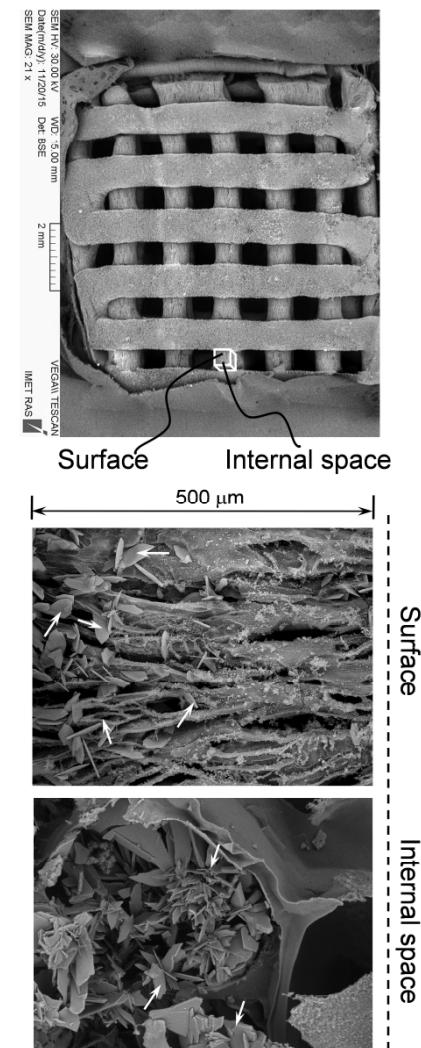
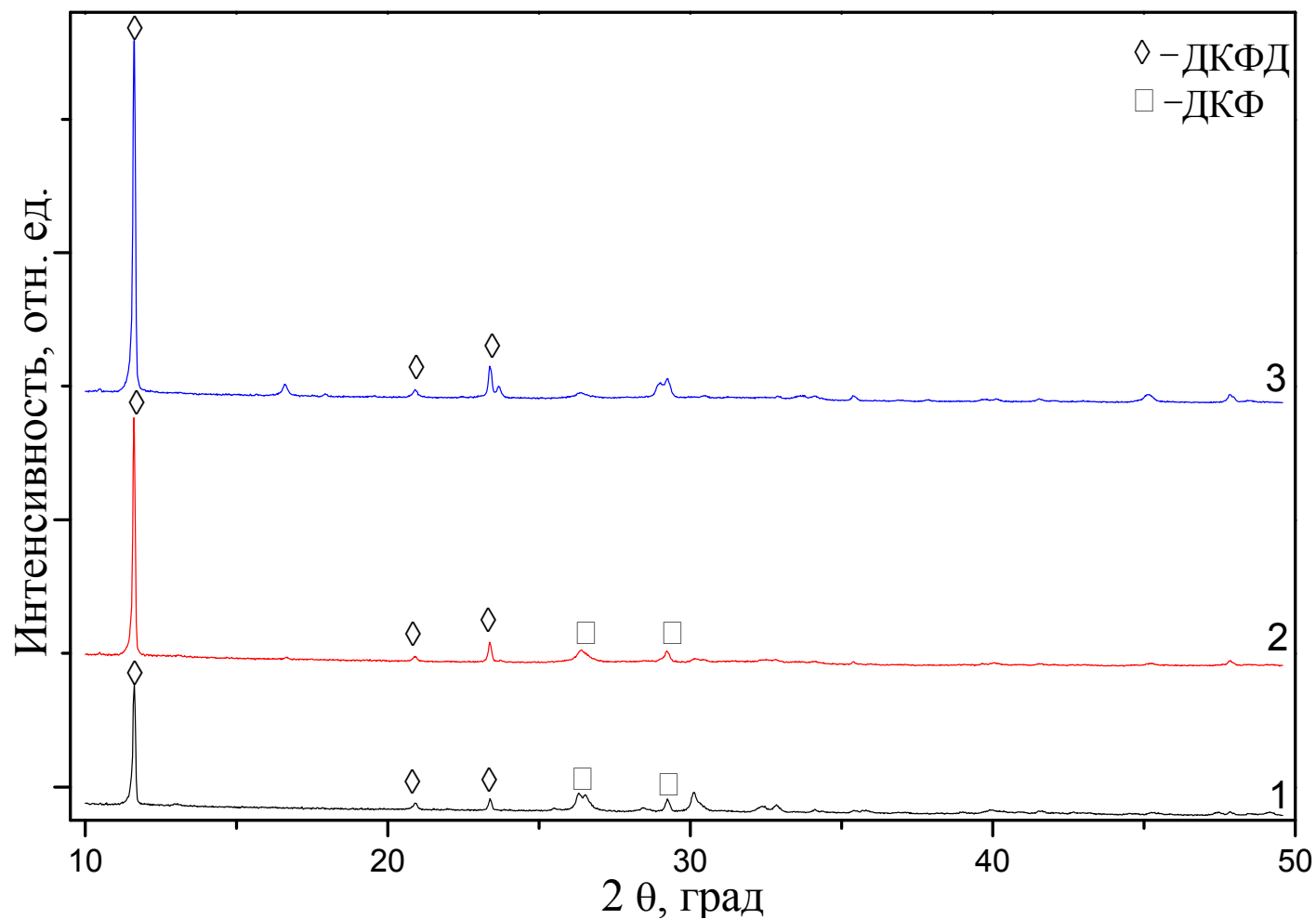
x200

Consolidation with the edges of a bone defect

Предполагаемый нами подход — разработка многоуровневой конструкции на полимерных темплатах с направленным синтезом кальцийфосфатных фаз определенного типа в процессе 3D печати

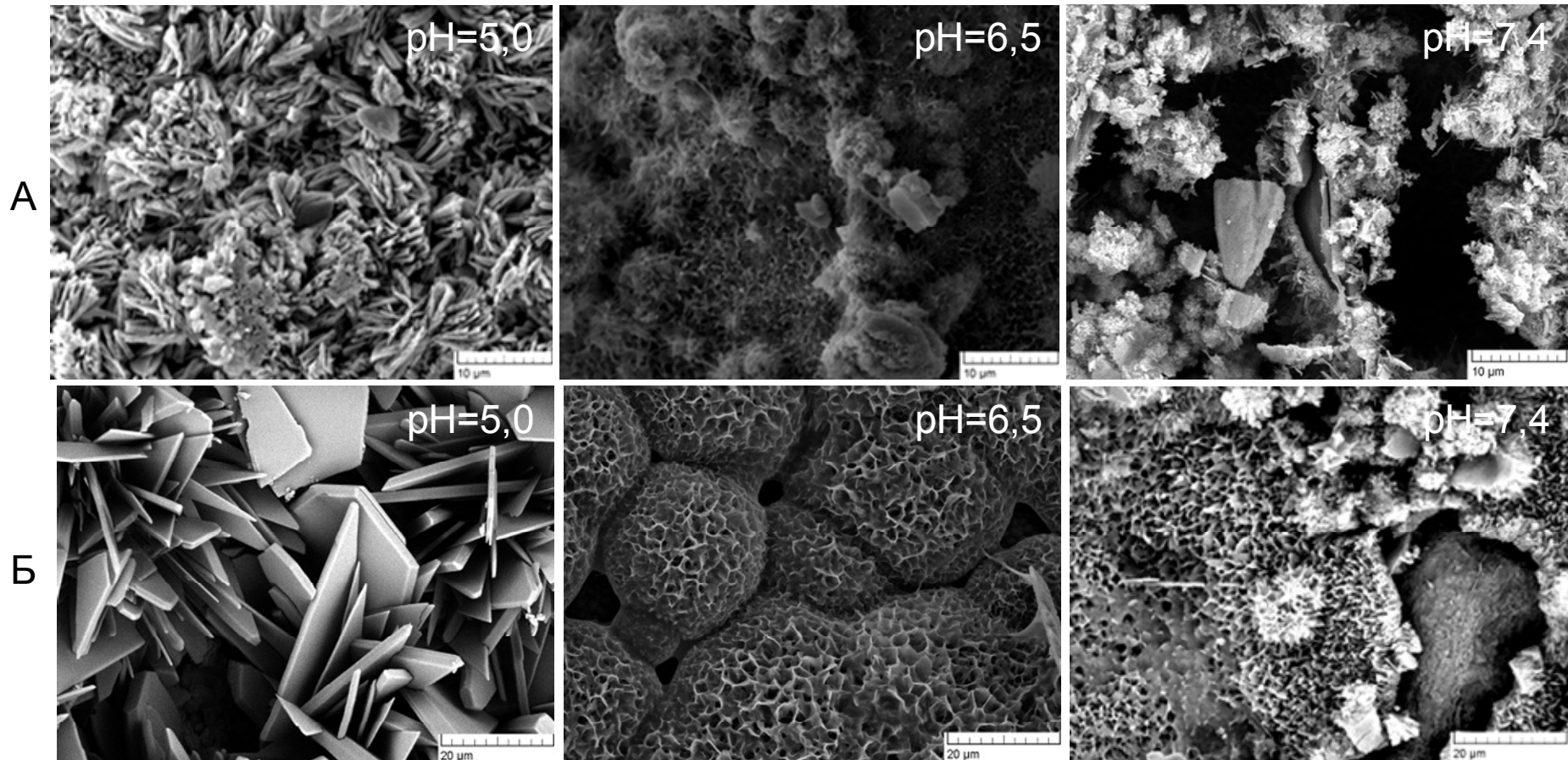
- «Чернила» на основе 2 %-ного водного раствора альгината натрия (CAS 9005-38-3, Acros). Оптимальная концентрация водного раствора альгината натрия была установлена в ходе выполнения проекта в 2014 г. Суспензии альгината натрия содержат водные растворы гидрофосфата ($(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) или дигидрофосфата аммония ($\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$), который служил источником фосфатных групп в данной системе.
- Суспензия помещалась в картридж 3D принтера и осуществлялась печать в отверждающие растворы. В качестве отверждающих растворов были использованы водные и водоспиртовые растворы хлорида (CaCl_2) и нитрата ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) кальция, которые способствовали фиксации структуры 3D образцов и были источником кальция в данных системах.
- Значения pH реакционной среды варьировали от 5,0, до 7,4 с использованием гидрофосфата и дигидрофосфата аммония и аммиака.

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

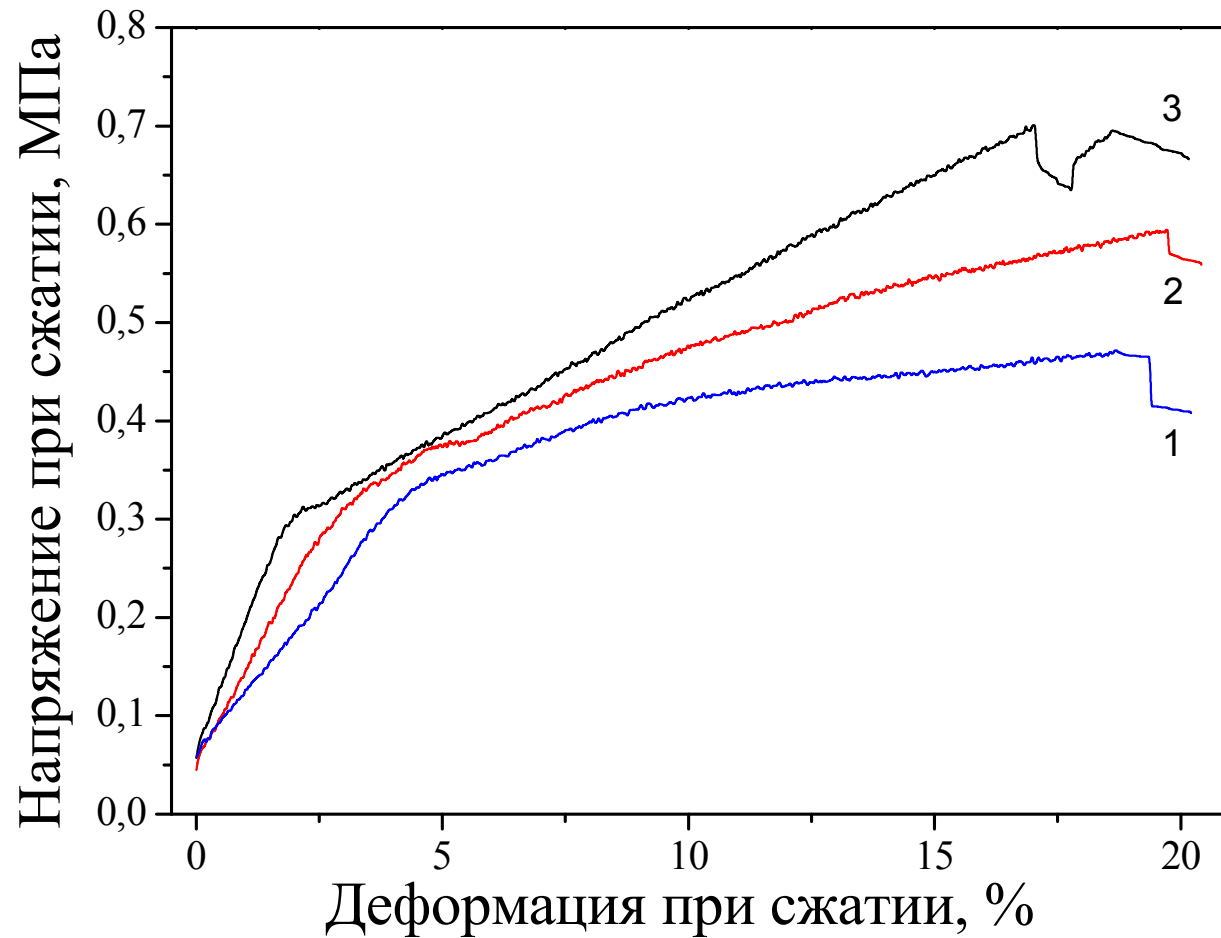


Рентгеновские дифрактограммы 3D образцов, полученных при значениях pH реакционной среды 5,0 (3), 6,5 (2) и 7,4 (1).

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

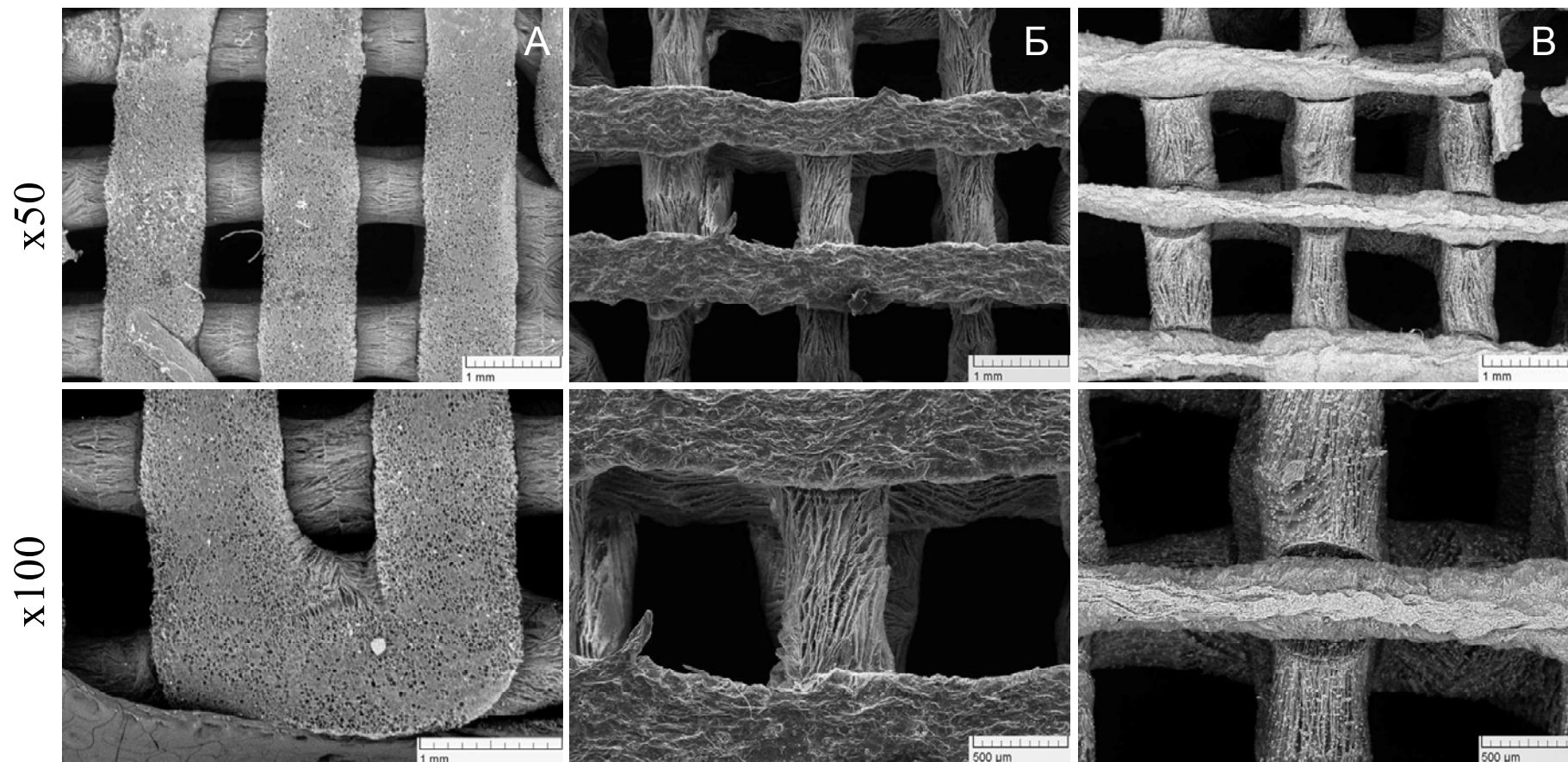


Микроструктура 3D образцов, полученных печатью в водоспиртовые растворы хлорида (А) и нитрата (Б) кальция.



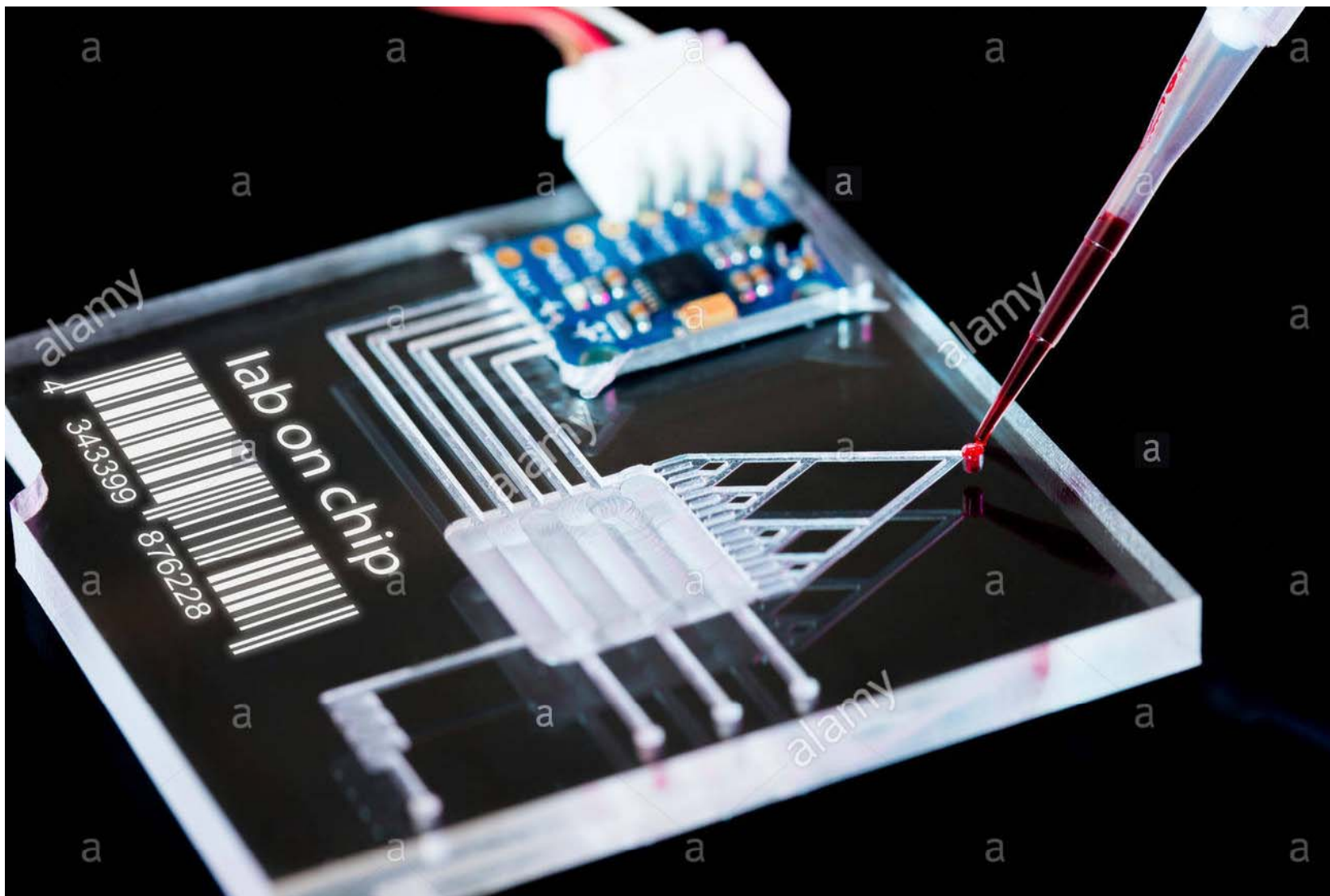
Прочностные характеристики композиционных материалов полученных методом 3D печати при значении pH реакционной среды 5,0 (1), 6,5 (2) до 7,4 (3) (отверждающий реагент – нитрат кальция).

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Общий вид напечатанных образцов.

Аддитивные технологии в тканевой инженерии



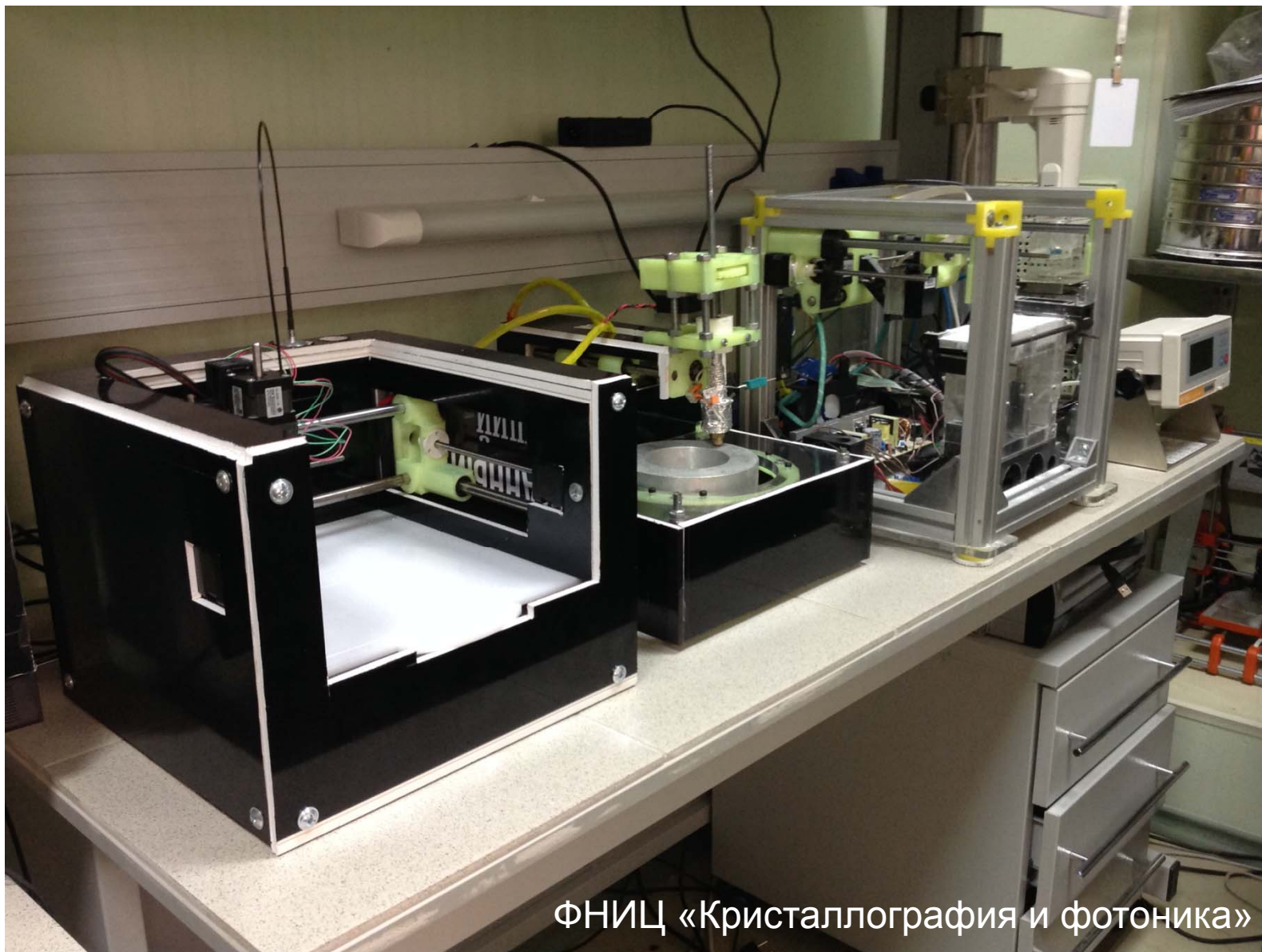
Аддитивные технологии в тканевой инженерии



Институт металлургии и
материаловедения
им. А.А. Байкова Российской академии
наук (ИМЕТ РАН)



Аддитивные технологии в тканевой инженерии



ФНИЦ «Кристаллография и фотоника»

Аддитивные технологии в тканевой инженерии

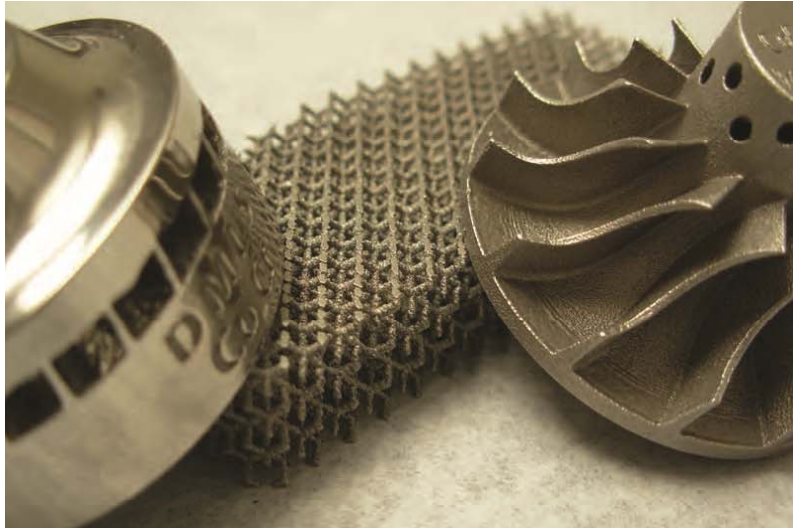


Photo: Examples of direct metal laser sintering (DMLS) © Econolyst

CASE STUDY

GE AND MORRIS TECHNOLOGY Graham Tromans

The automotive and aerospace industries are two of the main beneficiaries of AM. In 2012, GE Aviation bought AM Morris Technologies, one of the biggest metal additive manufacturers in the world. GE is ramping up AM manufacturing of aero engine fuel nozzles. The conventional method of making fuel nozzles requires making 20 separate parts and welding them together, "which is extremely labour-intensive and has a high scrap rate," said Graham Tromans, Principal and President of AM consultancy GP Tromans Associates. AM allows the creation of pre-assembled nozzles. GE predicts that, by late 2015/16, it will make 10-20 fuel nozzles for each engine using AM, or 25,000 a year. The company also envisages that 50% of a jet engine will be additive manufactured within current lifetimes.

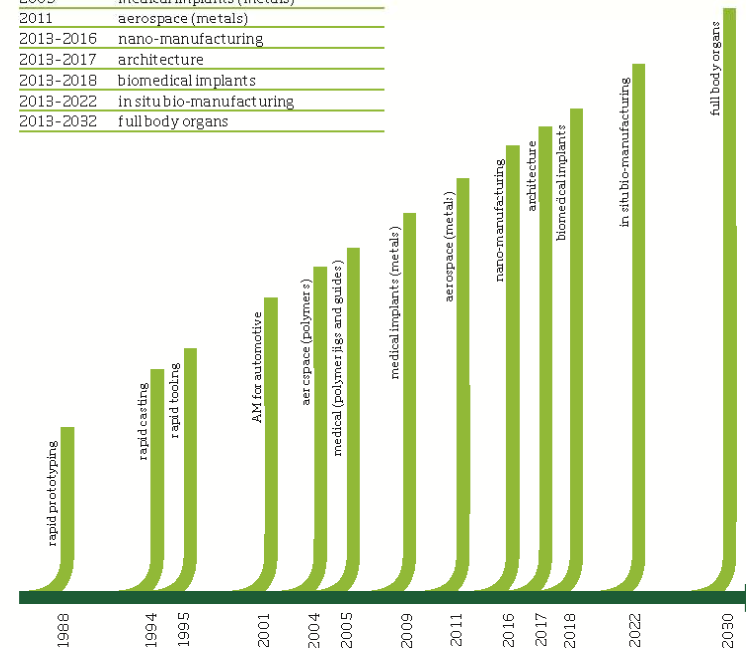
Three of the fastest-growing areas for AM include the medical and dental, automotive and aerospace sectors. AM's success in the biomedical sector rests with its ability to create customised prosthetics, implants, replacement tissues and intricate body parts, including blood vessels. Growth in the automotive sector "is part of the resurgence of the UK car industry," said Peter Marsh, author and manufacturing journalist. "You can say now that AM is a force in the world of cars that it wasn't five years ago. And with £1 billion being injected into the UK car manufacturing⁴, there are any number of new opportunities for using AM to make bespoke and non-bespoke parts." The largest adopter has been the aerospace industry with the entrance of metals-fed AM machines into the industry in 2011, resulting in good take-up of the technology owing to advantages of speed, cost and materials rationalisation.

Manufacturing for growth - the developing AM and 3D sectors

AM applications timeline

This timeline lays out past, present and potential future AM developments and applications.
(courtesy of Graham Tromans)

1988-1994	rapid prototyping
1994	rapid casting
1995	rapid tooling
2001	AM for automotive
2004	aerospace (polymers)
2005	medical (polymer jigs and guides)
2009	medical implants (metals)
2011	aerospace (metals)
2013-2016	nano-manufacturing
2013-2017	architecture
2013-2018	biomedical implants
2013-2022	in situ bio-manufacturing
2013-2032	full body organs



Спасибо за внимание!