

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»

Левин Александр Александрович

Разработка робототехнического комплекса для интраоперационной 3D-биопечати эквивалентов
мягких тканей

1.1.10 – «Биомеханика и биоинженерия»

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени кандидата *технических* наук

Научный руководитель: д.б.н. Кудан Елизавета Валерьевна

Москва – 2025

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Одной из важных задач науки является сохранение здоровья человека, увеличение продолжительности жизни и снижение инвалидности. Решение этой задачи неразрывно связано с развитием таких передовых направлений в биоинженерии как 3D-биопечать (Choi и др., 2020; MacAdam и др., 2022; Mahmoudi и др., 2023; Singh и др., 2020; Wang и др., 2021; Wu и др., 2021; Xie и др., 2022). Данная технология подразумевает 3D-печать тканеинженерных конструкций непосредственно из живых клеток (Osidak и др., 2019) для восстановления функции органов или тканей.

Биопечать *in situ* или интраоперационная биопечать – инновационный метод, целью которого является создание или восстановление живых тканей или органов в клинических условиях. Данный метод подразумевает нанесение биоматериалов, способствующих регенерации дефекта, непосредственно в раневое ложе. Существенным преимуществом биопечати *in situ* по сравнению с классической 3D-биопечатью является отсутствие необходимости в использовании инкубатора для созревания напечатанных эквивалентов тканей, а также решение проблемы их васкуляризации за счет естественной миграции эндотелиальных прогениторных клеток реципиента в напечатанные биологические структуры.

Несмотря на то, что большое количество исследований (Albanna и др., 2019; Li и др., 2021; Ma и др., 2020; Zhao и др., 2022) уже продемонстрировали значительный потенциал биопечати *in situ* для восстановления кожи, костной и хрящевой тканей, для успешного внедрения данного метода в клиническую практику необходимо преодолеть целый ряд технических проблем.

Материал, которым обычно осуществляется процесс биопечати, является гидрогелем. Гидрогели представляют собой сшитые полимерные сетки, способные удерживать большое количество воды. Их получают на основе гидрофильных природных или синтетических полимеров. К гидрогелям, применимым в 3D-биопринтинге, предъявляются следующие требования: высокая биосовместимость и адгезия, отсутствие токсичности. Такие гидрогели, как правило, должны иметь жесткую сетчатую либо пористую структуру, которая позволит исполнять роль механически плотной подложки.

Существуют два основных требования для применения в клинике метода биопечати *in situ*. Во-первых, интраоперационная биопечать требует использования точного метода сканирования. В биопринтере должен быть установлен 3D-сканер, а также реализован метод визуализации для анализа нерегулярной геометрии дефекта и, при необходимости, экспорта данных в формат, совместимый с системами автоматизированного проектирования (САПР). Во-вторых, биопринтер должен обеспечивать достаточное рабочее пространство и необходимые степени свободы (Degrees of Freedom – DOF) для заполнения дефектов нерегулярного/асимметричного характера биоматериалом с живыми клетками.

Для обнаружения дефектов тканей (нарушений целостности ткани, приводящих к нарушению её функций), предназначенных для биопечати *in situ*, применяются различные системы сканирования, включая компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и трёхмерное сканирование структурированным светом (Structured-Light Scanning — SLS). Сканер со структурированным светом проецирует на объект серию световых линий. Камера фиксирует искажение этих узоров при взаимодействии с поверхностью объекта, что позволяет программному обеспечению сканера рассчитать 3D-координаты поверхности объекта. КТ и МРТ обеспечивают объёмное сканирование и неинвазивную внутреннюю визуализацию, однако эти системы визуализации являются громоздкими и дорогостоящими. Кроме того, геометрия созданной структуры может отличаться от фактического размера дефекта из-за ограничений разрешающей способности методов КТ и МРТ. Это может привести не только к увеличению времени операции из-за необходимости дополнительной обработки конструкции или заполнения пробелов, но и к

нарушению механического прикрепления конструкции искусственной ткани к окружающим нативным тканям. 3D-сканеры, работающие на основе технологии SLS, обладают более высокой точностью и портативностью. Однако такие устройства требуют матовости сканируемых поверхностей и использования маркеров, что затрудняет их применение в клинических условиях, а также использования специального программного обеспечения сканера или сторонних программ. При этом сложная геометрия дефектов обычно требует нескольких этапов ремоделирования для минимизации ошибок при преобразовании набора данных в формат облака точек, а также неизвестная морфология здоровой ткани до травмы усложняет формирование 3D-модели для печатающего органа.

Для создания эквивалентов органов и тканей с помощью классических методов биопечати используются стационарные устройства, оснащённые трёхмерной кинематической системой. Коммерчески доступные стационарные биопринтеры имеют небольшие размеры и не предназначены для расположения в них пациентов или поврежденных частей тела, что в совокупности с ограниченной системой перемещения не позволяет их использовать для регенерации повреждений сложного характера.

В методе биопечати *in situ* для удовлетворения требований как к рабочей области, так и к заполнению дефектов со сложной геометрией предлагается использовать робототехнические комплексы (РТК).

Шарнирные манипуляторы с шестью степенями свободы и относительно большим рабочим пространством могут обеспечить доступ ко всем углам дефекта и провести биопечать на поверхности с любой топологией.

Однако остаётся открытым и актуальным вопрос создания единой системы биопечати, которая будет работать в стерильных условиях операционной. Система должна состоять из устройства, способного сканировать дефекты с нерегулярной топологией поверхности и заполнять их биоматериалами с живыми клетками без вреда для пациента. Также необходима разработка единого пользовательского интерфейса для ремоделирования полученных 3D-моделей дефектов с учётом здоровых тканей, создания траектории и отслеживания процесса биопечати. На текущий момент такие РТК представлены исключительно зарубежными образцами, при этом обозначенные выше проблемы находятся в стадии исследования. Данное обстоятельство делает актуальной задачу разработки отечественного РТК для печати тканеинженерных конструкций на теле пациента.

Степень разработанности исследования

Направление биопечати на теле пациента появилось около двадцати лет назад и находится в начале своего развития (Singh et al., 2020; Xie et al., 2022). На сегодняшний день в мировой литературе описаны различные подходы к созданию *in situ* биопринтеров (Mahmoudi и др., 2023).

В работе Zhao с соавт. (Zhao и др., 2022) описана разработка *in situ* биопринтера, состоящего из шарнирного манипулятора с шестью степенями свободы и дозатором гидрогеля на фланце и показано его применение для регенерации полнослойного дефекта кожи у мышей. В качестве материала был использован матригель, с добавлением в него аллогенных эпидермальных стволовых клеток (Epi-SCs) и мультипотентных прогениторных клеток (SKPs). Достоинством данной работы является демонстрация необходимости ориентации сопла по нормали к поверхности печати и, как следствие, необходимости использования шарнирных роботов с шестью степенями свободы в качестве устройства для перемещения сопла. В качестве недостатка обсуждаемой работы стоит отметить отсутствие датчиков обратной связи.

В работе (Zhu, Park, McAlpine, 2020) была продемонстрирована возможность печати на поверхности, изменяющей своей геометрию во времени, но скорость движения поверхности в пространстве была существенно ниже, чем у реальных пациентов. В данной работе не были использованы клетки, а только лишь продемонстрировано нанесение гидрогеля согласно программе. Преимуществом данной работы является использование обратной связи с помощью двух телекамер, образующих стереопару. Также был

представлен способ динамической подстройки траектории заполнения в соответствии с изменениями геометрии поверхности печати. Недостатком является то, что в качестве исполнительного механизма использовалась картезианская кинематика принтера, которая позволяет печатать на поверхностях только с небольшим искривлением.

В работах (Ma и др., 2020; Li и др., 2021; Mostafavi и др., 2021) представлены примеры *in situ* биопечати хрящевой и костной ткани. В данных работах использовался материал без замешанных в них клеток. Проводилось сканирование раны, генерация траектории печати и сам процесс биопечати. По приведенным результатам видно, что биопечать выполнена с низкой точностью. Из преимуществ данных работ стоит отметить использование 6-осевого робота в качестве исполнительного механизма.

В работе (Fortunato и др., 2023) представлена система для биопечати *in situ*, проводящая сканирование с помощью специального датчика оригинальной конструкции, позволяющего также измерять модуль упругости измеряемой поверхности. В работе была продемонстрирована печать из гидрогеля на фантоме дефекта, без использования клеток. Проблемами данного подхода является большое время сканирования, а также соприкосновение датчика и открытой раны.

Таким образом, в большинстве работ проводится сканирование поверхности печати, планирование траектории инструмента и биопечать без использования обратной связи. В качестве дозатора используются как устройства на электрическом, так и пневматическом приводе. Напечатанные эквиваленты тканей представляют собой решётки с минимальными искажениями с толщиной линий до 600 мкм. Данное значение обусловлено пределом пассивной диффузии питательных веществ через гидрогель (Osidak и др., 2019). При этом отсутствуют работы, показывающие высокую точность печати на поверхности ран пациентов, что говорит о том, что на сегодняшний день при реализации процесса биопечати *in situ* до сих пор остаются нерешенные технологические проблемы.

Цель и задачи работы

Целью диссертационной работы является разработка робототехнического комплекса для биопечати *in situ*, который позволит осуществлять сканирование, компьютерную визуализацию процесса заполнения дефектов со сложной геометрией, а также нанесение биоматериала в едином пользовательском интерфейсе.

Для достижения указанной цели в работе сформулированы следующие задачи:

1. Провести анализ и разработать структуру робототехнического комплекса для биопечати эквивалентов мягких тканей непосредственно на теле пациента на основании требований к процессу биопечати *in situ* и условий работы в операционной;
2. Провести анализ и разработать систему сканирования поверхности биопечати с возможностью глубокой интеграции в систему управления РТК и приспособленную для сканирования раневых дефектов;
3. Разработать мехатронное дозирующее устройство гидрогелей из шприца с возможностью быстрой замены шприца и возможностью автоматизированного управления подачей материала;
4. Разработать алгоритм заполнения целевого объёма раневого дефекта в соответствии с параметрами биопечати, позволяющий учитывать кривизну исходной поверхности;
5. Разработать средства компьютерной визуализации процесса биопечати *in situ*, для проверки прохождения траектории шарнирного манипулятора с мехатронным дозатором с целью обеспечения безопасности пациента;
6. Исследовать и подтвердить работоспособность РТК в экспериментах по заживлению полнослойных дефектов кожи на лабораторных животных.

Научная новизна исследования

1. Разработан алгоритм сканирования, позволяющий в 4 раза увеличить количество

корректно распознанных точек по сравнению с существующими алгоритмами, что даёт возможность осуществлять получение 3D-модели раневой поверхности;

2. Разработан алгоритм расчёта траектории шарнирного манипулятора с мехатронным дозатором для биопечати на глубоких раневых дефектах сложной формы, учитывающий кривизну как нижней поверхности раны, так и окружения здоровой ткани, с возможностью выбора различных шаблонов заполнения;

3. Разработан метод получения параметров печати, рассчитанных с помощью компьютерного моделирования процесса сканирования поверхности с последующим нанесением гидрогеля на основе коллагена с учетом конструктивных особенностей сканера и свойств вязкого гидрогеля;

4. Продемонстрировано, что биопечать *in situ*, осуществляемая с помощью разработанного робототехнического комплекса, способствует регенерации полнослойных дефектов кожи на лабораторных животных (Отчет о научно-исследовательской работе «Применение промышленного робота KUKA LBR iiwa 14 R820 для закрытия полнослойного кожного дефекта критического размера у крыс гидрогелевой композицией на основе коллагена или коллагена и аллогенного лизата тромбоцитов без клеток или насыщенной аллогенными фибробластами кожи»).

Теоретическая значимость исследования

1. Разработка программного обеспечения, позволяющего генерировать траекторию шарнирного манипулятора с мехатронным дозатором с различными параметрами и работать с трёхмерными объектами;

2. Разработка алгоритма заполнения сложных объёмов, учитывающего особенности геометрии раневого дефекта;

3. Разработка мехатронного дозатора гидрогелей с возможностью автоматического управления и креплением для быстрой установки шприцов;

4. Разработка малогабаритного конфигурируемого 3D-сканера с низкой стоимостью для применения в робототехнике с возможностью глубокой интеграции и приспособленного к сканированию мягких тканей;

5. Разработка среды компьютерного моделирования процесса биопечати, учитывающей конструктивные особенности сканера и свойства вязкого гидрогеля.

Практическая значимость исследования заключается в разработке четырех лабораторных прототипов робототехнических комплексов для биопечати *in situ*, позволяющих осуществлять процесс биопечати эквивалентов мягких тканей непосредственно в месте дефекта и отвечающих требованиям работы в операционной. Разработанные лабораторные прототипы робототехнических комплексов применяются при реализации проектов: Федеральная программа «Приоритет 2030». Стратегический проект «Биомедицинская инженерия и биоматериалы»; Федеральный проект «Передовые инженерные школы. Материаловедение, аддитивные и сквозные технологии (ПИШ МАСТ)»; Государственное задание ВУЗам на тему «Разработка новых медицинских и роботизированных комплексов с элементами искусственного интеллекта, объединяющих аддитивные и субтрактивные технологии для лечения пациентов с повреждениями различной этиологии».

Практическая значимость результатов исследования была подтверждена актом о применении результатов диссертационной работы Левина А.А. компанией ЧУ «3Д Биопринтинг Солюшенс» при реализации проектов, направленных на развитие новых технологий в биофабрикации.

Также практическая значимость результатов подтверждается заключением лицензионного договора № ЛД-03.794-2024 от 24.06.2024 между ЧУ «3Д Биопринтинг Солюшенс» и НИТУ МИСИС на ноу-хау «Печатающее устройство с возможностью сканирования дефекта», в рамках которого была осуществлена передача конструкторской документации на печатающее устройство. По данному лицензионному договору был

изготовлен промышленный образец, который внедряется в клиническую практику в СамГМУ.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс НИТУ МИСИС в рамках магистерской программы «Биомедицинская инженерия и биофабрикация (ПИШ)» и программы дополнительного профессионального образования «Биофабрикация и методы анализа в тканевой инженерии».

Методология и методы исследования

При создании и исследовании робототехнического комплекса для биопечати непосредственно на теле пациента использовались методы компьютерного моделирования, линейной алгебры, аналитической геометрии, натурального эксперимента.

Личное участие автора заключалось в планировании и проведении исследования, статистической обработке, анализе и обобщении полученных результатов, формулировании выводов, подготовке публикаций и написании диссертационной работы.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный алгоритм сканирования, учитывающий отражающую способность раневой поверхности и обеспечивающий корректное получение 3D-модели;
2. Разработанный алгоритм расчёта траектории шарнирного манипулятора с мехатронным дозатором для глубоких раневых дефектов сложной формы, учитывающий кривизну как нижней поверхности раны, так и окружения здоровой ткани, с возможностью выбора различных шаблонов заполнения, что обеспечивает получение эквивалента кожи, анатомически соответствующего здоровой ткани пациента;
3. Разработанный алгоритм расчёта параметров печати, основанный на компьютерном моделировании процесса сканирования поверхности с последующим нанесением гидрогеля на основе коллагена с учетом конструктивных особенностей сканера и свойств вязкого гидрогеля, обеспечивающий возможность нанесения гидрогеля согласно сгенерированной траектории;
4. Созданные лабораторные прототипы робототехнических комплексов для биопечати *in situ*;
5. Результаты, подтверждающие эффективность применения биопечати *in situ* для ускорения регенерации полнослойных дефектов кожи.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность научных положений, представленных в работе, результатов исследований и основных выводов подтверждается последовательным и логичным изложением задач исследования и их решением, использованием комплекса современных методов, критической оценкой полученных результатов при сравнении их с данными современной литературы. Основные результаты диссертации были опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК и представлены на международных научных конференциях.

Апробация результатов исследования

Результаты диссертационной работы докладывались на следующих всероссийских и международных научных конференциях:

- 31st International DAAAM Virtual Symposium «Intelligent Manufacturing & Automation», Мостар, Босния и Герцеговина, 2020;
- 32nd International DAAAM Virtual Symposium «Intelligent Manufacturing & Automation», Вена, Австрия, 2021;
- III Международная научно-практическая конференция «Фундаментальная наука для практической медицины-2023», Нальчик, 2023;
- TERMIS-AP 2023 «New Vista of Tissue Engineering & Regenerative Medicine»,

Гонконг, Китай, 2023;

- 34-Я МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ РОБОТОТЕХНИКА», Санкт-Петербург, 2023.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации было опубликовано шесть печатных работ, в том числе две работы в журналах из перечня ВАК. Зарегистрирован один патент. Три работы вошли в международную реферативную базу Scopus.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Квалификационная работа выполнена в рамках специальности 1.1.10. «Биомеханика и биоинженерия» (п.9. Создание заменителей органов и тканей, биомеханических приборов и устройств. п.17. Создание искусственных органов с помощью технических средств).

Структура и объем работы. Диссертация общим объемом 147 страниц состоит из введения, пяти глав, выводов, словаря терминов на 2 страницах, списка использованной литературы из 104 наименований. В работе содержится 98 рисунков, 4 таблицы и 69 формул.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении определена предметная область исследования, сформулированы актуальность темы диссертации, её цель и основные задачи.

В первой главе рассмотрено текущее состояние разработок биопринтеров *in situ*, проведён анализ их преимуществ и недостатков. На основе проведенного анализа была предложена структура биопринтера.

Биопечать *in situ* состоит из следующих этапов (рисунок 1):

- подготовка материала для печати и заправка в биопринтер;
- проведение 3D-сканирования места дефекта;
- создание траектории печати;
- нанесение материала согласно запланированной траектории.

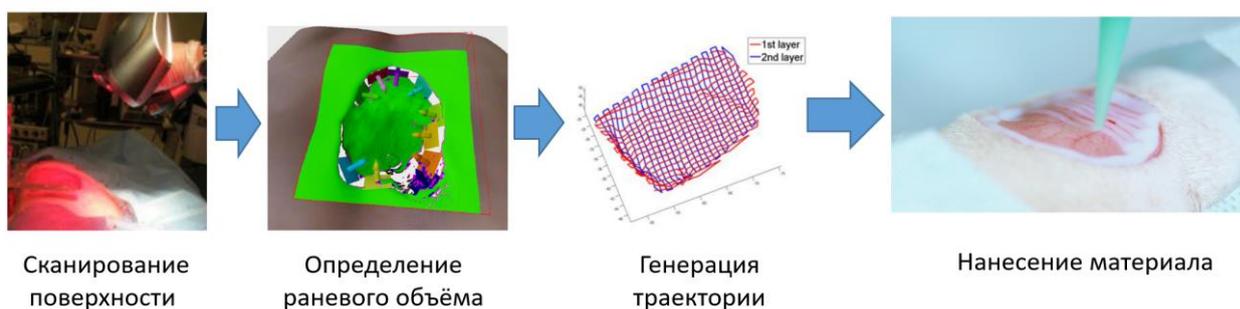


Рисунок 1 – Схема биопечати *in situ*

При этом работа в операционной с открытой раной накладывает следующие ограничения:

- компактность разработанного РТК, обусловленная небольшим свободным пространством в операционной;
- минимальное время подготовительных операций для снижения риска заражения раны;
- надёжность работы РТК, гарантирующая отсутствие рисков нанесения повреждений пациенту;
- простой способ заправки материала и легкость управления РТК для возможности использования медицинским персоналом.

Был определен диапазон характеристик раневого дефекта для заполнения: максимальный размер раны до 70 мм, глубина до 5 мм, характер повреждения поверхностный.

Для корректного нанесения гидрогеля были определены следующие требования: гомогенный состав, отсутствие воздушных пустот, а также обладание свойством печатумости. Свойство печатумости характеризуется $\tan\delta$ – отношением механических характеристик гидрогеля: динамического модуля сохранения G' и модуля потерь G'' , его значение должно быть больше 3.68.

Разрабатываемый РТК должен базироваться на шарнирном роботе с 5 и более степенями подвижности, что обусловлено необходимостью держать сопло под углом, близким к нормали к поверхности, для корректного нанесения материала, а также иметь в составе 3D-сканер для возможности создавать 3D-модель поверхности. Кроме того, на фланце робота должен быть установлен дозатор с автоматическим управлением для возможности нанесения материала по заранее заданной программе. При этом тип привода выбирается электрический, так как это позволит избежать установки воздушного компрессора, который займёт место в операционной. 3D-сканер также устанавливается на фланец робота, так как в ином случае будет также отнимать свободное пространство операционной. Такая структура, если 3D-сканер откалиброван относительно фланца робота,

также уменьшает время сканирования, так как в таком случае этот процесс может быть автоматизирован. Сравнение компонентов РТК приведено в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение компонентов РТК

Вид	3D-сканер			Дозатор	
	Стационарный	Ручной	Интегрированный	Пневматический	Электромеханический
Занимаемая площадь в операционной, см ²	~ 1000	~ 300	0	х	х
Масса(общая), кг	~ 1.5	~ 1	~ 0.2	~ 3	~ 0.4
Время подготовки 3D- модели, мин	~ 3	~ 6	~ 0.5	х	х
Возможность сканировать труднодоступные участки	-	+	+	х	х

Управление устройствами осуществляется с помощью персонального компьютера, на котором находится интерфейс пользователя. Таким образом, была предложена следующая структура *in situ* биопринтера, представленная на рисунке 2.

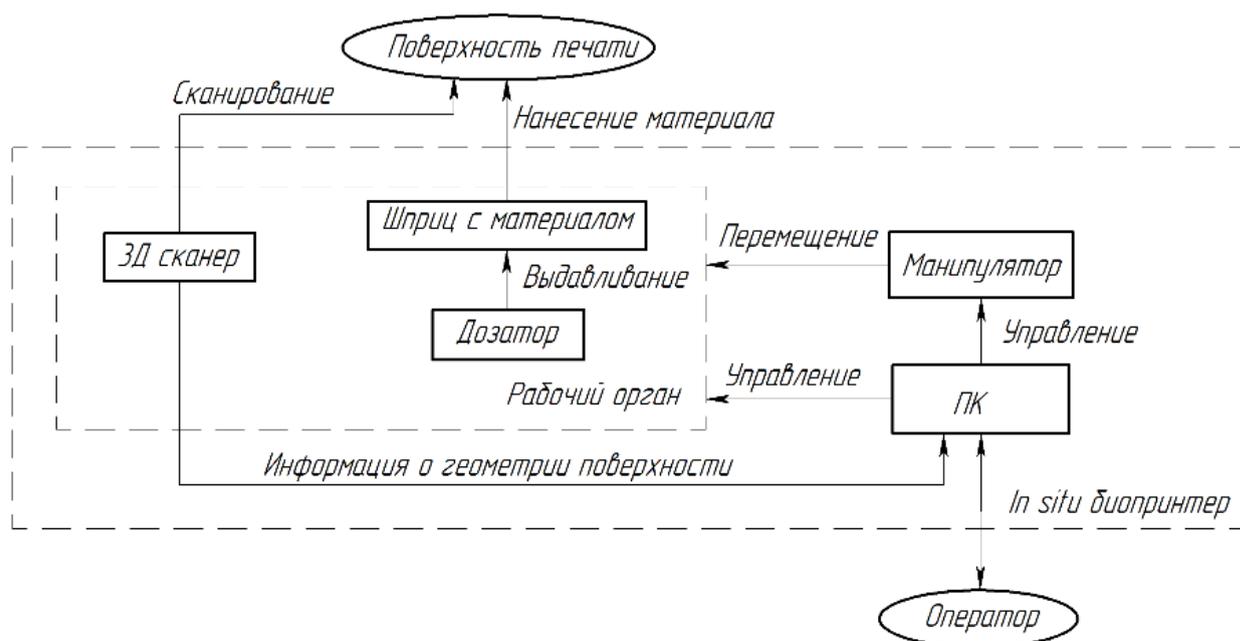


Рисунок 2 – Общая структура *in situ* биопринтера

Вторая глава посвящена разработке и исследованию рабочего органа, состоящего из 3D-сканера для сканирования мягких тканей и мехатронного дозатора вязкого гидрогеля. Разработка собственного решения 3D-сканера вместо использования готового была обусловлена следующими проблемами:

- трудность калибровки ручных 3D-сканеров относительно системы координат робота;
- оперативный перенос 3D-модели в программное обеспечение биопринтера;
- крупные габариты профессиональных сканеров, затрудняющие размещение их в операционной.

Был проведён анализ существующих видов 3D-сканеров, в том числе используемых для сканирования ран. В качестве технологии была выбрана технология лазерной

триангуляции. Рассмотрены несколько возможных компоновок использования лазерной линии, телекамер и их взаимодействия с роботом. В результате был выбран способ с использованием двух телекамер и модуля лазерной линии, установленного на поворотной платформе. В таком случае в момент сканирования камеры остаются неподвижны, а задача нахождения и сопоставления одинаковых точек на изображении преобразуется в задачу нахождения пересечения двух поверхностей S_{cam1} и S_{cam2} (рисунок 3а).

Одним из недостатков использования лазерной триангуляции является большое время расчёта трёхмерного объекта из изображений, для минимизации времени подготовки модели использовались вычисления на графическом ускорителе.

Была предложена методика расчёта расположения телекамер (рисунок 3б) как функция поля зрения L , угла наклона камеры β к поверхности и угла поля зрения камеры α , заданного изначально конструктивными особенностями камеры.

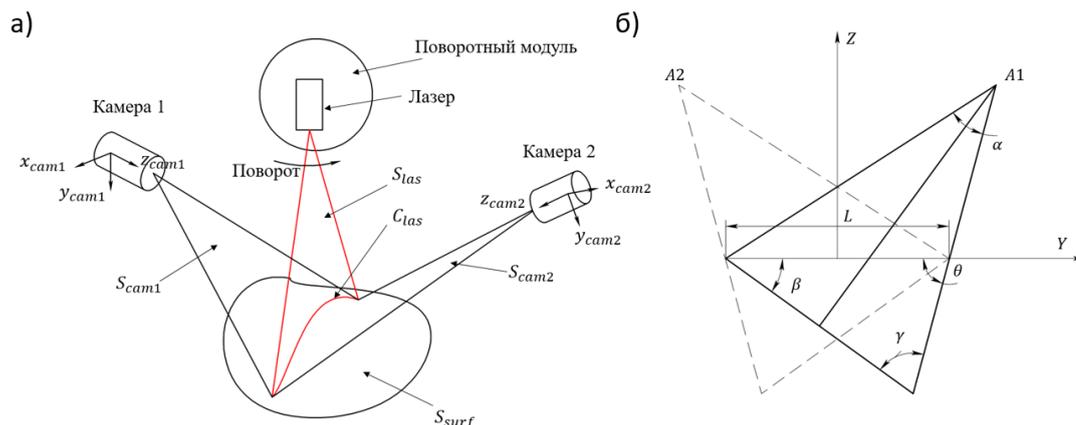


Рисунок 3 – Принцип работы сканера (а) и схема расчёта положения телекамер (б)

Для возможности калибровки внутренних параметров телекамер использовались камеры с ручной настройкой фокусного расстояния. В качестве источника освещения был выбран лазерный модуль, с полупроводниковым лазерным диодом. Был выбран с такой длиной волны $\lambda = 760$ нм, которая лежит в диапазоне приёмных матриц телекамер.

Был проведён расчёт положения трёхмерных точек в пространстве, соответствующих спроецированной на целевую поверхность лазерной линии. Сначала для каждой двумерной точки находилась её вектор в системе координат камеры в соответствии со следующими выражениями:

$$\begin{bmatrix} X_{cam1} \\ Y_{cam1} \\ Z_{cam1} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_{x1} & 0 & c_{x1} \\ 0 & f_{y1} & c_{y1} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}^{-1} \cdot \begin{bmatrix} x_{cam1} \\ y_{cam1} \\ 1 \end{bmatrix};$$

$$\begin{bmatrix} X_{cam2} \\ Y_{cam2} \\ Z_{cam2} \end{bmatrix} = R \cdot \begin{bmatrix} f_{x2} & 0 & c_{x2} \\ 0 & f_{y2} & c_{y2} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}^{-1} \cdot \begin{bmatrix} x_{cam2} \\ y_{cam2} \\ 1 \end{bmatrix}.$$

Где $X_{cam1}, Y_{cam1}, Z_{cam1}$ – радиус вектор точки в системе координат камеры, соответствующий точке на изображении x_{cam1}, y_{cam1} – координаты точки на изображении. R – однородная матрица преобразования между системами координат камер, $f_{xi}, f_{yi}, c_{xi}, c_{yi}$ – внутренние параметры камеры, определённые её конструктивными особенностями, которые вычисляются с помощью предварительной калибровки. Данная матрица содержит в себе одновременно преобразования угловых и линейных координат

Изображение лазерной линии, получаемое камерой является последовательностью точек, где никакая точка не имеет совпадающую с другой координату по оси Y. Тогда каждые две соседних точки и нулевая точка координат образуют треугольник, их множество образуют поверхность S_{cam} для каждой камеры в системе координат камеры 1, так как

поверхность камеры 2 была умножена на соответствующую на матрицу преобразования. Искомую линию C_{las} в системе координат камеры 1 можно найти как

$$C_{las} = S_{cam1} \cap S_{cam2}.$$

При получении трёхмерной модели производится съёмка множества изображений со смещением лазерной линии по целевой поверхности за счёт поворота лазерного модуля, для каждого изображения находится соответствующая трёхмерная линия. Для двух каждых соседних трёхмерных линий из полученного набора линий проводится триангуляция. Для расчёта цвета поверхности, каждой трёхмерной точке на поверхности присваивается значение цвета соответствующей двумерной точки на изображении.

Одной из проблем лазерных сканеров являются блики на сканируемой поверхности. Для решения данной проблемы предлагается подход нахождения разности изображений с лазерной линией и без, позволяющий отсечь весь фон, кроме лазерной линии, и однозначно определить её (рисунок 4).

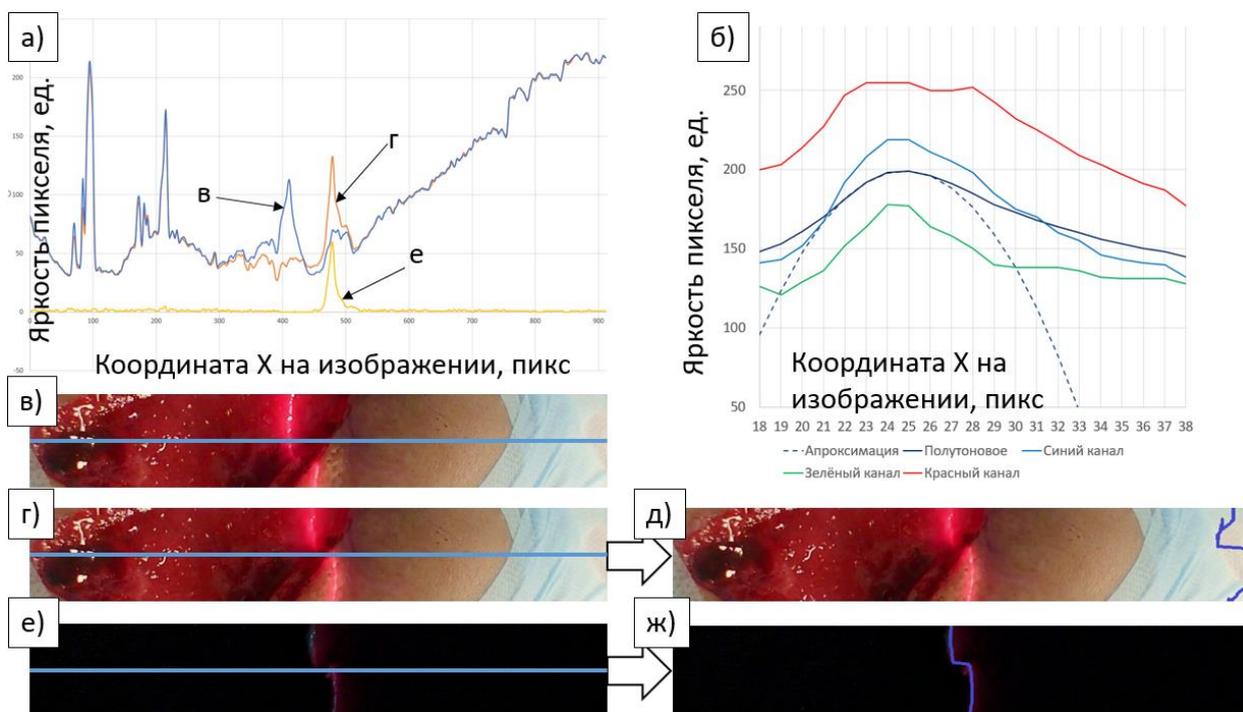


Рисунок 4 – Фильтрация бликов на изображении. а) График яркости пикселей полутоновых изображений, по сечению, отмеченному на каждом из них. б) Нахождение точки с максимальной яркостью с субпиксельной точностью с учётом окрестности. в) Изображение, отстоящее от целевого на несколько кадров. г) Целевое изображение. д) Детектированная линия лазера на изображении г); е) – Разность изображений г) и в); ж) Детектированная линия лазера на изображении е)

Таким образом был проведён анализ и выбор 3D-сканера, преимуществом которого являются малые габариты и полная интеграция в систему управления робототехнического комплекса, предложен алгоритм фильтрации бликов при сканировании, на основании произведённого кинематического расчёта мехатронного дозатора и выбраны его компоненты.

Третья глава посвящена разработке способа заполнения раневого дефекта с помощью робототехнического комплекса. Внутренняя архитектура тканеинженерной конструкции может быть различной в зависимости от используемого материала и печатаемого эквивалента ткани, поэтому возникает необходимость в разработке алгоритма для возможности параметрической генерации различных шаблонов, ограниченных контуром

(рисунок 6 а, б). Одной из особенностей печати вязким гидрогелем является необходимость минимизировать расстояние перехода между слоями, так как в некоторых ситуациях подача материала производится непрерывно. Для этого разработан алгоритм, обеспечивающий минимальное расстояние перехода между слоями.

Для заполнения глубоких ран был разработан специальный алгоритм. На вход подаётся трёхмерная модель дефекта, а выходом алгоритма является текст управляющей программы биопринтера. Для корректного прохождения соплом траектории необходимо вычислить также и ориентацию сопла биопринтера. Кожа имеет слоистую архитектуру, поэтому для улучшения заживления предполагается, что напечатанные слои должны повторять слои кожи.

Для упрощения алгоритма, но возможности его применения в большинстве случаев, были сделаны следующие допущения:

- наклон поверхности дефекта составляет менее 30 градусов;
- проекция отсканированной раневой поверхности на плоскость XY не является самопересекающейся;
- нанесение материала осуществляется последовательно слой за слоем, при этом не происходит обрушения или заваливания материала;
- генерация слоёв соответственно слоям кожи способствует качественному заживлению.

Обычно поверхность раны обладает достаточно сложным рельефом, вследствие сложности строения тканей организма. Поэтому для упрощения печати, в качестве первого использовался слой, полученный с помощью трёхмерного фильтра Гаусса. Чтобы избежать пересечения траектории с поверхностью раны, данная поверхность переносилась вдоль оси Z.

Предполагается, что верхняя поверхность заполнения должна повторять поверхность окрестности раны. В данном подходе производилось определение вектора, характеризующего направление главной кривизны поверхности, отвечающее за наибольшее отклонение поверхности от плоскости. Затем были построены сечения поверхности, перпендикулярных найденному вектору. В каждом сечении, содержащем дефектную область, производилось вычисление сплайнов, построенных по точкам. Затем из полученных сплайнов была реконструирована ожидаемая поверхность (рисунок 5а). Далее проводилась реконструкция нижней поверхности дополнением верхней (рисунок 5в).

Остальные поверхности находились как средние между полученными верхней и нижней поверхностью, находящиеся на расстоянии высоты слоя друг от друга, при этом предварительно проводится изменение топологии поверхности (рисунок 5б). Последовательность преобразования поверхности представлена на рисунке 6а.

Далее проводилось пересечение поверхностей, соответствующих каждому слою траектории с оригинальной моделью. Линия пересечения в основном соответствует поверхности стенки раны, что видно на рисунке 6б. Затем были вычислены координаты двумерной траектории печати в виде ортогональной решётки, с заранее заданным размером между линиями решётки.

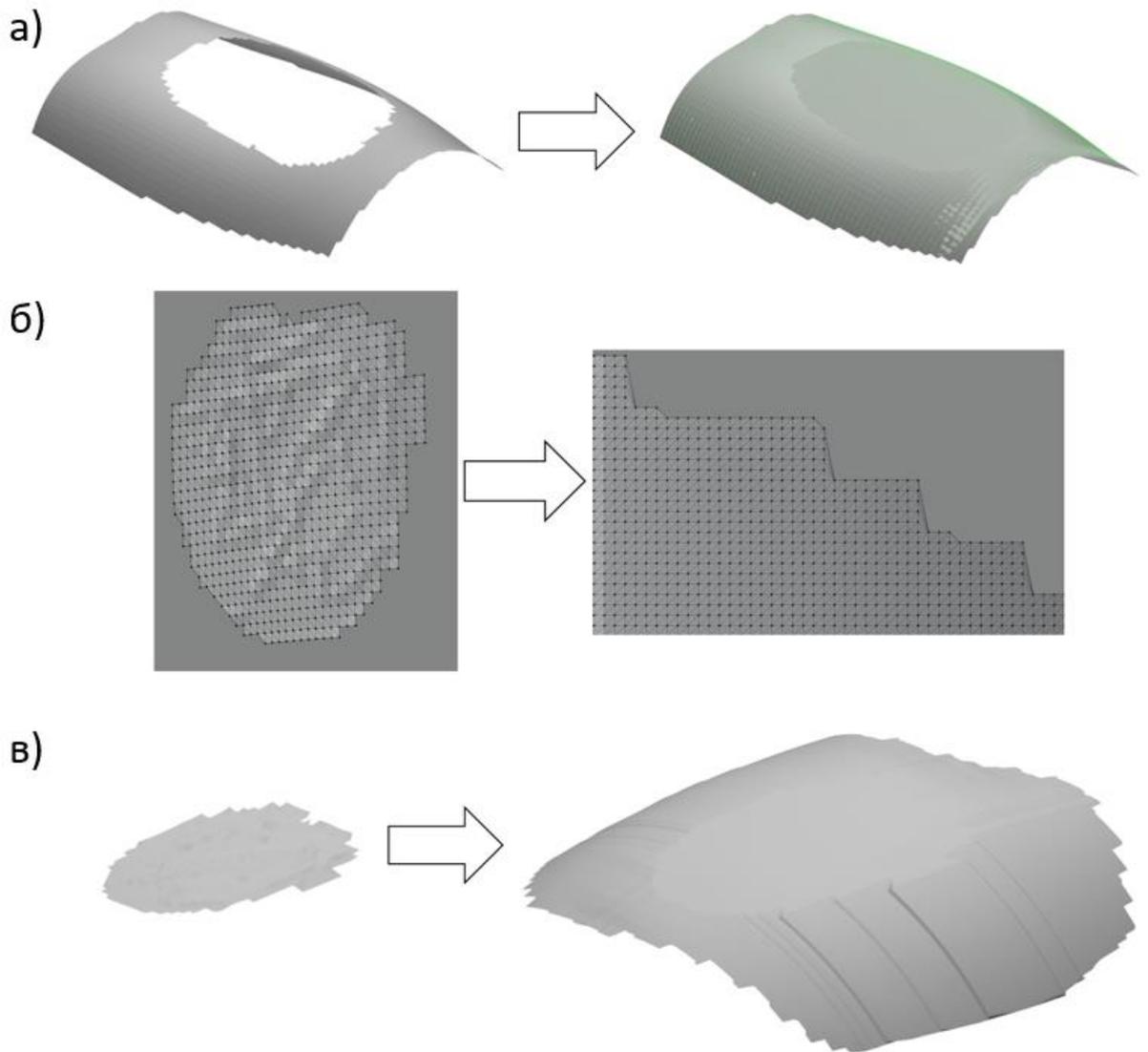


Рисунок 5 – Алгоритм генерации поверхностей. а) Реконструкция верхней поверхности дефекта, б) Пересчёт топологии поверхности для упрощения генерации промежуточных плоскостей. в) Расширение нижней поверхности в соответствии с верхней

Для генерации траектории робототехнического комплекса (рисунок бв) сначала вычислялся шаблон заполнения, например, сетка, затем производилось ортогональное проецирование вдоль оси Z.

Для каждой точки траектории была найдена проекция на соответствующем ей треугольнике на поверхности. Затем для каждой точки производилось вычисление однородной матрицы трансформации M , которую можно представить как:

$$M = \begin{pmatrix} x_x & x_y & x_z & x \\ y_x & y_y & y_z & y \\ z_x & z_y & z_z & z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix};$$

Где (x_x, x_y, x_z) – вектор соответствующий орту X, (y_x, y_y, y_z) – вектор соответствующий орту Y, (z_x, z_y, z_z) – вектор соответствующий орту Z, x, y, z – координаты точки траектории в системе координат основания робототехнического комплекса. R_x, R_y, R_z – угловые координаты робототехнического комплекса, которые задаются как углы Эйлера в последовательности XYZ, их можно выразить из данной матрицы следующим образом:

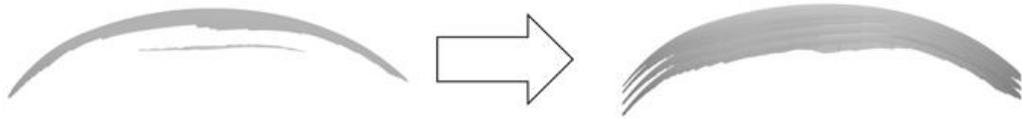
$$\sin(R_y) = x_z; \cos(R_y) = \sqrt{1 - (\sin(R_y))^2}; \sin(R_z) = -\frac{x_y}{\cos(R_y)};$$

$$\cos(R_y) = \frac{x_x}{\cos(R_y)}; \sin(R_x) = -\frac{y_z}{\cos(R_y)}; \cos(R_x) = \frac{z_z}{\cos(R_y)};$$

$$R_x = \text{sgn}(\sin(R_x)) \cdot \arccos(\cos R_x); R_y = \arcsin x_x;$$

$$R_z = \text{sgn}(\sin(R_z)) \cdot \arccos(\cos R_z);$$

а)



б)



в)

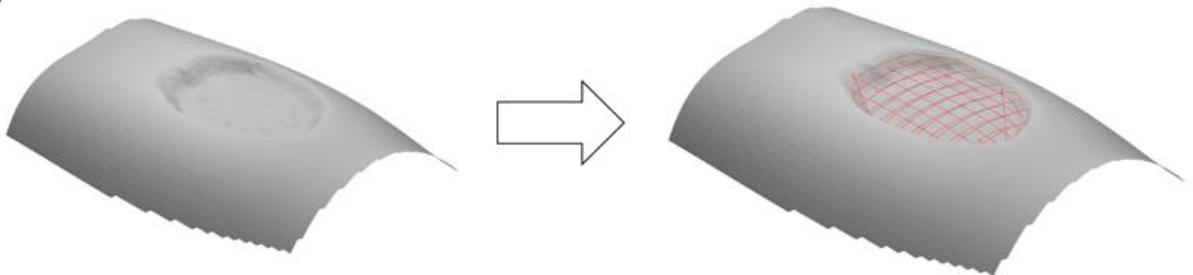


Рисунок 6 – Алгоритм генерации траектории. а) Генерация промежуточных слоёв, б) Результат пересечения промежуточных слоёв с оригинальной поверхностью, в) Демонстрация результата работы алгоритма

В результате разработки алгоритма формирования траектории шарнирного манипулятора с мехатронным дозатором были сформированы необходимые допущения, предложен способ формирования поверхностей, заполняющих объём и приведён расчёт ориентации рабочего органа в процессе нанесения материала.

Четвёртая глава посвящена компьютерному моделированию процесса сканирования и расположения гидрогеля в пространстве с помощью робототехнического комплекса.

Была разработана среда для компьютерного моделирования процесса сканирования (рисунок 7) на языке C# используя библиотеки OpenCV и OpenGL. Для моделирования освещения использовалась модель Фонга. Данная модель позволяет вычислять поведения света на сцене с объектами и источниками света в зависимости от их характеристик. Преимуществами модели Фонга является относительная простота и достаточная степень приближения к реальности. Интенсивность света I является вектором, содержащим компоненты красного, зелёного и синего цвета и определяется выражением:

$$I = K_a I_a + K_d (\vec{n}, \vec{l}) + K_s (\vec{n}, \vec{h})^p.$$

Где K_a, K_d, K_s – коэффициенты, отвечающие за общие, диффузные и отражающие

свойства материала, \vec{n} – вектор нормали освещаемой поверхности, \vec{l} – вектор направления света, \vec{h} – вектор, отражённый в точку зрения, p – степень усиления отражающей составляющей.

3D-сканер состоит из двух телекамер и лазерной линии. Модель телекамеры представлена как матрица перспективного преобразования, базирующаяся на математическом описании как камеры-обскуры. Для моделирования искажения линз камеры к результату изображения применено искривление, моделирующее дисторсии объектива камеры. К полученному изображению добавлялся шум, с параметрами, соответствующими шуму на изображении реальной камеры.

Для моделирования источника света в виде линии было предложено следующее выражение.

$$I_s = 1 - k \cdot \arccos(\vec{l}_v \times \vec{l}_d \times \vec{l}_v, \vec{l}_{pos} - \vec{v}_{pos})$$

Где I_s – интенсивность света, \vec{l}_v – вектор направления источника света, \vec{l}_d – вектор падения света на поверхность s , \vec{l}_{pos} – радиус вектор положения источника света, \vec{v}_{pos} – радиус вектор положения рассчитываемой точки, k – коэффициент, определяющий степень рассеивания внутри материала.

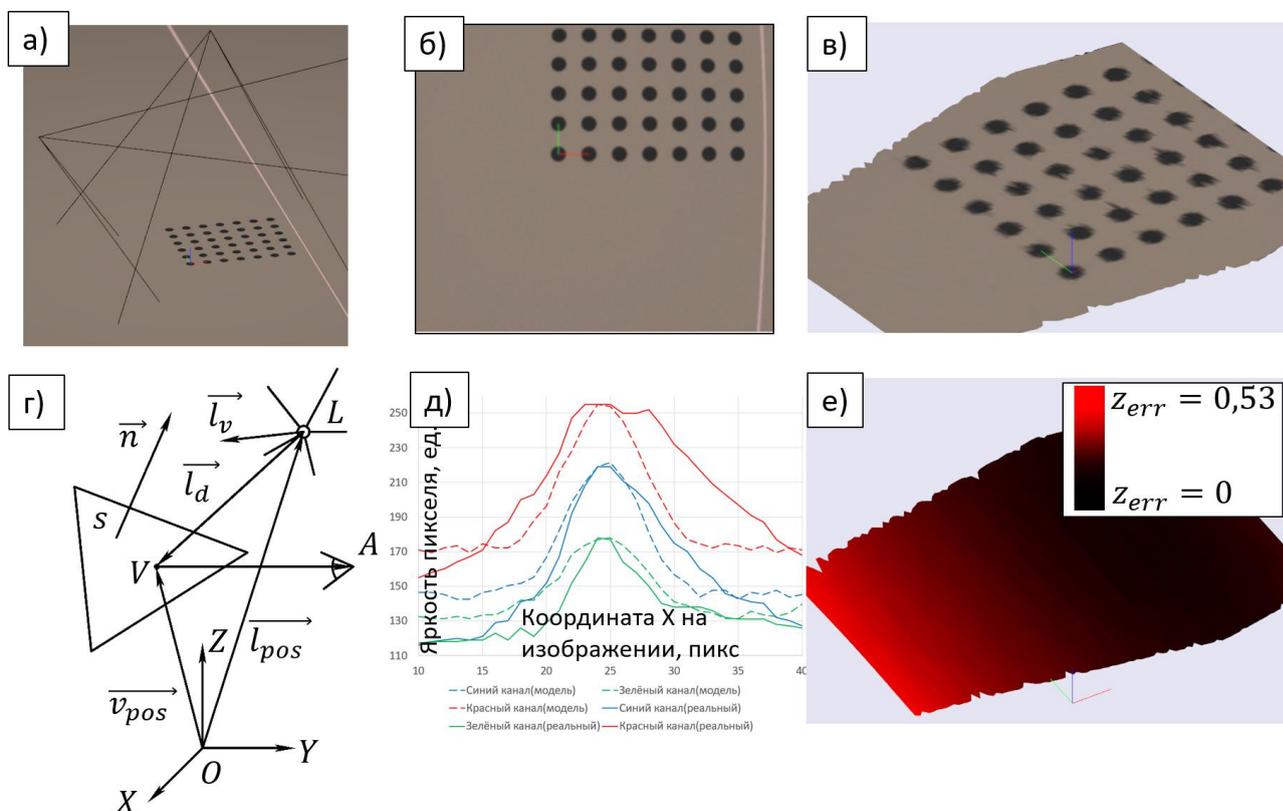


Рисунок 7 — Моделирование сканирования. а) Виртуальное пространство с полями зрения камер. б) Смоделированное изображение камеры. в) Результат компьютерного сканирования. г) Схема расчёта освещения в модели Фонга. д) Сравнение реального профиля лазерной линии(сплошным) и смоделированного(пунктиром) для каждого канала. е) Трёхмерный график отклонения скана по оси z

Задача компьютерного моделирования гидрогеля (рисунок 8) заключалась в визуализации местоположения гидрогеля после выдавливания. Мехатронный дозатор наносит гидрогель из сопла в форме объёмной фигуры, сечение которой является прямоугольником, две боковые грани которого являются дугами из-за вязкоупругих свойств гидрогеля. Нижняя поверхность формируется рельефом поверхности, на которую проводится нанесение материала, а верхняя поверхностью сопла. При этом для каждой точки в пространстве при выдавливании равномерной линии подаётся одно и тоже количество

материала. Сначала проводится расчёт площади сечения S для высоты h и ширины линии w указанной заданной в параметрах заполнения. Затем производится расчёт расстояния h_{real} от сопла до поверхности в каждой точке. Тогда параметры сечения в текущей точке пространства в зависимости от расстояния от поверхности до сопла можно рассчитать, как:

$$h' = \begin{cases} k_1 \cdot h & | h_{real} < 0 \\ h_{real} & | k_1 \cdot h < h_{real} < 2 \sqrt{\frac{k_2 S}{\pi}} \\ 2 \sqrt{\frac{k_2 S}{\pi}} & | h_{real} \geq 2 \sqrt{\frac{k_2 S}{\pi}} \end{cases}$$

$$w' = \frac{S}{h'} + h' - \pi \cdot \frac{h'}{4}; S = h' \cdot \left(w' - h' + \pi \frac{h'}{4} \right).$$

где h' – высота полученного сечения, w' – ширина полученного сечения, k_1, k_2 – коэффициенты, определяющие поведение гидрогеля при слишком малом и большом расстоянии h .

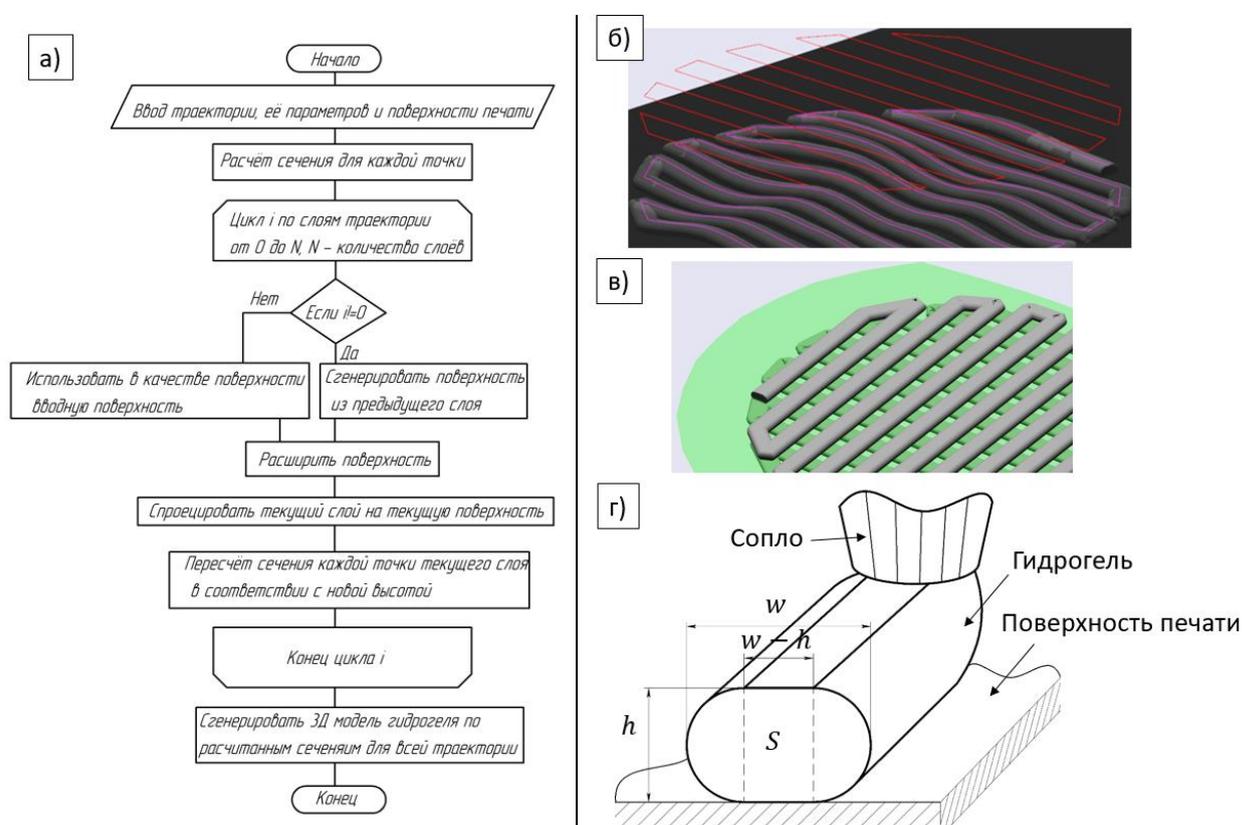


Рисунок 8 – Моделирование гидрогеля а) Блок схема алгоритма моделирования гидрогеля. б) Демонстрация моделирования, красным – изначальная траектория, в) Генерация поверхности, образованная гидрогелем(зелёным), г) Схема расчёта сечения

Для моделирования многослойных конструкций принимаем допущение, что разрыв между предыдущими слоями достаточно мал, чтобы материал не провисал. Тогда для точек слоёв, последующих после первого расчёт расстояния проводится до ближайшей поверхности, образованной на предыдущем слое.

Для моделирования процесса биопечати было проведено моделирование 3D-сканирования оригинальной поверхности, представленной плоскостью. Затем сгенерирована траектория для скана, и проведено моделирование гидрогеля на оригинальную поверхность. Для оценки качества печати вычислялся размер пор в напечатанной конструкции средствами

обработки изображений. Критерием качества являлось низкое среднеквадратичного отклонение, а также соотношение открытых пор, к их количеству, определённому траекторией. Были смоделированы траектории при различной ширине и высоте линии (рисунок 9).

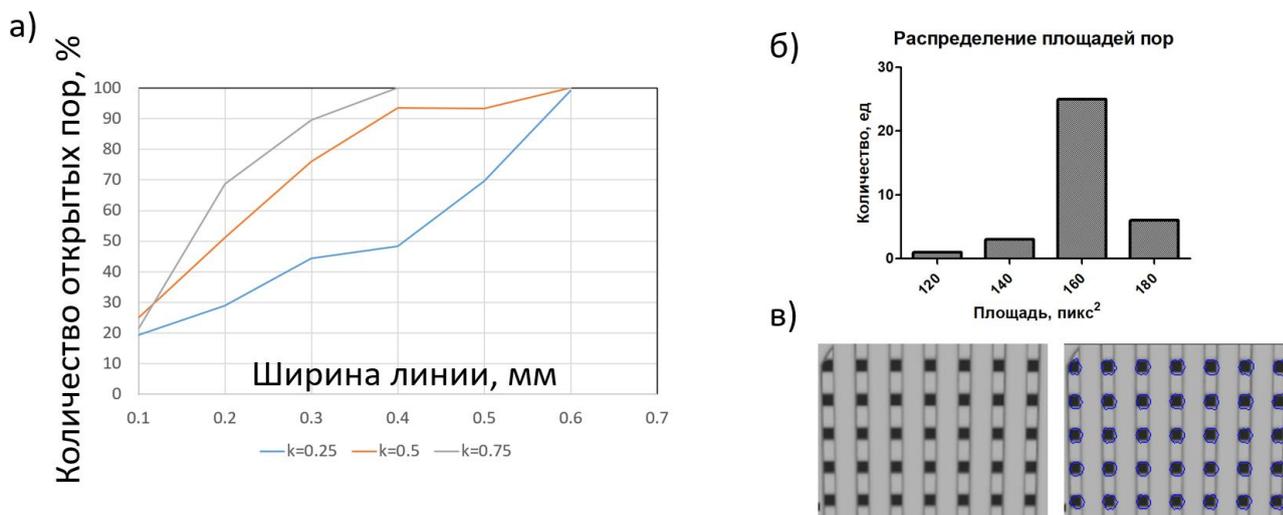


Рисунок 9 — а) Результаты моделирования для разного соотношения высоты слоя к ширине k б) Распределение площади пор в) Пример работы автоматического определения пор

Таким образом была разработана среда для проведения компьютерного моделирования процесса биопечати с помощью робототехнического комплекса, с учётом факторов, влияющих на данный процесс, таких как погрешность 3D-сканера и поведение гидрогеля. Результаты компьютерного моделирования показали, что чем более толстыми линиями производится печать, тем более равномерны поры. При этом для увеличения равномерности пор следует выбирать высокое соотношение высоты слоя к ширине.

Пятая глава посвящена изготовлению лабораторного образца робототехнического комплекса и проведению доклинических испытаний биопечати *in situ* на лабораторных животных.

Первый лабораторный образец робототехнического комплекса (рисунок 10) на базе робота KUKA не имел в своём составе 3D-сканера. Модель поверхности в данном варианте получалась с помощью ручного сканирования соплом дозатора. Второй лабораторный образец был на базе отечественного робота Rozum, имел в составе мехатронный дозатор и 3D-сканер.

Для подтверждения работоспособности были проведены испытания по печати на пластиковом фантоме предполагаемого раневого дефекта. Затем был проведён эксперимент по заполнению полнослойного поверхностного дефекта кожи размером 25 мм в форме круга у крыс с помощью разработанного робототехнического комплекса.



Рисунок 10 – Фотография программно-аппаратного комплекса на базе KUKA и на базе отечественного робота Rozum

Из результатов печати (рисунок 11) видно, что напечатанная конструкция соответствует предварительно сгенерированной траектории, по всей поверхности конструкции присутствуют равномерные поры. Оценка процесса заживления дефекта продемонстрировала эффективность использования роботехнического комплекса для ускорения регенерации.

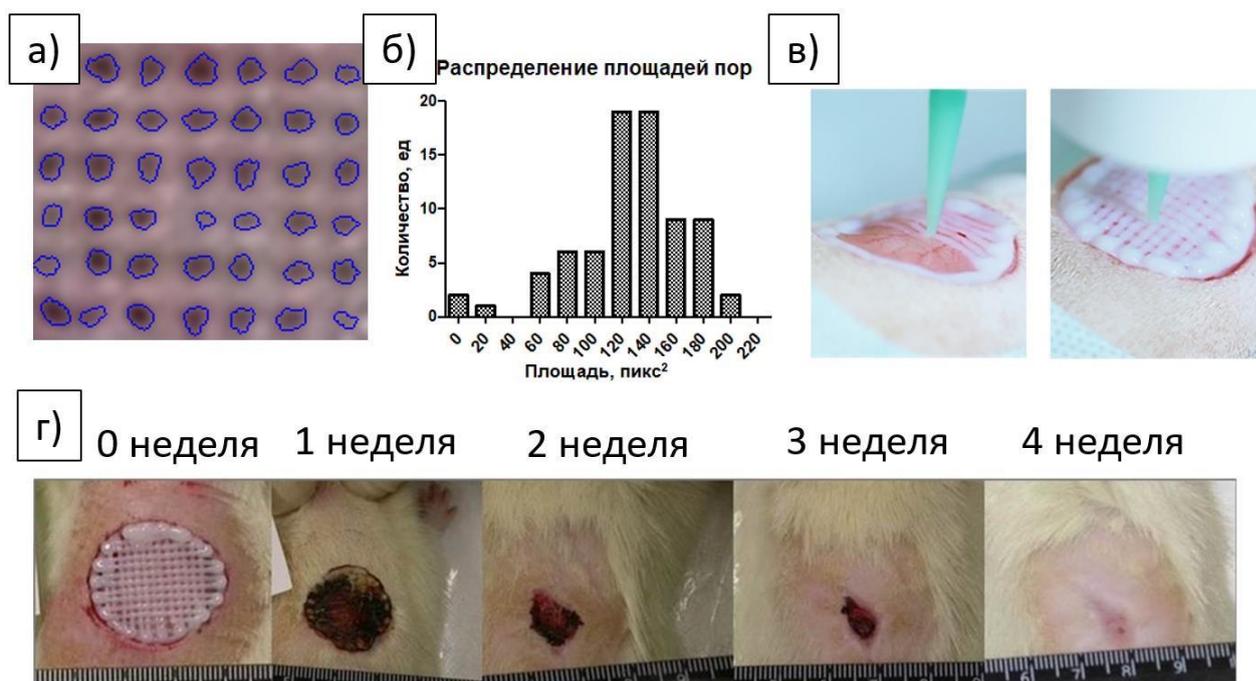


Рисунок 11 – Печать и анализ результатов: а) Фото с отмеченными порами, б) график распределения площади пор, в) Фото процесса нанесения гидрогеля, г) Фотографии динамики визуального контроля заживления раневого дефекта

Таким образом, был спроектирован и изготовлен лабораторный образец робототехнического комплекса, позволяющий производить биопечать интраоперационно. Результат печати показал возможность использования подобной установки в дальнейшем для заживления дефектов мягких тканей.

ВЫВОДЫ

1. Разработана структура робототехнического комплекса для биопечати непосредственно в месте дефекта, позволяющая минимизировать время проведения и размер комплекса при проведении операции по заполнению полнослойных ран кожи размером до 70 мм, глубиной до 5 мм, поверхностным характером повреждения с использованием гидрогеля на основе коллагена. Выбор интегрированного 3D-сканера сокращает время операции на ~5.5 мин, а использование электромеханического дозатора позволяет уменьшить массу робототехнического комплекса на ~3.9 кг;
2. Проведён анализ и подобран принцип работы 3D-сканера, наиболее подходящий для сканирования мягких тканей в условиях операции. Приведена методика геометрического расчёта положения и характеристик камер 3D-сканера в зависимости от требуемой рабочей зоны и желаемых характеристик сканера;
3. Рассчитаны и выбраны компоненты мехатронного дозатора гидрогеля, разработана конструкция рабочего органа в одном корпусе, объединяющая 3D-сканер и дозатор, корпус которого выполнен с учётом необходимости стерилизации;
4. Предложен алгоритм заполнения объёма раневого дефекта слоями с использованием информации о нижней поверхности раны и окрестности здоровой кожи, а также расчёт угла наклона ориентации инструмента для траектории, позволяющий корректно генерировать траекторию робототехнического комплекса при максимальном наклоне поверхности печати до 30°;
5. Разработан алгоритм отсеечения бликов при сканировании статических поверхностей для разработанного 3D-сканера, а также вычисления определения положения лазерной линии на изображении с субпиксельной точностью с использованием информации окрестности;
6. Разработана компьютерная модель процесса биопечати гидрогелем на основе коллагена с учётом неточностей 3D-сканера и поведения вязкого материала и проведены симуляционные расчёты. Из результатов моделирования было выбрано значение ширины линии печати $w = 0,6$; отношение высоты к ширине $k = 0,75$;
7. Проведён эксперимент по биопечати *in situ* для регенерации полнослойного дефекта кожи на лабораторных животных. Нанесение биологического материала в форме сетки характеризовалось равномерностью пор с относительной дисперсией $D = 0,11$.

Список литературы

1. Albanna M. и др. In Situ Bioprinting of Autologous Skin Cells Accelerates Wound Healing of Extensive Excisional Full-Thickness Wounds // *Sci Rep*. 2019. Т. 9. № 1. С. 1856.
2. Choi Y. и др. BodyPrinter: Fabricating Circuits Directly on the Skin at Arbitrary Locations Using a Wearable Compact Plotter // *Proceedings of the 33rd Annual ACM Symposium on User Interface Software and Technology*. New York, NY, USA: ACM, 2020. С. 554–564.
3. Fortunato G. M. и др. Analysis of the Robotic-Based In Situ Bioprinting Workflow for the Regeneration of Damaged Tissues through a Case Study // *Bioengineering*. 2023. Т. 10. № 5. С. 560.
4. Li L. и др. Robotic in situ 3D bio-printing technology for repairing large segmental bone defects // *J Adv Res*. 2021. Т. 30. С. 75–84.
5. Ma K. и др. Application of robotic-assisted in situ 3D printing in cartilage regeneration with HAMA hydrogel: An in vivo study // *J Adv Res*. 2020. Т. 23. С. 123–132.
6. MacAdam A. и др. Development of in situ bioprinting: A mini review // *Front Bioeng Biotechnol*. 2022. Т. 10.
7. Mahmoudi Z. и др. In situ 3D bioprinting: A promising technique in advanced biofabrication strategies // *Bioprinting*. 2023. Т. 31. С. e00260.
8. Mostafavi A. и др. In situ printing of scaffolds for reconstruction of bone defects // *Acta Biomater*. 2021. Т. 127. С. 313–326.
9. Osidak E. O. и др. Viscoll collagen solution as a novel bioink for direct 3D bioprinting // *J Mater Sci Mater Med*. 2019. Т. 30. № 3. С. 31.
10. Singh S. и др. In situ bioprinting – Bioprinting from benchside to bedside? // *Acta Biomater*. 2020. Т. 101. С. 14–25.
11. Wang H. и др. Multi-tissue layering and path planning of in situ bioprinting for complex skin and soft tissue defects // *Rapid Prototyp J*. 2021. Т. 27. № 2. С. 321–332.
12. Wu Y. и др. Three-Dimensional Bioprinting of Articular Cartilage: A Systematic Review // *Cartilage*. 2021. Т. 12. № 1. С. 76–92.
13. Xie M. и др. In situ 3D bioprinting with bioconcrete bioink // *Nat Commun*. 2022. Т. 13. № 1. С. 3597.
14. Zhao W. и др. Adaptive multi-degree-of-freedom in situ bioprinting robot for hair-follicle-inclusive skin repair: A preliminary study conducted in mice // *Bioeng Transl Med*. 2022. Т. 7. № 3.
15. Zhu Z., Park H. S., McAlpine M. C. 3D printed deformable sensors // *Sci Adv*. 2020. Т. 6. № 25.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рецензируемых ВАК РФ:

1. Карцева А.А., **Левин А.А.**, Воротников А.А., Подураев Ю.В., Илюхин Ю.В. Планирование траектории движения коллаборативного робота для выполнения биопечати // Мехатроника, автоматизация, управление. 2022; 23 (12): 643-650. doi: 10.17587/mau.23.643-650.
2. **Левин, А.А.** Программно-аппаратный комплекс роботической биопечати на пациентах / А.А. Левин // Робототехника и техническая кибернетика. – Т. 12. - № 2. – Санкт-Петербург: ЦНИИ РТК. – 2024. – С. 154-160. – Текст: непосредственный.

Публикации в изданиях, рецензируемых РИНЦ:

1. **А.А. Левин, А.А. Воротников, Ю.В. Подураев.** Алгоритм генерации траектории роботической системы биопечати для заполнения глубоких дефектов сложной формы. ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ РОБОТОТЕХНИКА. Труды 34-й Международной научно-технической конференции «ЭКСТРЕМАЛЬНАЯ РОБОТОТЕХНИКА», 23-24 ноября 2023 г. – Санкт-Петербург: Изд-во: ЦНИИ РТК, 2023. – 512 с. – 10.31776/ConfER.34.2023.

Публикации, индексируемые в реферативной базе Scopus:

1. Koudan, E.V., Zorina, A.I., **Levin, A.A. et al.** Correlation of the regenerative potential of dermal fibroblasts in 2D culture with the biological properties of fibroblast-derived tissue spheroids. // Cell Tissue Res. – 2022. - Т. 390. – С. 453–464.
2. Maksim E. Lugovoi, Saida Sh. Karshieva, Veronika S. Usatova, Amina A. Voznyuk, Vasilina A. Zakharova, **Aleksandr A. Levin**, Stanislav V. Petrov, Fedor S. Senatov, Vladimir A. Mironov, Vsevolod V. Belousov, Elizaveta V. Koudan. The design of the spheroids-based in vitro tumor model determines its biomimetic properties, Biomaterials Advances. –2025. – Т. 169. – С. 214178, doi: 10.1016/j.bioadv.2025.214178. ISSN 2772-9508.
3. **Levin A.**, Karalkin P., Koudan E. et al. Commercial articulated collaborative in situ 3D bioprinter for skin wound healing // Int. J. Bioprinting. – 2023. – Т. 9. – № 2. С. 675. doi: 10.18063/ijb.v9i2.675.

Патенты:

1. «Роботизированная медицинская система и манипулятор для 3D-биопечати для полнослойного закрытия кожного дефекта», **Левин А.А.**, Миронов В.А., Петров С.В., Кудан Е.В., Хесуани Ю.Д., Сенатов Ф.С. Патент на изобретение RU 2814949 C1, 07.03.2024. Заявка № 2023121420 от 16.08.2023.