

ОБЗОР

Диэлектрические эластомерные актуаторы, нервно-мышечные интерфейсы и реакция на инородное тело в искусственных нервно-мышечных системах. Протезы: обзор литературы по исследованию in vivo

Приложение

Алессандро Бруски*, Давиде Мария Донати, Питер Чунг, Энрико Лукарелли и Гордон Уоллес

Невозможность заменить человеческие мышцы в хирургической практике является серьезной проблемой. Потенциальным решением этой проблемы считается искусственная мышца, управляемая нервной системой. Здесь это определяется как нервно-мышечный протез. Потерю и дисфункцию мышц, связанные с онкологическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нервно-мышечными заболеваниями, травмами или повреждениями спинного мозга, можно лечить с помощью имплантации искусственных мышц. В настоящее время перспективным вариантом представляется использование актуаторов из диэлектрического эластомера, работающих как конденсаторы. Акриловые или силиконовые эластомеры с углеродными нанотрубками, действующими в качестве электрода, достигают механических характеристик, аналогичных человеческим мышцам in vitro. Однако механические, электрические и биологические проблемы до сих пор препятствуют клиническому применению. Здесь представлены материалы и мехатронные решения, которые могут решить текущие клинические проблемы, связанные с имплантацией искусственной мышцы, управляемой нервной системой. Прогресс зависит от улучшения исполнительных свойств эластомера, плавной или беспроводной интеграции между нервной системой и искусственной мышцей, а также от снижения реакции на инородное тело. Считается, что благодаря сочетанию предложенных здесь механических, электрических и биологических решений искусственный нервно-мышечный протез может стать реальностью в хирургической практике в ближайшем будущем.

аллотрансплантат из костного банка, искусственные связки, сосудистые протезы и дермальные заменители для лечения соответствующего дефекта ткани, но не существует решений для борьбы с потерей мышц или нервов. Искусственные мышцы считаются потенциальным решением этой проблемы. Однако этот подход пока не используется в хирургической практике из-за мехатронных и биологических проблем. Термин «искусственная мышца» используется для описания материалов/устройств, которые имитируют работу натуральных мышц путем сокращения, расширения, вращения и расслабления. Активация искусственной мышцы непосредственно через нервную систему гарантировала бы лучшую замену естественной мышцы. Здесь мы определяем «нейромышечный протез» как искусственную мышцу, непосредственно активируемую нервной системой пациента. Существующие механические, электрические и биологические проблемы до сих пор препятствуют клиническому применению, и они представлены здесь. Цель данного обзора — определить, какие материалы и мехатронные технологии будут наиболее подходящими для клинического применения нервно-мышечных протезов. Попытка

1. Введение

Наша неспособность заменить человеческие мышцы в хирургической практике по-прежнему остается серьезной проблемой, которую предстоит решить. В настоящее время мы можем использовать эндопротезирование суставов,

разработать клинически эффективный нервно-мышечный протез требует междисциплинарного подхода, включая материаловедение, машиностроение, электротехнику, химию и медицинскую экспертизу.

Д-р А. Бруски, профессор, д.м. Донати 3-я ортопедическая и травматологическая клиника преимущественно онкологического профиля IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli Via Pupilli 1, Болонья 40136, Италия Эл. почта: alessandro.bruschi@ior.it

Идентификационный номер ORCID автора(ов) этой статьи можно найти по адресу <https://doi.org/10.1002/adhm.202100041> © 2021 The Authors. Передовые материалы по здравоохранению, опубликованные Wiley-VCH GmbH. Это статья с открытым доступом в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs, которая разрешает использование и распространение на любом носителе при условии, что оригинальная работа правильно цитируется, использование является некоммерческим и не вносятся никаких изменений или адаптаций.

DOI: 10.1002/adhm.202100041

Проф. П. Чунг Мельбурнского университета – кафедра хирургии Больница Св. Винсента Фицрой, Мельбурн, Виктория 3065, Австралия Доктор Э. Лукарелли

Отделение ортопедической патологии и регенерации костно-суставной ткани 3-я ортопедическая и травматологическая клиника преимущественно онкологических заболеваний IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli Via di Barbiano 1/10, Болонья 40136,

Италия Институт исследований интеллектуальных полимеров им. профессора Г. Уоллеса Центр передового опыта в области электроматериаловедения ARC Центр АИМ Университет Вуллонгонг Вуллонгонг, Новый Южный Уэльс 2520

Потеря мышечной массы и тяжелая мышечная дисфункция, связанная с онкологическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, нервно-мышечными заболеваниями, травмы и повреждения спинного мозга потенциально можно лечить посредством имплантации искусственной мышцы. Для этих приложений идеальный нервно-мышечный протез должен активироваться воле пациента через нервную систему и следует воспроизвести работу естественных мышц. Это основано на

активация электрических и механических компонентов протезирования нервной системы пациента; здесь мы определяем это как мехатронную совместимость. Мехатронная совместимость определяется механическими и электрическими свойствами система пациент-протез. Сигнал должен быть достаточным для активации электрических компонентов устройства и гарантировать достаточное напряжение для запуска и поддержания механического срабатывания. К На сегодняшний день не было достигнуто эффективной нейронной связи для имплантированных устройств, а напряжение срабатывания, необходимое для искусственного предлагаемые в литературе мышцы ограничивают клиническое применение. На с другой стороны, мы определяем биосовместимость как биологическую

совместимость протеза с тканями пациента. Устройство должно не причинять вреда пациенту и избегать попадания инородного тела ответ (ФБР). Исследователи в области материаловедения предложили различные решения по созданию устройства, имитирующего свойства мышц человека. С момента разработки первых пневматических искусственных мышц в 1948 году до разработки плетеных мышц доктором.

О. Хефнер и дальнейшее развитие доктора Дж. Л. МакКиббена. мышцы пневматического привода МакКиббена в 1952 году, широкий был разработан целый ряд устройств. Актуаторы (пневматические, на основе диэлектрического эластомера, электростатические, наноккомпозитные, фотовозбуждаемые, пьезоэлектрические, фотострикционные, электрострикционные и магнитострикционные), волокнистые полимеры (высокоориентированные полукристаллические полимерные волокна и крученые нановолоконные нити), ионные композиты с памятью формы, активируемой при нагревании и реагирующей на раздражители гели — это некоторые из материалов и структур, используемых до сих пор в область искусственных мышц. Давление, температура, напряжение и свет является наиболее распространенным внешним источником, используемым для стимуляции сокращения. Робототехника, экзоскелеты, «умные окна», системы доставки лекарств и системы сбора энергии входят в число

Область применения различных устройств. Для воспроизведения человеческих мышц был использован актуатор из диэлектрического эластомера (DEA) с наноструктурированными углеродными электродами на сегодняшний день считаются лучшими решением, благодаря механическим характеристикам и срабатыванию по напряжению. Поскольку цель данной работы — представить, какие решения может подойти для создания искусственных мышц в клинических целях, оно будет сосредоточено на рассмотрении свойств и ограничений DEA с наноструктурированными углеродными электродами и возможные решения для использования in vivo. Чтобы отдельно проанализировать механические, электрические и биологические вопросы, мы разделили обзор на три части. различные разделы, посвященные сократительному компоненту, нервно-мышечному интерфейсу, а также различные подходы, используемые для предотвращения FBR имплантируемого материала.

2. Искусственные мышцы сегодня

2.1. Контрактный компонент

На протяжении многих лет для воспроизведения естественной биомеханики и функций мышц использовались различные биоматериалы.[1] Утрата мышечная ткань, связанная с онкологической хирургией и травмой или мышечной дисфункцией, возникающей при нервно-мышечных заболеваниях и

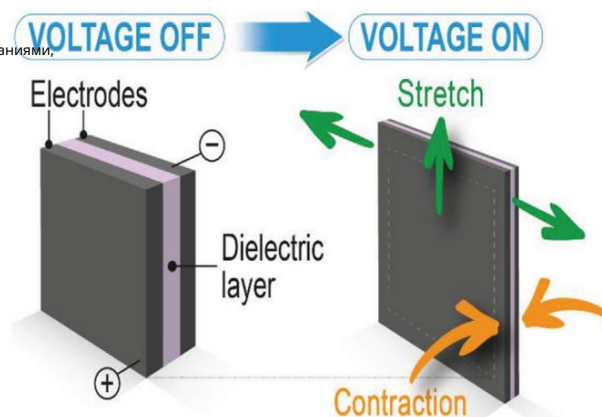


Рисунок 1. Схема сжатия диэлектрического эластомера.

Травма спинного мозга приводит к тяжелым нарушениям здоровья пациента. Цель восстановления поврежденной мышцы должна решить проблему работоспособности имплантированной мышцы. Имплантированный мышца в идеале должна восстановить механическую эффективность оригинальная мышца. Для этого материалы должны гарантировать способность перемещать и использовать предметы в повседневной жизни. В этом разделе мы сосредоточимся на устройствах, которые кажутся более подходящими для воспроизведения функция мышц человека: [2–5] DEA.

DEA — конденсаторы с упругими свойствами. Они состоят из тонкий эластомер, покрытый эластичными электродами с обеих сторон. Притяжение между противоположными зарядами в электродах возникает при приложении напряжения. Это электрическое притяжение заставляет мембрану сжиматься по толщине и расширяться по площади, имитируя человеческая мышца (рис. 1).[2] DEA на сегодняшний день считаются одним из ведущих решений в воспроизведении работоспособности мышц человека с учетом быстрого реагирования, больших нагрузок и стрессов достижимые, длительный срок службы, хорошая надежность и высокая энергоэффективность, аналогичная человеческим мышцам (рис. 2).[3,4]

Перлрин и др. обнаружил, что диэлектрические эластомеры могут проявлять деформация более 100% при приложении электрического поля.[2] С это открытие широкого спектра приложений в различных областях, таких как программное обеспечение появились робототехника и протезирование. Диэлектрический эластомер с тонкой мембраной является наиболее важным компонентом DEA. Чтобы быть эффективным, он должен обладать механическими и электрическими свойствами с соответствующим модулем упругости, прочностью, сопротивлением пробою, низкой вязкостью и высокой диэлектрической проницаемостью.[6] Три основных Материалами, используемыми сегодня для диэлектрических эластомеров, являются полиуретаны (ПУ), акрил и силиконы.[4] По данным Пейне и др. акрил кажется наиболее перспективным. Одна из причин заключается в том, что 3M VHB акриловый эластомер (например, наиболее часто используемые VHB 4910 и VHB 4905) коммерчески доступны по низкой цене. Однако акрил демонстрируют сильную вязкоупругость, свойство, которое может поставить под угрозу эффективность DEA.[7,8] По сравнению с акрилом, силиконовые DEA демонстрируют меньшую вязкоупругость, работая с меньшими потерями при более высоких частотах, но с меньшими напряжениями срабатывания, по-прежнему превосходящими PU.

из-за механического срабатывания), что позволяет активировать более чем 400 миллионов циклов без поломок по сравнению с акрилом.[10–13] Недостатком эластомера на основе силикона является более высокая

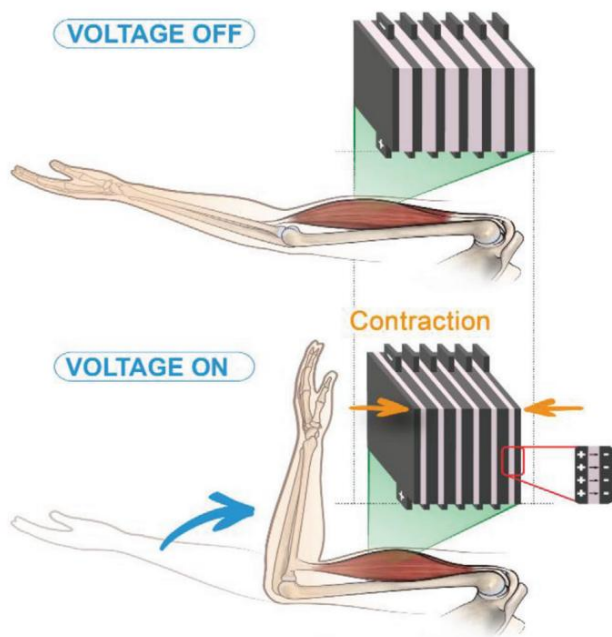


Рисунок 2. DEA работает как искусственная мышца.

электрическое поле, необходимое для активации сокращения из-за низкой диэлектрической проницаемости. Срабатывание диэлектрического эластомера заданное давлением Максвелла:

$$p = \epsilon_0 E^2 \quad (1)$$

где E — приложенное электрическое поле, $\epsilon_0 = 8,854 \times 10^{-12} \text{ Ф м}^{-1}$ диэлектрическая проницаемость вакуума, а ϵ — относительная диэлектрическая проницаемость. тонкого эластомера, рассчитанного как $\epsilon = \epsilon' / \epsilon_0$, где ϵ' — реальное часть диэлектрической проницаемости материала. Это означает, что ниже диэлектрическая проницаемость требует более высокого электрического поля, приложенного для сокращения. Фактически диэлектрическая проницаемость современных диэлектрических эластомеров колеблется от 2 до 8. Диэлектрическая проницаемость кремниевых эластомеров обычно составляет 2–3. Это означает, что силиконовый эластомер, хотя и обладает превосходными механическими свойствами по сравнению с другими диэлектрическими эластомерами, не достигает полного потенциала. из-за слишком низкой плотности энергии (низкая диэлектрическая проницаемость). В результате деформация срабатывания недеформированного кремниевого диэлектрического эластомера обычно составляет менее 15 %, а удлинения до 300 % должны быть реализуемы (если эластомер электрически выживает).[5] Это можно сравнить с напряжением мышц человека. 5–30%.[14] Дудута и др. обнаружил это, сложив несколько слоев эластомеров (эластичные эластомеры, отверждаемые УФ-излучением) с ультратонкими углеродными нанотрубками (УНТ), характеристики DEA близки к работоспособности мышц человека (0,4–40 Дж / кг) с энергией пик плотности 19,8 Дж / кг. [14] Этот принцип был воспроизведен Бехуди и др. кто создал альтернативный роботизированный экзоскелет использование составных DEA (SDEAS).[15] Ковач и др. сообщают, что свободно стоящие SDEA без жесткой опоры имеют работоспособность, аналогичную нагрузке мышц человека без нагрузки (30%) и 10% с нагрузка 1 кг.[16] поэтому с увеличением растягивающей нагрузки максимальное сжатие уменьшается. С другой стороны, если DEA находятся в разных конфигурации, они достигают меньших деформационных характеристик без нагрузки: 3% трубчатые,[17] 8% спиральные,[18] и складчатые 5%.[19] Анализ

SDEAS, произведенный Ковачем, сделанный Behboodi et al. сообщил что SDEA Ковача имеет аналогичные свойства со скелетными мышцами. с точки зрения электромеханической задержки (21 мс против 54 мс скелетных мышц), мощность к массе (429,1 Вт / кг против 200 Вт / кг), скорость деформации (660 % с-1 против 500 % с-1).[15] Цикл жизни представляется достаточным, по крайней мере, для конкретного применения исследование (экзоскелеты); однако, по мнению Бехбоди и др., главный вопрос неполноценности SDEAS Ковача по сравнению со скелетными мышце достигается максимальное продольное напряжение (>40% в скелетных мышц и 3,3% при нагрузке 80 г, что существенно ниже, чем об этом сообщили Ковач и др.). Разница может быть объяснена к используемым испытательным машинам, как заявил Бехбоди,[15,16] и к осевой модуль Юнга (0,87 мПа против 10–60 мПа для скелетной мышцы)[15] это предполагает решение проблемы за счет другой конструкции или предварительного напряжения ДЭА, входящих в состав SDEAS. для улучшения изотонического сокращения. Предыдущая работа посвящена важный вопрос о высоком напряжении, необходимом для сокращения об этом типе привода и о том, как это ограничивает клиническое применение.[20] они показывают, как с помощью тонких кусочков силикона (0,3 мм) происходит срабатывание деформация в 7,5% от общей длины привода достигается при 245 В с соотношением 125% кВ-2, самый высокий показатель для DEA. Это важный результат по сравнению с другими DEA, такими как один предложен Намом и др. гарантируя деформацию 20% даже работа при низких напряжениях (10 В мкм-1) имеет коэффициент 7% кВ-2 с использованием высокомолекулярного полиметилвинилсилоксана в качестве материала привода.[21] Решение с использованием тонких ломтиков, составляющих SDEA, похоже, подтверждается при использовании акрила толщиной 0,1 мм. слоев, получающих усадку до 35% при напряжении 500 В (табл. 1).[22] Изменение фокусного расстояния DEA на 50% было достигнуто в исследовании 2020 года с использованием диэлектрического эластомера в сочетании с ионогелем, содержащим проводящая часть, чтобы воспроизвести человеческий глаз. Несмотря на применение в оптической области, данных по механическим свойствам не хватало. работоспособность с нагрузками, применяемыми в соответствии с требованиями для искусственных мышц.

2.2. Нервно-мышечный интерфейс с наноструктурированными углеродами

Мышца человека сокращается в ответ на импульс, передаваемый от нервной системы к мышечным волокнам через нервно-мышечный интерфейс. Если мышца или нерв потеряны или дисфункционален, нервно-мышечный интерфейс необходимо восстановить. Наноструктурированный углерод считается потенциальным решением [24,25] Наноструктурированные углероды представляют собой аллотропы углерода, которые включают фуллерен, графен/оксид графена, УНТ, углеродные квантовые точки и наноалмазы. Они показывают многообещающие свойства для использования в различных приложениях, включая биомедицину для биосенсорства, биовизуализации и доставки лекарств.[24,25] потенциальное применение для моделирования нервно-мышечного интерфейса человека, УНТ предлагают эффективный электрический контакт для передачи импульсов, вызывающих сокращение мышечного протеза. УНТ состоит из графена, расположенного в виде свернутой трубчатой структуры из конденсированных бензольных колец. Они могут быть одностенными. (SWCNT) или в нескольких коаксиальных трубках (MWCNT).[27] Учитывая мышечный протез, Duduta et al. показали, что на основе силикона диэлектрические эластомеры со встроенными композитными электродами из УНТ обеспечивают аналогичные характеристики мышцам человека при сокращении с пиковой плотностью энергии: 19,8 Дж / кг (0,4–40 Дж / кг у человека)[14] Чтобы достичь значительных электромеханических характеристик, электроды для ДЭА должны быть высокопроводящими, растягивающимися,

Таблица 1. Активационные свойства различных типов искусственных мышц по сравнению с мышцами человека.

	Деформация срабатывания [% от длина/напряжение срабатывания]	Плотность энергии [Дж кг ⁻¹]	Электромеханический задержка [мс]	Осевой молодой МОДУЛЬ	Мощность к массе [Вт кг ⁻¹]	Скорость деформации [% с ⁻¹]
Силикон ДЭА не штабелированный	До 15%[5]	–	—			
SDEA	30%/3,5 кВ,[16] 7%/245 В,[20] 20%/10 В мкм ⁻¹ , [21] 35 %/500 В[22]	19,8 Дж кг ⁻¹ [14]	21 мс[16]	0,87 мПа[16]	429,1 [Вт кг ⁻¹] [16]	660 [% с ⁻¹] [16]
СДЭ с нагрузками	10% при нагрузке 1 кг,[16] 3,3% с нагрузкой 80 г [15]	–	—			
Трубчатые DEA	3%[17]	–	—			
Спиральные DEA	8%[18]	–	—			
Свернутые DEA	5%[19]	–	—			
Человеческая мышца	5–30% [14] >40%[15]	0,4–40 Дж кг ⁻¹ [14]	54 мс[16]	10–60 мПа[16]	200 [Вт кг ⁻¹] [16]	500 [%/с][16]

совместимый и способный выдерживать большое количество срабатываний циклы.[28] Электрод должен оставаться работоспособным на высоком уровне. напрягаться, чтобы быть эффективным. Композитные электроды из SWCNT были сообщается, что они выдерживают линейную деформацию до 700%, [25] что делает их подходит для использования в качестве электрода для мышечных протезов. В нем есть Было показано, что предварительное натяжение пленки дополнительно улучшает характеристики актуаторов на основе силикона и акрила.[26] Пелрин и др. достигнута деформация длины диэлектрической мембраны до 117% с силиконовыми эластомерами и до 215% с акриловыми эластомерами с использованием двухосных и одноосных предварительно напряженных пленок. Напряжение, реакция время и давление силиконовых эластомеров превосшли давление натуральных мышц; удельная плотность энергии была значительно выше, чем те же, что и другие материалы, активируемые полем. Анализ УНТ Композиты из силиконового каучука, используемые в качестве податливых электродов, были опубликовано Кимом и др. показывая, что обработка SWCNT с азотная кислота может снизить поверхностное сопротивление (Rs) композита кремниевого каучука; наименьшее значение Rs (50 Ом кв-1) имеют образцы с содержанием ОУНТ 4 мас.%. Это поверхностное сопротивление соответствует значению проводимости 63 См см-1. Кроме того, композиты сохраняют высокую проводимость даже после нескольких деформаций растяжения. применяются. Растяжение составного образца до 300% от из-за его первоначальной длины значение Rs увеличилось до 320 Ом кв-1. (19 См см-1), что показывает, что деформация обработанного силиконового каучука снижает проводимость материала. Даже после 20-го числа цикл растяжения/высвобождения/растяжения, проводящие свойства композит, содержащий УНТ, обработанные азотной кислотой, остается постоянным при значении 18 См см-1, что лучше, чем у необработанного образца (5 См см-1). Эти результаты открывают масштабируемый путь для получения высокорастяжимого и проводящего композита SWCNT с низкие концентрации SWCNT.[30] В 2019 году еще одно исследование изучало использование композитов графена и УНТ для искусственных мышц; в этом случае авторы использовали спиральную нить графен/УНТ; они показали, что растягивающее срабатывание этих искусственных мышц составляет 19%, в два раза больше, чем свернутые голые мышцы CNT, имеющие работу емкость 2,6 Дж /г. [31] В другом исследовании 2019 года авторы использовали искусственные мышцы с оболочкой (SRAM), изготовленные из более дешевых полимеров за исключением использования только УНТ (коммерческий нейлон 6, шелковые и бамбуковые нити в качестве мышечного ядра, а также электропряденые полиакрилонитрильные нановолокна) для сравнения с искусственными гибридными нитями УНТ. производительность мышц (HYAM) (CNT).

формальная мышца, состоящая из УНТ и полимеров, скрученных вместе в чтобы вызвать сокращение при активации).[32] Ключевой вывод заключалось в том, что сравнение SRAM, изготовленных из ПЭО-SO3/УНТ, с УНТ HYAM, первые достигают более высокой прочности на разрыв. в этом исследовании SRAM генерировали среднюю сократительную силу 1,98 Вт /г, что в 40 раз превышает среднюю сократительную силу человеческих мышц.

2.2.1. Электромеханическая интеграция

Получены многообещающие результаты относительно механических свойств и электропроводности наноструктурированных углей. композитные электроды должны быть связаны с эффективной электромеханической интеграцией с нервной системой. Это очень важный вопрос, и решение проблемы мехатронной интеграции может стать поворотным моментом для применения искусственных мышц. в клинических условиях. Несмотря на отсутствие результатов in vivo, проблема подходящего сокращения после стимуляции нервной системы в настоящее время решается с помощью двух возможных стратегий: vitro: бесшовная интеграция нервной ткани с проводящей биоматериалы и беспроводной телеметрический контроль с помощью датчиков распознавание активации остаточных мышц или нервов.[33] Бесшовная интеграция: прямое соединение искусственной мышцы в нервную систему пациента восстановит нормальную функциональную анатомию человеческого тела. Здесь мы представляем стратегии для прямого соединения нерва с наноструктурированным углеродным материалом. Исследования регенерации нервов предлагают целый ряд полезных возможностей. для изучения результата интеграции нервной системы и наноструктурированные углеродные материалы. В сочетании с полилактоном (ПКЛ) УНТ использовались для улучшения лечения седалищного нерва. восстановление нервов демонстрирует хорошие свойства для восстановления нервов (рис. 3).[34] Аналогичные результаты были получены Yu et al. показывая, что, не вызывая отторжения организма или тяжелого хронического воспаления, канал коллагена/PCL, усиленный MWNT, может эффективно способствовать регенерации нерва при дефекте седалищного нерва у крыс. а также предотвращение мышечной атрофии.[35] Гупта и др. подготовил каркас из выровненных MWCNT/хитозан, заявив, что его можно считать надежным вариантом для восстановления периферических нервов или в спинном мозге. УНТ пуповины.[36] В исследовании сообщается, что каркас позволяет использовать НТ-22. нейриты гиппокампа отрастают в правильном порядке. Выровнено

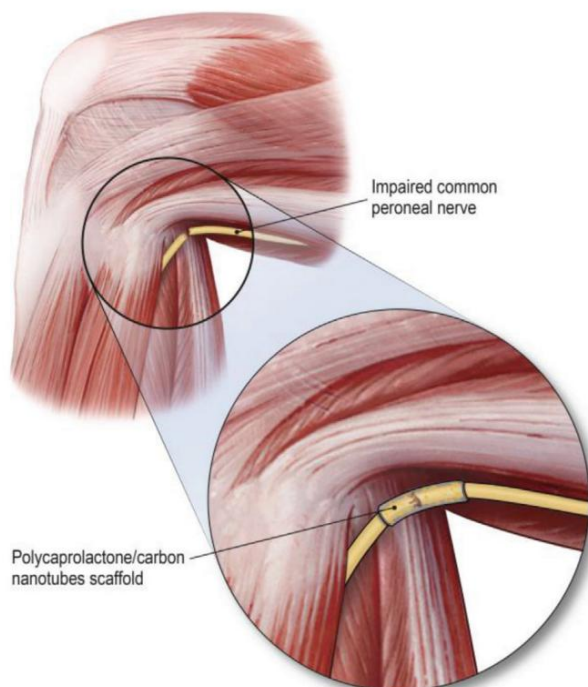


Рисунок 3. Представление человеком того, как каркас PCL/CNT, предложенный Assaf et al. может восстановить общее повреждение малоберцового нерва.

каркасы также были исследованы Шрестой и др., обнаружившими улучшение экспрессии нейронов *in vitro* с успешным восстановлением аксонов. Они разработали метод электропрядения волокнистый каркас, ассимилирующий ПУ и фиброин шелка в сочетании с функционализированными многостепенными УНТ (фМУНТ). *in vitro* тесты показали, что выровненные каркасы (PU/Silk-fMWCNT) значительно индуцируют рост и пролиферацию шванновских клеток.

(542) и дифференцировка со спонтанным ростом нейритов. клеток феохромоцитомы крысы (PC12), направленных вдоль оси выровненные волокна (рис. 4).

Проводящий каркас, изготовленный из PU/Silk-fMWCNT, значительно индуцирует нервную экспрессию *in vitro* с успешным восстановлением аксонального роста, что было подтверждено анализом qRT-PCR.

и иммуноцитохимия [37] Другое исследование сравнивает два разных типа каркасов и показывает, что сочетание ОСУНТ/шелка

каркасы с фибронектином улучшают биосовместимость, регенерацию нервов и нервную проводимость по сравнению с одним только каркасом SWC-NT/шелковый.

[38] Использование ОУНТ/шелка/фибронектина

нервного проводник у крыс с поражением седалищного нерва, нерв наблюдалась скорость проводимости 25 м / с . Это значение меньше чем у здорового животного (39,4±3мс⁻¹), но явно лучше, чем проводимость по поврежденному нерву без нервного проводника (5 м / с).[38] Фаббро и др. подтвердил эти результаты, обнаружив хорошие свойства в регенерации нервной ткани *in vitro* в органотипических срезах спинного мозга, воспроизводящих многослойную структуру ткани с УНТ.[39]

В исследовании 2020 года[40] авторы интегрировали графен с

Скелетная мышечная ткань, спроектированная на 3D-принтере с использованием мягкого материала, напечатанного на 3D-принтере.

полиэтиленгликольдиакрилат (ПЭГДА) в качестве конструкционного материала. Использование PEGDA позволяет проводить электрический стимул от графена к мышце с различным напряжением и силой.

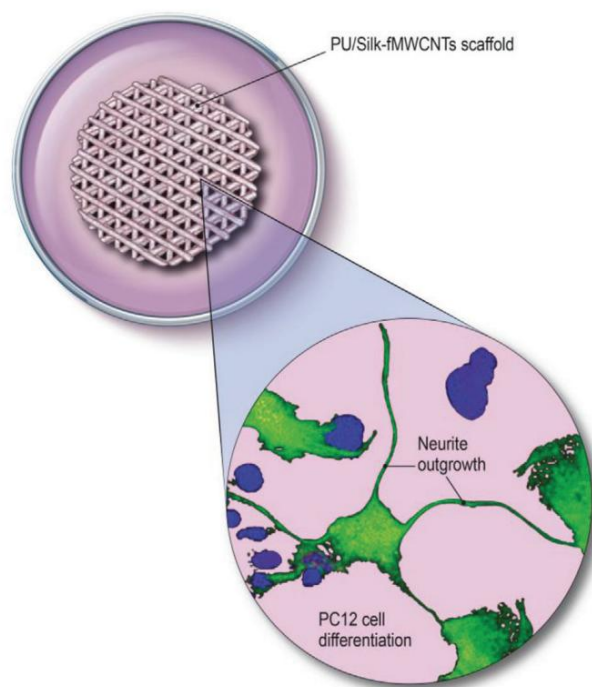


Рисунок 4. Схематическое изображение каркаса PU/Silk-fMWCNTs in vitro. индуцирование роста нейритов в клетках феохромоцитомы крысы PC12.[37]

частоты.[40] Графеновые электроды, по-видимому, являются надежным субстратом для бесшовной интеграции нейронов, влияя на активность нейронов на уровне отдельных клеток; это обеспечивает электрическую связь с естественной нервной системой, оказывая влияние даже на глутаматергическую и ГАМКергическую синаптогенеза, а также на кратковременном синаптическом пластичность.[41–43] Таким образом, графен обеспечивает полезные свойства для использования в нервно-мышечном искусственном интерфейсе. В частности, его электрическое проводимость может распознавать и проводить разницу потенциалов нейронального аксона.[41–44] Это могло бы обеспечить электрическую связь между естественным нервом и DEA с помощью электродов из УНТ. На сегодняшний день золотым стандартом реконструкции повреждений периферических нервов является аутоотрансплантат сенсорного нерва – метод, при котором нервная щель закрывается посредством микрохирургической трансплантации донора нерв (обычно донорским нервом является подкожный нерв, медиальный кожный предплечевой нерв или икроножный нерв).[45–47] Нормальная функция может быть восстановлена при расстоянии менее 2 см у пациента. моложе 25 лет и в реконструкциях не производилось дальнейшего чем через 2–3 месяца после травмы, из-за сложности продвижения правильное возобновление роста аксонов с помощью методов трансплантации. Потому что из них наноструктурированные углероды также были изучены на предмет повторного роста нервов. Это полезно, потому что хирургические методы, такие как нейрорафию можно использовать для лечения нервных промежутков размером менее 5 мм [36] а наноструктурированный углерод в настоящее время исследуется для обработки больших зазоров. По своим электрическим и механическим свойствам они могут быть полезны для плавной интеграции между искусственной мышцей и поврежденным нервом при травме мышцы и нерва. травмы. Устройство-нервная система выигрывает за счет нервов. регенерация, если активная часть поврежденного нерва находится слишком далеко от устройства для обеспечения бесперебойной связи. Эффективность этих потенциальных решений может быть поставлена под угрозу из-за FBR после имплантации. Патофизиология FBR и ее

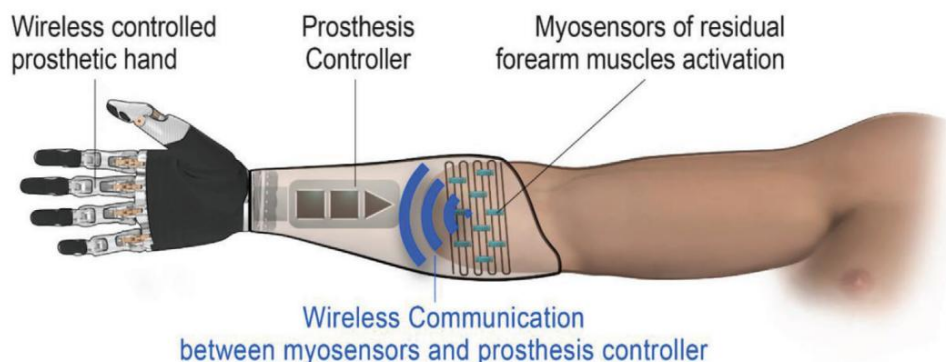


Рисунок 5. Схематическое изображение внешнего протеза с беспроводным управлением.

последствия отказа устройства представлены в разделе

бумага: 2.3. Стратегии предотвращения FBR.

Беспроводное управление. На сегодняшний день беспроводная связь

наиболее широко используется для управления внешним протезом (рис. 5). Ан отличной демонстрацией является исследование Weir et al. который разработал внешний протез для людей с трансплечевой ампутацией.[48] Они использованные биосовместимые внутримышечные имплантируемые датчики (IMES) распознать сокращение ампутированных остаточных мышц.

Активированный датчик связывается посредством телеметрического беспроводного

управления с контроллером протеза, обеспечивая сокращение

часть протеза, соответствующая активированной мышце.

Телеметрическая связь датчика с контроллером

возможно через чрескожную магнитную связь, которая устраняет проблемы чрескожных электродов, в основном

связан с инфекциями; та же магнитная связь заряжает по беспроводной сети датчик. Наличие схемы усилителя позволило усилить сигнал датчика электромиографии (ЭМГ) для обеспечения более сильного сокращения мышц протеза; во избежание повреждения тканей из-за повышенного напряжения включен протектор ткани

установлен датчик ЭМГ. Авторы протестировали устройство путем хирургической имплантации IMES в переднюю большеберцовую мышцу и

в латеральной икроножной мышце кошек, сообщающихся с

внешняя инструментальная куртка, закрывающая нижнюю конечность. После четырех месяцев они все еще сообщали о полной работоспособности протеза. Другое исследование [49] показывает, как внутримышечные электроды, вставленные в отдельные мышцы, могут уменьшить проблемы, связанные с распознаванием и усилением сигнала остаточного мышечного сокращения, возникающего при использовании внешних электродов. В этом случае электроды были запитаны.

от внешнего источника по беспроводной сети. Разработана надежная многоканальная система усиления имплантируемых внутримышечных датчиков.

предложенные в этой статье, в которых интегрированы конкретные приложения Усилители схемы (ASIC) обеспечивают беспроводное усиление сигнал мышечного сокращения у собак позволяет избежать проблемы перекрестных помех внешних электродов для миоэлектрического контроля протезирования.[50]

Важные прорывы в развитии протезирования были

Компания DEKA Integrated Solution Corp. (DEKA) занимается разработкой более совершенных протезов для ветеранов с ампутированными конечностями.

Рука DEKA использует внешние миоэлектрические датчики в качестве электродов.[51]

сигналы электродов обеспечиваются остаточной мышечной активацией через датчики ЭМГ. Одной из наиболее интересных стратегий, используемых для усиления сигнала мышечного сокращения, является целевая реиннервация мышц. Это хирургический метод, при котором

остаточные нервы ампутированных мышц прикрепляются к остаточным

функциональные мышцы обеспечивают более высокий уровень активации, тем самым увеличивая сигнал ЭМГ для лучшего контроля протеза.

Этот хирургический метод может быть полезен для лечения боль при невроме у пациентов с ампутированными конечностями. Учитывая клиническое применение для нервно-мышечного искусственного протеза и, таким образом, внутреннего имплантации, проблема зарядки аккумулятора протеза является серьезной проблемой.

Один полезный подход может быть предоставлен путем кардиоторакальная хирургия, при которой заряжаются желудочковые вспомогательные устройства без чрескожных кабелей (повышается риск инфекции) достигается за счет чрескожной передачи энергии система.[54–56] Это чрескожная система передачи энергии.

обеспечивающий питание внутреннего литий-ионного аккумулятора устройства; в данном исследовании он гарантирует срабатывание установленного выходного управляющего напряжения 40 В.[54] Та же система нашла применение в искусственном анальном сфинктере.[57] Система ASIC имеет

использовался другими для реализации имплантируемого беспроводного нейронного стимулятора.[33] Эта работа показывает, как имплантируемый нейронный стимулятор может обеспечить сокращение мышц с помощью внешней беспроводной связи. телеметрический контроль: авторы инкапсулировали 16-канальный электрод в нервную манжету, прикрепленную к седалищному нерву крыс, обеспечивая активация мышц посредством стимуляции седалищного нерва. Эффективность в телеметрическая связь и мышечная активация сохранились даже после 5 месяцев имплантации.[58]

2.3. Стратегии предотвращения реакции на инородное тело (FBR)

Искусственный мышечный имплантат будет подвергаться воздействию FBR. Это требует необходимо решить, чтобы сохранить эффективность искусственных мышц. Различные биологические реакции представляют собой реакцию хозяина, следующую за взаимодействие между тканями и имплантированным устройством: повреждение, образование временного матрикса (богатый фибрином полимер с вкраплениями сшитого фибронектина), острое и хроническое воспаление, образование грануляционной ткани и фиброз/фиброзная капсула.

Развитие.[59–61] Формирование временной матрицы на основе крови на поверхности устройства является первой реакцией после имплантации. Начальный

тромб/сгусток крови, окружающий

в аппарате задействованы системы внешней и внутренней коагуляции, фибринолиз, кинингенерация и тромбоциты. Несмотря на то, что биоматериал не васкуляризован, это явление провоцируется воспалительная реакция врожденной иммунной системы после

повреждение соединительной ткани, снабжаемой кровью, имплантированным устройством.[62] Вместе эти процессы, которые в конечном итоге включают адсорбцию и десорбцию белков, приводящие к образованию временного матрикса, известны как эффект Вромана.[63] Из-за

взаимодействие окружающих тканей и имплантированного устройства и последующее формирование временного матрикса, острый и возникает хроническое воспаление.

Острое воспаление опосредуется нейтрофилами и мастоцитами. клетки. Они реабсорбируют фибриноген и деградируют с высвобождением. гистамина, интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13); это опосредует острую реакцию на имплантированный биоматериал, с важной ролью в последующем FBR.[64,65] Хронический С другой стороны, воспаление идентифицируется по наличию мононуклеаров, то есть моноцитов и лимфоцитов, в месте имплантата. Обычно оно кратковременно и ограничивается местом имплантации. Острое и хроническое воспаление обычно длится не более двух недель при использовании биосовместимых материалов. используется. Если оно длится дольше трех недель, это обычно указывает на инфекцию.[62] На фазу разрешения острого и хронического воспаления указывает наличие грануляционной ткани. состоит из макрофагов, фибробластов и неоваскуляризации в новая заживляющая ткань. Грануляционная ткань является предшественником фиброзная капсула, образующаяся на поверхности устройства. Одно-двухклеточный слой клеток FBR, состоящий из моноцитов, макрофаги и гигантские клетки инородного тела отделяют грануляционную ткань от имплантата или биоматериала.[62] Активация макрофагов включает в себя производство большого количества биологически активные агенты, такие как цитокины, интерлейкины, хемокины. А Привилегированное микроокружение между клеточным слоем и поверхностью имплантируемых материалов создается за счет адгезии макрофаги и гигантские клетки инородных тел. По описанию Хенсона с определением фрустрированного фагоцитоза, у тех, кто придерживается клетки выделяют свободные радикалы кислорода, деградирующие ферменты и кислоту. (медиаторы деградации) в микроокружении между клетками слой и поверхность устройства.[66,67] Даже в этом привилегированном В микросреде материалы чувствительны к высоким концентрациям этих разлагающих агентов, что приводит к повышению pH фаголизосом всего 4.[68] Влияние этих медиаторов деградация материала зависит от состава и поверхности химия.[62] Одна из проблем в этом каскаде событий заключается в том, что Прикрепленные клетки истощаются и неспособны к дальнейшей выработке бактерицидных молекул из-за респираторного взрыва, возникающего после адгезии макрофагов и гигантских клеток инородного тела. Более того, макрофаги могут быть неспособны атаковать чужеродные организмы которые могут быть прикреплены к биоматериалу в качестве поверхности имплантата может вызвать апоптоз адгезивных клеток.[62,69] В сердечно-сосудистых устройствах Адгестантный воспалительный клеточный апоптоз был описан как ведущий механизм персистенции инфекции: в этом случае это напряжение сдвига, создаваемое поверхностью сердечно-сосудистых устройств индуцировать апоптоз.[70] Анализ влияния FBR на функциональность устройства, молекулярную адгезию макрофагов и Гигантские клетки FBR приводят к отказу клинического устройства. Исследования по ПУ показали, что в основе FBR и последующего устройства недостаточности, возникает хроническое воспаление с выработкой реактивной свободные радикалы кислорода как основные медиаторы повреждения устройства и неудача; использование кортикостероидов в моделях in vivo было связано с повышением биостабильности устройства.[71] Другие исследования показывают, что антиоксиданты в ПУ могут действовать как ингибирующие агенты процесса окисления, который происходит при реакции на инородное тело.[72–75]

Многие стратегии были изучены, чтобы избежать или, по крайней мере, уменьшить FBR и последующий клинический отказ имплантированных медицинских устройств. В 2019 году Фахр и др. разработали рецептуру, обеспечивающую долгосрочное противовоспалительное действие с контролируемым высвобождением. Высокая плотность препарата составов и очень медленное растворение поверхности, гарантированное компактная решетчатая структура подавляла FBR как у грызунов, так и у нечеловекообразных приматов в течение не менее 1,3 лет и 6 месяцев соответственно. В частности, использовали ингибитор рецептора колониестимулирующего фактора 1 GW2580. Они использовали его в различных медицинских целях. устройства: устройства для стимуляции мышц, системы микрокапсуляции островков человека и непрерывное определение глюкозы на основе электродов. мониторы. Они обнаружили, что этот подход подавляет фиброз вокруг устройства и пришел к выводу, что местное, долгосрочное контролируемое высвобождение с описанными кристаллическими составами обеспечивают подходящее решение ограничений FBR, улучшая и временно продлевая функциональность имплантированных устройств.[76] Датчики концентрации глюкозы в крови являются отличным примером имплантируемых устройств длительного действия. В предыдущей работе маситиниб (ингибитор тирозинкиназы, нацеленной на тучные клетки) использовался для уменьшения активации тучных клеток. предотвратить фиброз таких устройств и сохранить эффективность;[77] маситиниб высвобождался из разлагаемых полимерных микросфер, доставленных с поверхностей имплантированных система непрерывного мониторинга глюкозы (CGM). Оценка активности устройств в популяции крыс в течение 21 дня. указали на улучшение показателей при приеме маситиниба. группу, получавшую лечение, по сравнению с группой, не получавшей лечения, что позволяет предположить, что на активность местных тканевых тучных клеток и фибробластов влияют фармакокинетика и динамика препарата. Подобные результаты были достигнуты во время острой фазы воспаления за счет высвобождения маситиниба от сенсорного имплантата к резидентной матце целевой ткани клетки, рассматриваемые как ведущие медиаторы FBR. Для покрытия имплантата использована композитная полимерная гидрофильная матрица. Датчики CGM. Полимер быстро растворяется, высвобождая медленно разлагающиеся полимерные микрочастицы, содержащие маситиниб. По сравнению с контрольными участками имплантатов полученный FBR in vivo в 14, 21, и 28 дней демонстрирует статистически значимое снижение количества капсул. толщина и плотность клеток воспаления, если маситиниб высвобождает использовались композиты.[78] Чунг и др. в обзоре[79] покажите, как разные биоматериалы обладают разным иммуномодулирующим действием на конкретных клетках; например, гель внеклеточного матрикса (ECM) покрытие снижает активацию макрофагов.[80] или хитозана (полезный для изготовления каркасов из выровненных УНТ для регенерации нервов)[36] продлевает рекрутирование нейтрофилов через путь IL-8.[81] Этот исследование даже рассматривает потенциальное влияние кишечного микробиома на FBR в отдаленном месте, предполагая взаимодействие между кишечным микробиомом и окружающей микросредой. инородное тело.

Последние достижения в области материалов и доставки лекарств теперь предлагают решения для снижения FBR.[82]

Размер и форма материала важны для модуляции. иммунный ответ, как подчеркивают Мариани и др. [83] Обычно острые края без острых углов более биосовместимы. и уменьшают воспаление: треугольные формы производят большую ферментативную активность, а круглые формы имеют самую низкую ферментативную активность. активности.[84,85] Учитывая форму и размер, имплантированные сферы в грызунов и приматов, кроме человека, показывают, что более крупные сферы показывают снижение FBR и фиброза по сравнению со сферами с меньшими диаметрами.[86] Учитывая поверхность, в этом исследовании делается вывод, что толщина капсулы FBR зависит от

материала и что повышенная пористость поверхности связана с уменьшенной толщиной капсулы.[87] Мэдден и др. обнаружил интересную корреляцию между пористостью и переключением макрофагов к противовоспалительному типу M2 (вместо провоспалительного M1 тип) в инженерии сердечной ткани: через 4 недели каркасы pHEMA-со-MAA с диаметром пор 30 мкм и определенным размером пор поляризуют макрофаги до фенотипа M2, тем самым снижая реакцию толщину капсулы и улучшение неоваскуляризации.[88] однако, не сообщается, зависит ли этот эффект только от плотности пор на данной поверхности или также от размера пор. Увеличение Соотношение M2/M1 важно при ремоделировании тканей и других исследованиях. найдена корреляция между поверхностной пористостью материала, M2 переключение и уменьшение толщины капсулы. [89–91] Предыдущая работа было проведено на силиконовых эластомерах и имеет отношение к клиническое применение мышечных протезов.[91] Другие исследования анализируют, как наномасштабные изменения на поверхности биоматериала могут влиять на иммунную систему.[92,93] M. Nulander et al. Обнаружил, что Связанные с поверхностью гидрофильные наночастицы золота на поверхности биоматериал, по-видимому, снижает активацию иммунного компонента путем подавления активности IgG активировать компонент; этот эффект уменьшается с увеличением гидрофобности.

Другой стратегией, используемой для минимизации FBR, является иммунная изоляция. имплантата, «спрятан» его в ECM. В предыдущей работе полипропиленовая сетка, покрытая ECM, имела пониженный FBR, M1 макрофаги и гигантские клетки FB с коэффициентом увеличения M2/M1 в макрофагах.[80] также это исследование предполагает снижение инородного Эффект реакции организма достигается, когда имплантированные биоматериалы с покрытием ECM.[95] Сандор и др. тканевые экспандеры с покрытием децеллюляризованный ECM; после имплантации в подкожное пространство в течение девяти месяцев у приматов, кроме человека, было выявлено минимальное образование капсул.

Стратегия, основанная на доставке лекарств, была предложена в различных исследования, как уже описано выше. [76–78] В другой работе было показано, что терапия на основе кортикостероидов ингибирует образование TGF-бета, тем самым предотвращая фиброз и неоангиогенез. [97] В частности, дексаметазон использовался в устройствах для высвобождения лекарств. предназначен для выпуска в течение длительных периодов времени (3 месяца), уменьшение фиброза устройства. [98,99] Уменьшение FBR за счет вазоконстрикторного эффекта адреналина с последующим снижением неоангиогенеза, концентрации миофибробластов и толщины капсулы. был исследован Dolan et al. с динамическим срабатыванием доставка лекарств на модели грызунов. Эта система включает в себя имплантированная система доставки лекарств, которая циклически активирует высвобождение адреналина с уменьшением толщины капсулы вокруг имплантата по сравнению с контрольной группой, имеющей неактивированный имплантирована система доставки лекарств.[100] Применение Пирфенидона препарата, используемого при идиопатическом легочном фиброзе, приводило к 50% уменьшение количества коллагена вокруг имплантата в исследовании субмаммарного имплантируемого протеза.[101] Другая стратегия использовала малую интерферирующую РНК (миРНК) для воздействия на основной компонент фиброза. капсула (COL1), демонстрирующая снижение образования капсул через 2 и 4 недели у грызунов и для воздействия на mTOR (фосфорилирующий фермент, кодируемый геном MTOR), но они in vitro не были поддерживается in vivo.[102,103]

Еще один новый подход к снижению FBR заключается в нанесении покрытия. имплантированные биоматериалы с цвиттер-ионными материалами для получения очень низкий уровень загрязнения. Эти исследования демонстрируют снижение показателей FBR. у мышей, используя, в частности, карбоксибетаиновый хемотип.[104–106] Еще один препарат с хорошими результатами in vivo по снижению фиброзности.

Таблица 2. Сравнение свойств акрила и силиконового каучука.

	АКРИЛОВЫЙ (виды VNB)	РЕЗИНКА
Расходы	Ниже	Выше
Нелинейности вязкоупругости	Выше	Ниже
Напряжение срабатывания	Выше	Ниже
Смягчение стресса с возрастом	Выше	Ниже
Диэлектрическая проницаемость	Выше	Ниже

Сис и формирование капсул осуществляли путем нанесения покрытия на датчики CGM. с дофаминовой конъюгацией.[107] Он показал существенно более высокий уровни точности без необходимости повторной калибровки при сравнении на датчики без покрытия в течение трех дней; обычно датчики CGM сохраняют точность всего шесть дней из-за отрицательного результата. влияние FBR на их функцию.[108]

3. Объединение современных технологий для клинической практики. Приложение

Для воспроизведения человеческой мышцы с помощью искусственного нервно-мышечного протеза для клинического применения был разработан DEA с совместимые электроды из УНТ обеспечивают быстрое время отклика, длительный срок службы. срок службы, хорошая надежность, высокая энергоэффективность и большие штаммы.[2–5,14,26,27] Эта технология включает слой расширяемого биоматериала, покрытый электродами противоположной полярности на две противоположные стороны слоя (рис. 1 и 2). Когда напряжение электроды притягиваются друг к другу, вызывая сжатие слоя в тангенциальной плоскости электрического притяжение и расширение в перпендикулярной плоскости (рис. 1 и 2). Ключевое обсуждение на этом этапе касается используемого материала. в качестве расширяемого слоя. Два основных используемых материала — акрил. и силикон и их свойства сведены в табл. 2. [4,7–14]

Несмотря на минимальные вязкоупругие нелинейности, [7,8] силикон достигает более низкой деформации срабатывания из-за его более низкой диэлектрической проницаемости. диэлектрическая проницаемость.[5] Для уравнения давления Максвелла: $p = E \epsilon_0 \epsilon_r$, ϵ_r – диэлектрическая проницаемость биоматериала и нижняя то есть, чем выше требуемое электрическое поле E , чтобы достичь такое же давление. Таким образом, силикону необходимо более сильное электрическое поле, чтобы достичь такое же напряжение срабатывания, как и у акриловых материалов, поскольку он имеет более низкую диэлектрическую проницаемость. Обычно напряжение срабатывания силикона составляет ниже 15% по сравнению с 5–30% для человеческих мышц.

Эти данные позволяют предположить, что акрил и силикон подходят для воспроизводя человеческие мышцы и рассматривая сравнение все их свойства, ни один из них не кажется явно лучше, чем другой, даже если кажется, что силикон обладает более надежными механическими свойствами в течение более длительных периодов срабатывания.

Как показано в Таблице 2, выпускаемые в настоящее время DEA демонстрируют напрягаются меньше, чем мышцы человека, к тому же для их срабатывания требуются высокие напряжения (табл. 2). Эти выступления делают Производимые в настоящее время DEA не способны воспроизвести эффективность работы мышц человека. Для улучшения механических свойств при срабатывании и снизить электрическое напряжение, необходимое для срабатывания DEA было исследовано использование сложных друг на друга нескольких слоев с вкраплениями электродов (рис. 2). [14–16] Электромеханическое сжатие различных одиночных слоев создает сжатие на длина окончательного DEA, имитирующая сокращение

человеческая мышца. Это можно объяснить законом емкости в котором каждый отдельный слой можно рассматривать как один конденсатор:

$$C = \frac{A}{d} \quad (2)$$

где C — емкость, то есть свойство накапливать электрический заряд на противоположных гранях слоя. В диэлектрическом эластомере это вызывает сжатие слоя за счет притяжения противоположно заряженных электродов. A – площадь слоя, d – расстояние между электродами (толщина слоя) ϵ — диэлектрическая проницаемость слоя. Ясно, что чем меньше расстояние между электродами, тем легче слой для сжатия; так воспроизвожу этот принцип с 3 мм сложенные друг на друга слои, составляющие DEA, вместо одного однослойный, обеспечивает механические характеристики, аналогичные человеческим мышца.[14] Высокие напряжения, необходимые для действующего DEA, могут привести к вредным последствиям для мягких тканей и пациента. Ан важное потенциальное решение для решения этой важной проблемы является изоляция токопроводящих материалов протеза. А. Недавнее исследование 2018 года предполагает, что интерфейсы изготовлены из полиэтилена и металла. оксидные нанокompозиты для высоковольтных изоляционных материалов с многообещающие результаты. Это может быть полезно даже для нервно-мышечного протеза из-за биосовместимости полиэтилена и оксид металла.[109] Жидкий силиконовый каучук, наполненный частицами SiC, также используется для изоляции кабелей высокого напряжения. можно считать надежным решением для использования в нервно-мышечном протезировании.[110] Эти решения, помимо того, что они полезны для клинической безопасности устройства, могут позволить достичь более высоких напряжений, если необходимо для правильного срабатывания.

Потеря мышц или ее дисфункция требуют восстановления. нервно-мышечного интерфейса, который необходимо решить. Литературные отчеты о высокой проводимости электродов на основе УНТ и о том, что они могут быть использованы в качестве надежной технологии для функционирования искусственных мышц, поскольку искусственный нервно-мышечный интерфейс является многообещающим.[14,24,26,27] Эти электроды остаются проводящими даже при высокой нагрузке, и это актуально, если учесть, что предварительное растяжение акриловых или силиконовых слоев улучшает механические свойства ДЭА [25,26] Это еще не ясно, имеют ли одностенные УНТ лучшие характеристики, чем многостенные УНТ, но одностенные УНТ использовались в более исследования по сравнению с многостенными [14,26,27,31,32] с авторами, положительно оценивающими их применение в искусственных мышцах. Два потенциально полезные технические аспекты, связанные с производством DEA с использованием УНТ, по-видимому, представляют собой легирование ОСУНТ азотной кислотой и использование SRAM вместо HYAM. [27,32] Первый подход значительно снижает поверхностное сопротивление (R_s) композита из силиконового каучука, когда он должен сжиматься, и это важно для улучшения сократительная способность DEA; другая техника, использующая SRAM обеспечивает большую прочность на разрыв по сравнению с использованием HYAM. и это может быть уместно учитывать во время производства ДЭА; в частности SRAM, изготовленные из ПЭО-SO3/УНТ, достигли 40 раз превышает сократительную силу человеческой мышцы.

Итак, соединение нескольких эластомеров для создания DEA [14–16,20] а также предварительное растяжение каждого слоя, [26] легирование силикона нанокремнезем[24] или использование УНТ в качестве податливых электродов[14,24,26,27] может улучшить механические свойства DEA, поэтому для срабатывания потребуется более низкое напряжение. Это имеет большое значение, поскольку электромеханическая совместимость и интеграция между электрической системой и DEA, вероятно, являются основным фактором.

Проблема, с которой придется столкнуться при применении in vivo. Приводы из силикона, несмотря на то, что они обладают наиболее подходящими механическими свойствами для воспроизведения человеческих мышц, [10–13] страдают от низкой диэлектрической проницаемости из-за внутренних свойств силикона, поэтому требуется высокое напряжение для их срабатывания.[5] Рабочее напряжение возбуждения, необходимое для диэлектрических эластомеров толщиной 10–100 мкм диапазон от 500 В до 10 кВ.[9,111] что ограничивает применение DEA. Понятно, что возбуждающее напряжение, генерируемое в искусственных Электрическая система мышцы за счет разности потенциалов нерва должно быть больше порогового значения управляющего напряжения, необходимого для функциональное срабатывание. Это исследование предоставляет четкие данные о том, что силикон эластомеры толщиной 3 мкм могут срабатывать при значениях напряжения ниже 300 В,[20] однако такие стратегии, как укладка эластомеров, предварительное растяжение слоев, легирование силикона и использование электродов из УНТ, могут позволить снизить напряжение возбуждения. На С другой стороны, помимо работы над свойствами эластомера, усиление напряжения может быть полезно для обеспечения достаточного напряжения возбуждения. В клинических условиях с точки зрения полностью заменяет человеческую мышцу, сохраняя возможность сокращаться искусственная мышца при активации коры головного мозга, движущее напряжение в первую очередь обеспечивается естественным периферическим нервом. Два потенциальных способа связать естественный нерв с DEA Были предложены электроды из УНТ: бесшовная интеграция или беспроводная связь. Бесшовная биологическая и электрическая интеграция графена с периферическими нервами технически сложна. Возможно, [30,31,37–39] разность нервных потенциалов (в диапазоне от -40 до -90 мВ) недостаточна для приведения в действие диэлектрического эластомера. Системы усиления, используемые во внешних протезах, могут предоставить надежное решение. Как показано, они работают через внутренние миоэлектрические датчики для более точного распознавания активации нерва, чем при использовании внешних электродов.[30,31,37–39] Данных нет. в использовании электромиографии (ЭМГ) вместо ЭМГ при внешнем контроле протеза; для полной замены мышцы, англ. может быть более полезным, если естественную мышцу необходимо удалить хирургическим путем, что делает невозможным получение сигнала ЭМГ; в этом случае, Следует использовать датчики ENG.[112,113] Как описано ранее, использование беспроводной системы усиления для связи с внешний протез (остаточный сигнал активации мышц – датчик – беспроводная связь с усилителем – усиление сигнала – внешний контроллер протеза) может достигать напряжения, достаточного для приводят в действие внешний миоэлектрический протез.[48–51] Тот же подход должен быть применим и к имплантатам искусственных мышц. Это сместит проблему с механоэлектрической совместимости и интеграция в проблему биосовместимости. Последнее, как принято в следующем разделе «Стратегии предотвращения FBR». Таким образом, если эта система применяется к внутреннему протезу, она должна быть в состоянии произвести внутреннее искусственное сокращение мышц под корой головного мозга стимул.

Использование DEA в качестве имплантируемой искусственной мышцы требует источник энергии. Схема соединения аккумулятора и электроды должны быть параллельны, как показано.[14] Для зарядки имплантируемый аккумулятор, внешнее зарядное устройство может обеспечить беспроводную связь. зарядка, как предлагалось в предыдущих исследованиях, через магнитный поле , создающее напряжение в электромагнитной батарее.[48–50] Активация нерва распознается внутренним датчиком ENG, беспроводная связь активирует контроллер. Контроллер затем сохраняет цепь батареи замкнутой в течение всего времени активации нерва. Когда пациенту больше не нужно активировать эту конкретную мышцу, датчики ENG перестают активировать

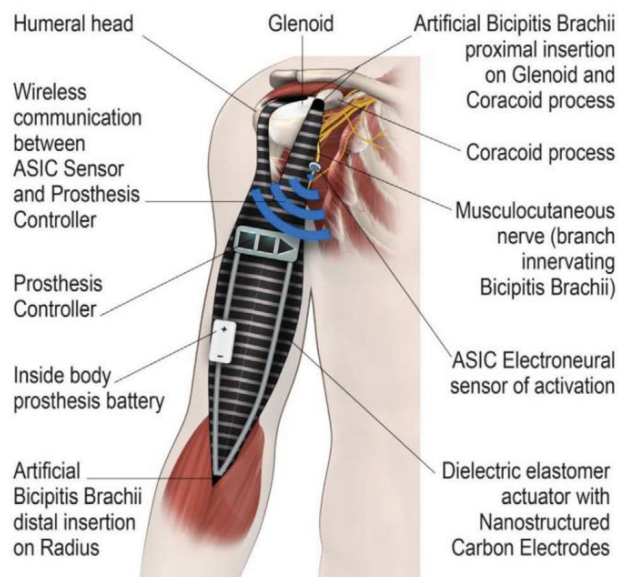


Рисунок 6. Схематическое изображение нервно-мышечного протеза с беспроводным управлением посредством активации периферической нервной системы.

контроллер; и цепь в аккумуляторе снова размыкается, отдыхая сокращение DEA (рис. 6).

За исключением использования в качестве электродов для искусственных мышц или как электрическая составляющая на противоположных гранях слоя в DEA, работающий как конденсатор, УНТ были предложены в качестве биоматериалов для восстановления нервной ткани. Это ключевой момент для В этом обзоре: свойства УНТ по восстановлению нейронов могут позволить в будущем обеспечить связь между поврежденными тканями человека и искусственными нервно-мышечными протезами. Нарушение нервного канала направляющие на основе каркасов УНТ в сочетании с ПКЛ[30,31] ПУ[37] шелк[37,38] и фиброин/фибронектин[37,38] способствуют возобновлению роста нервов и улучшить нервную проводимость.[30,31,37–39] Чтобы избежать случайного повторного роста нейритов, можно добиться направленного возобновления роста, используя выровненные Каркасы из МУНТ[36,37] Все эти результаты показывают, как УНТ, другие чем хорошие свойства сжатия и расширения DEA, могут быть полезны для регенерации периферических поврежденных нейронов. салфетка.

УНТ можно даже использовать в будущем, чтобы полностью обойти периферическую нервную систему. На самом деле они демонстрируют подходящие свойства для регистрации нейронной активности коры головного мозга. нейронов[114–118] Через систему распознавания образов головного мозга активация коры головного мозга, это может быть полезно для беспроводной связи с другими устройствами активации периферических мышц, обеспечивая тем самым активацию мышцы в обход активации периферического нерва или беспроводную активацию остаточного периферического нерва, как показано Ортега и др.[33] Этот подход может быть полезен при лечении спинного мозга. травмы, периферические невропатии и для контроля протезирования. конечностей у пациентов с ампутированными конечностями (рис. 7), у которых клинической проблемой являются не сами мышцы, а нарушение коммуникации. для получения сигнала к заключению контракта. Новые тенденции беспроводной связи имплантируемые нейронные интерфейсы для нейромодуляции и/или нейрорепротезирования также представлены в статье Вона и др. 2020 года: электроды со свободным аккумулятором, работающие для передачи данных или стимуляции нервной системы, функционирующие через беспроводную связь или Bluetooth-

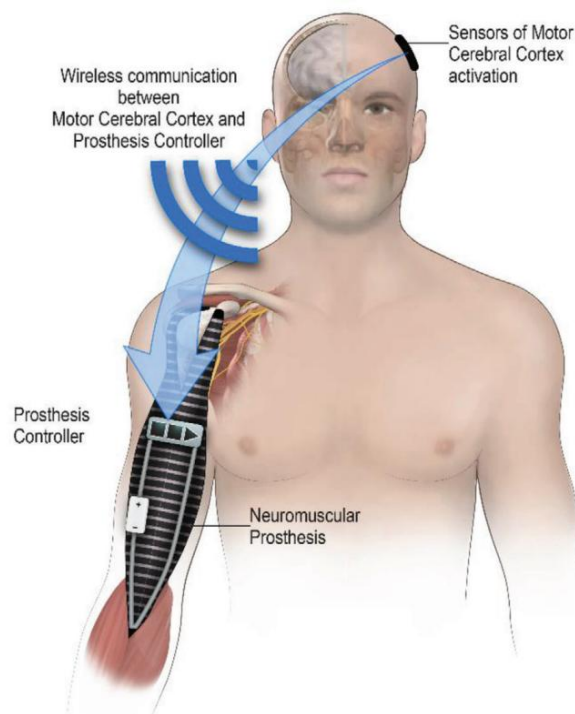


Рисунок 7. Схематическое изображение нервно-мышечного протеза с беспроводным управлением посредством прямой активации центральной нервной системы.

Зуб потенциально может стать подходящим нейронным интерфейсом для периферического контроля протезирования.[119]

Новаторское исследование 2019 года показывает, как эпидуральная запись активности коры головного мозга с использованием искусственного интеллекта а беспроводная связь с периферическими приводами экзоскелета может стать надежным интерфейсом «мозг-машина»; в исследовании, а парализованный человек способен двигаться, управляя всем внешним телом экзоскелет с корой головного мозга.[120]

С целью разработки искусственного нервно-мышечного протеза для клинического применения человека FBR к имплантированному устройству/структура — это проблема, с которой необходимо столкнуться. Есть три основные стратегии снижения FBR в имплантированных биоматериалах и их следует рассматривать для производства устройств, генерирующих меньше FBR и в конечном итоге объединены для производства биосовместимого нервно-мышечный протез:

- 1) Различные размеры и формы создают разные FBR, и конструкция протеза должна соответствовать следующим принципам: обычно края без острых углов более биосовместимы и уменьшают воспалительная реакция, возможно, из-за повреждения тканей вызвано трением об острый край.[84,85] Если биоматериал имеет сферическую форму, больший диаметр уменьшает FBR.[86] Пористость материала влияет на толщину капсулы: увеличивая пористость биоматериала снижает FBR.[87–91] Это должно следует учитывать в процессе производства диэлектрических эластомеров. В этом исследовании [91] результаты были получены для силиконовых эластомеров, так что их можно считать подходящими результатами для разработки DEA, которые производят меньше FBR в нервно-мышечных протезах. Добавление частиц золота на поверхность эластомера, как предложено в этом исследовании, [94] может быть еще одним решением для снижения

FBR для клинически полезных DEA, но неясно, являются ли частицы золота может влиять на электрическую активность ДЭА.

- 2) Имплантированные устройства можно спрятать разными способами, чтобы минимизировать FBR: покрытие устройства ECM показывает минимальный фиброз капсулы в трех отдельных исследованиях, и это не должен мешать срабатыванию при применении к диэлектрику эластомеры[80,95,96] это можно считать хорошим решением для клинического использования ДЭА, так как покрытие из ECM должно не ухудшать характеристики эластомера, сохраняя способность сжиматься и расширяться. Сандор и др. изучал производительность в течение девятимесячного периода. Другие исследования должны проанализировать более длительный период имплантации с покрытием ECM; так или иначе, в этом исследовании минимальное образование капсул было обнаружено через девять месяцев. Учитывая, что капсула обычно образует в первые недели после имплантации и что ECM матрица должна оставаться покрытием устройства без повторной абсорбции, результаты, полученные за девять месяцев наблюдения

период исследования Сандора и др. может быть разумно продлен

на более длительный период. ECM не должен реабсорбироваться как естественный внешний по отношению к тканям компонент микроокружения; в качестве альтернативы ECM были изучены цвиттер-ионные биоматериалы.

для покрытия устройств, чтобы их свойства показывать очень низкий уровень загрязнения ставки.[82] Карбоксибетаиновый хемотип кажется подходящим цвиттерионным материалом в трех отдельных исследованиях [104–106], а другие результаты in vivo показали снижение фиброза и образования капсул.

после покрытия сенсоров CGM конъюгацией дофамина.

Эти исследования дают результаты, что цвиттер-ионные биоматериалы может быть подходящим решением для покрытия имплантируемых устройств и дальнейшие исследования могли бы изучить любое потенциальное мешающее воздействие цвиттер-ионных материалов на приводы.

- 3) Антифибрзные препараты и фармацевтические препараты могут быть выпущены или вводят различными способами для снижения FBR: GW2580 и маситиниб изучались с помощью кристаллических полимеров или микросферы медленно покрывают поверхность биоматериала высвобождая лекарство.[76–78] Эти исследования показывают, как доставка фармацевтических препаратов и биомолекул на поверхность биоматериал позволяет снизить FBR на моделях мышей и приматов; но если подумать о долгосрочном применении in vivo для имплантации нервно-мышечных протезов человеку, то в отдаленные периоды (максимум

1,3 года, 21 день и 28 дней соответственно и максимум 6 месяцы в модели приматов Фары и др.); более того, они считали устройства статичными, а не сокращающимися, как мышечный протез, что делает его фиброз серьезным нарушением.

за его функциональность. Учитывая введение дексаметазона поверхность устройства PLGA (полимолочная-гликолевая кислота) гидрогелевые композиты микросферы/ПВА (поливиниловый спирт), даже исследование Бхардваджа и др. страдает коротким периодом анализа, и снижение FBR ограничивается периодом приема препарата. введение[98] в любом случае за три месяца наблюдения был предотвращен фиброз на поверхности устройств

подтверждение того, что медленное высвобождение лекарственного средства может быть хорошей стратегией для разработки снижения FBR в нервно-мышечных протезах. те же результаты в предотвращении фиброза были достигнуты этим исследованием пирфенидона на мышинных моделях[101] проблема Несмотря на то, что хорошее свойство этой стратегии ингибировать фиброз, препарат не высвобождается медленно в поверхность устройства через микросферы или гидрогель, но применяется системно. Учитывая долгосрочную имплантацию

ция, системное лечение препаратом для предотвращения фиброза могут иметь побочные эффекты из-за самого препарата. Итак, местный житель выпуск лекарств кажется более подходящим вариантом, но в литературе отсутствует сравнение этих двух стратегий. на долгосрочном периоде. Другая стратегия, предложенная в этом исследование дало хорошие результаты в предотвращении фиброза за счет использования миРНК, нацеленную на COL1 (основной компонент фиброза капсула). Это интересный подход, поскольку миРНК должна гипотетически действовать, не вызывая побочных эффектов лекарств, но исследование проводилось в течение максимального периода 4 недели — слишком мало, чтобы понять, можно ли считать это надежным для ингибирования FBR в долгосрочно имплантированном мышечном протезе у человека.[102]

3.1. Клинические сценарии

В этом обзоре были представлены клинические применения в разум, поэтому здесь мы предлагаем различные клинические сценарии и будущее перспективы использования нервно-мышечных протезов заменить функцию естественных мышц и обеспечить терапию при различных нервно-мышечных заболеваниях.

3.1.1. Опухоли костей

Для пациентов с остеосаркомой дистального отдела бедренной кости, прорастающей в промежуточную широкую и прямую мышцу бедра, стандартным лечением является резекционное тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТКА) после иссечения пораженной части бедренной кости. По онкологическим причинам эти двое вторглись мышцы необходимо резецировать; их обычно резецируют безопасно края не менее 2–5 см от пораженной части, с тяжелым нарушением разгибательной функции. Так, в нервно-мышечном протезе сценарий имплантации после имплантации резекционного ТКА, две пораженные мышцы отсоединяются от места прикрепления (на передне-нижняя ость подвздошной кости для прямой мышцы бедра и от бедренной кости диафиз для промежуточной широкой мышцы проксимально и сверху часть надколенника дистально). После отделения и до того, как стать полностью иссечены, обе мышцы необходимо деафферентировать. иннервирующие их ветви бедренных нервов. В этом случае просто прямая мышца бедра должна быть заменена, чтобы обеспечить хорошую разгибательную функцию. Итак, нервно-мышечный протез из силикона с Электроды из УНТ, покрытые матрицей ЭЦМ, прикреплены транс костные швы на передне-нижнюю ость подвздошной кости и верхний край надколенника. Внутренние датчики ENG расположены в близость ранее деафферентированных ветвей бедренного нерва для распознавания и активации сигналов. Искусственная мышечная батарея размещается поверхностно к мышце, под подкожной тканью, чтобы быть как можно ближе к внешнему беспроводному зарядному устройству. После На этом хирургическая замена естественной мышцы нервно-мышечным протезом завершена. С этого момента больной, активизируя часть коры головного мозга, подразумеваемую при расширении колена, приведет к разнице потенциалов в бедренной кости. нервные ветви, распознаваемые внутренними датчиками ЭНГ; датчики активируют контроллер протеза, замыкая цепь аккумуляторно-искусственные мышечные системы, обеспечивающие работу разгибателей нужных.

3.1.2. Травмы

Рассмотрим тупую травму передней части руки пациента с полным поражением мышц-сгибателей руки, в частности двуглавой мышцы плеча и плечевой мышцы. Хирургическая процедура будет следовать тем же принципам, что и в первом случае, с полным иссечением и деафферентацией кожно-мышечной ткани. ветвей поврежденных мышц и имплантации нервно-мышечный протез для восстановления функции сгибателей. В этом случае проксимальное введение ДЭА должно осуществляться на передние и верхние структуры лопатки или на переднюю поверхность плечевой кости и дистального прикрепления на проксимальной части лучевая или локтевая.

3.1.3. Мышечные генетические заболевания

Мышечная дистрофия Дюшенна вызывает мышечную дисфункцию в течение длительного времени. генетическая мутация дистрофина, присутствующего в мышечных волокнах. Один из Наиболее поражаются мышцы-стабилизаторы тазового пояса, в частности ягодичные мышцы, что приводит к невозможности для больных ходить с раннего подросткового возраста. Замена группа ягодичных мышц с нервно-мышечным протезом может быть подходящее решение для сохранения способности ходить этим пациентам. В этом случае проксимальное введение искусственной мышцы должна располагаться на латеральной и задней части гребня подвздошной кости или от подвздошной кости до латерального края крестца и дистального прикрепления к латеральной части большого вертела бедренной кости. и на ягодичной бугристости в задней части бедренной кости.

3.1.4. Саркопения у пожилых пациентов

Прогрессирующая мышечная атрофия с возрастом связана с проблемами инвалидности из-за того, что человеку трудно продолжать двигаться и ходить. Замена искусственными мышцами стабилизаторов тазового пояса и подошвенных сгибателей стоп, поскольку они играют важную роль в работе нижних конечностей. биомеханика, может улучшить проблемы инвалидности, связанные с мышечная атрофия.

3.1.5. Ятрогенное поражение нервов

В ортопедической хирургии одним из основных нервных осложнений является поражение общего малоберцового нерва в его поверхностном расположении под головкой малоберцовой кости. Его двигательная функция заключается в иннервации tibialis anterior, разгибатели пальцев и малоберцовые мышцы, обеспечивающие тыльное сгибание и пронацию стопы. Поражение общего малоберцового нерва приводит к невозможности дорсифлекса и пронация стопы. Графеновый каркас, покрывающий поврежденный нерв может быть подходящей терапией для восстановления функциональности.

3.1.6. Повреждение спинного мозга

Пациенты с травмами спинного мозга потенциально могут иметь двигательная функция восстанавливается за счет беспроводной связи между датчиками внешней активации коры головного мозга и периферическими датчиками, имплантированными в поврежденные мышцы, запускающими

сокращения мышц. Каждая поврежденная мышца должна иметь по крайней мере триггер сокращения датчика, соединенный по беспроводной сети с мозгом датчик внешней активации коры, специфичный для активации этого мышца. В этом случае ведущей проблемой являются нервные связи, поэтому замена мышцы не потребует, если только мышцы атрофируются из-за неиспользования.

3.1.7. Ампутации

Саркома мышц бедра, поражающая сосудистый нерв бедра. пучок. Стандартное ортопедическое лечение в этом случае будет быть ампутация бедра на проксимальном уровне от очага поражения или экзартикуляция бедра. Замена всей ампутированной анатомическая часть с костной структурой, напечатанной на 3D-принтере, и мышечной тканью, функционирующей как нервно-мышечный протез. подходящее решение в будущем. Как и в предыдущем случае, нервно-мышечный протез мог получать беспроводной сигнал активации. через датчики регистрации активности коры головного мозга.

4. Вывод

Поскольку мы стремимся воспроизвести механические характеристики силиконовых мышц человека, DEA с электродами из УНТ предоставляет привлекательную возможность. Электромеханические характеристики впечатляют, и в некоторых исследованиях полученные результаты аналогичны тем, что с человеческими мышцами. Электроды на основе УНТ обеспечивают эффективную интеграцию со слоем диэлектрического эластомера, обеспечивая оптимальную производительность. Дальнейшая оптимизация состава эластомеров и Использование беспроводной системы усиления естественного напряжения активации нервов дает возможность обеспечить напряжение, необходимое для Необходимо уменьшить срабатывание DEA и обеспечить электрическую совместимость. повышенная. Каждый биоматериал, используемый in vivo, будет страдать от FBR. Выбор правильного размера и формы устройства, сокрытие биоматериалов с помощью ЕСМ или цвиттер-ионных материалов и высвобождение антифиброзных агентов — это стратегии, используемые для уменьшения FBR. Учитывая на современном уровне техники искусственный нервно-мышечный протез может быть эффективным решением для замены естественных мышц при онкологических заболеваниях опорно-двигательного аппарата, нервно-мышечных заболеваниях, травмах и повреждениях спинного мозга. Мехатронная совместимость между естественным нервом и DEA по-прежнему остается основным ограничением клинического применения. Несмотря на это, мы считаем что сочетание предложенных механических и электрических решений здесь искусственный нервно-мышечный протез может стать реальностью в хирургическая практика в самом ближайшем будущем.

Благодарности

Авторы выражают благодарность Марии Пиа Кумани (Laboratorio di Disegno Anatomico, Dip. Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Болонья c/o Istituto Ortopedico Rizzoli – Болонья, Италия) за первоначальное создание фигурок в этой статье. Авторы хотели бы отметить Австралийский исследовательский совет (ARC) (CE140100012) и Австралийский национальный завод по производству материалов (ANFF).

Конфликт интересов

Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов.

Ключевые слова

искусственные мышцы, углеродные нанотрубки, актуаторы из диэлектрического эластомера, реакция инородного тела, графен

Поступила: 11 января 2021 г.

Пересмотрено: 6 мая 2021 г.

Опубликовано в Интернете:

- [1] С.М. Мирвакили, И.В. Хантер, *Adv. Mater.* 2018, 30, 1704407.
- [2] Р. Пелрин, *Science* 2000, 287, 836.
- [3] Ю. Цю, Э. Чжан, Р. Платтоттам, Ц. Пей, *Акк. хим. Рез.* 2019, 52, 316.
- [4] Г.Ю. Гу, Дж. Чжу, Л.М. Чжу, С. Чжу, *Биоинспирация, Биомиметика*, 2017 г., 12, 011003.
- [5] Ф.Б. Мэдсен, А.Е. Даугард, С. Хвилстед, А.Л. Сков, *Макромол. Быстрая коммуникация.* 2016, 37, 378.
- [6] С. Бауэр, С. Бауэр-Гогоня, И. Грац, М. Кальтенбруннер, К. Кеплингер, Р. Шведиауэр, *Adv. Mater.* 2014, 26, 149.
- [7] В. Хонг, Дж. Мех. Физ. Твердые тела 2011, 59, 637.
- [8] К. Чианг Фу, С. Цай, С. Джин Адриан Ко, С. Бауэр, З. Суо, *J. Appl. Физ.* 2012, 111, 034102.
- [9] П. Брошу, К. Пей, «Электроактивность в полимерных материалах» (под ред.: Л. Рас-Муссен), Springer, Бостон, Массачусетс, 2012, стр. 9. 1.
- [10] Р.Д. Корнбл, Р. Пелрин, К. Пей, Р. Хейдт, С. Стэнфорд, С. О. Дж. Эккерл, в «Умных структурах и материалах», 2002: Промышленное и коммерческое применение технологий «умных структур», SPIE, Беллингем, Вашингтон, 2002 г.
- [11] Л. Маффли, С. Росссе, М. Гиларди, Ф. Карпи, Х. Ши, *Adv. Функц. Матер.* 2015, 25, 1656.
- [12] Р. Корнбл, А. Вонг-Фой, Р. Пелрин, Х. Пралад, Б. Маккой, *MRS . Онлайн-проц. Либр.* 2010, 803, 1262.
- [13] С. Россет, М. Никлаус, П. Дюбуа, Х. Р. Ши, *J. Microelectromech. Сист.* 2009, 18, 1300.
- [14] М. Дудута, Э. Хаджисмаили, Х. Чжао, Р. Дж. Вуд, Д. Р. Кларк, *Прос. Натл. акад. наук. США* 2019, 116, 2476.
- [15] А. Бехбоди, SCK Lee. Реабилитационный робот IEEE Int Conf. Июнь 2019 г., стр. 499–505.
- [16] Г. Ковач, Л. Дюринг, С. Мишель, Г. Терраси, *Sens. Actuators, A* 2009, 155, 299.
- [17] Р. Сарбан, Р.В. Джонс, Б.Р. Мейс, Э. Рустиги, в Int. Конф. по шумовой и вибрационной инженерии 2010 (ISMA 2010), Левен, Бельгия, сентябрь 2010 г.
- [18] Ф. Карпи, А. Мильоре, Г. Серра, Д. Де Росси, *Smart Mater. Структура.* 2005, 14, 1210.
- [19] Ф. Карпи, К. Саларис, Д. Де Росси, *Smart Mater. Структура.* 2007, 16, C300.
- [20] А. Пулен, С. Россет, Х. Р. Ши, *Appl. Физ. Летт.* 2015, 107, 244104.
- [21] С. Дж. Дюнки, Ю. С. Ко, Ф. А. Ньюш, Д. М. Оприс, *Adv. Функц. Матер.* 2015, 25, 2467.
- [22] С. Россет, Х. Р. Ши, *Appl. Физ. А: Мэтр. наук. Процесс.* 2013, 110, 281.
- [23] Б. Чен, В. Сунь, Дж. Лу, Дж. Ян, Ю. Чен, Дж. Чжоу, З. Суо, *J. Appl. Мех.* 2020, 88, 031016.
- [24] Т.К. Гупта, П.Р. Бударану, С.Р. Чаплиди, ССИБ, МП, СП. Бордас, *курр. Мед. хим.* 2019, 26, 6851.
- [25] Х. Ван, Ц. Чен, С. Чжоу, *Chem. Соц. Ред.* 2018, 47, 4198.
- [26] Б. Ван, А. Факкетти, *Adv. Матер.* 2019, 31, 1901408.
- [27] М.И. Саджид, У. Джамшаид, Т. Джамшаид, Н. Зафар, Х. Фесси, А. Элаиссари, *Int. Дж. Фарм.* 2016, 501, 278.
- [28] З. Ю. С. Нью, З. Лю, Ц. Пей, *Adv. Матер.* 2011, 23, 3989.
- [29] Р. Пелрин, Р. Корнбл, К. Пей, Дж. Джозеф, *Science* 2000, 287, 836.
- [30] Т.А. Ким, Х. Ким, С.С. Ли, М. Парк, *Carbon* 2012, 50, 444.

- [31] Дж. С. Хён, Дж. В. Пак, Р. Х. Боуман, С. Дж. Ким, *Sens. Actuators, B* 2019, 286, 237.
- [32] Дж. Му, М. Дж. Де Андраде, С. Фан, С. Ван, Э. Гао, Н. Ли, С. Х. Ким, Х. Ван, К. Хоу, Ц. Чжан, М. Чжу, Д. Цянь, Х. Лу, Д. Конгахяге, С. Талебиан, Дж. Форуги, Г. Спинкс, Х. Ким, Т. Х. Уэр, Х. Дж. Сим, Д. Ю. Ли, Ю. Джанг, С. Дж. Ким, Р. Х. Боуман, *Science* 2019, 365, 150.
- [33] П. Тройк, С. Бредесон, С. Коган, М. Ромеро-Ортега, С. Су, З. Ху, А. Каннеганти, Р. Гранха-Васкес, Дж. Зайферт, М. Бак, в 2015 г. 7-е место. Межд. Конференция IEEE/EMBS. по нейронной инженерии (NER 2015), Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, Монпелье, Франция, апрель 2015 г.
- [34] К. Ассаф, К.В. Леал, М.С. Дерами, Э.А. де Резенде Дук, Х.Дж. Сераджиоли, АЛР де Оливейра, *Brain Behav.* 2017, 7, e00755.
- [35] В. Ю. С. Цзян, М. Цай, В. Чжао, Д. Йе, Ю. Чжоу, К. Чжу, С. Чжан, С. Лу, З. Чжан, *Нанотехнологии* 2014, 25, 165102.
- [36] П. Гупта, Д. Лахири, *Нейронная регенерация. Рез.* 2016, 11, 1062.
- [37] С. Шреста, Б.К. Шреста, Дж. Ли, ОК Джун, Б.-С. Ким, Ч. Пак, CS Ким, *Мэтр. наук. англ., C* 2019, 102, 511.
- [38] Ф. Моттагиталаб, М. Фарохи, А. Замини, М. Кокаби, М. Сулеймани, Ф. Мирахмади, М. А. Шокргрозар, М. Садегизаде, *PLoS One* 2013, 8, e74417.
- [39] А. Фаббро, А. Виллари, Дж. Лайшрам, Д. Скаини, Ф. М. Тома, А. Турко, М. Прато, Л. Баллерини, *АСУ Нано* 2012, 6, 2041.
- [40] Ю. Ким, Г. Паган-Диас, Л. Гапинске, Ю. Ким, Дж. Су, Э. Соломон, Дж. Ф. Харрис, С. В. Нам, Р. Башир, *Adv. Здравоохранение Матер.* 2020, 9, 1901137.
- [41] Н. П. Пампалони, Д. Скаини, Ф. Периссинотто, С. Бози, М. Прато, Л. Бал-Лерини, *Наномедицина* 2018, 14, 2521.
- [42] Дж. Селло, Ф. М. Тома, З. К. Варлей, Ж. Лайшрам, А. Виллари, М. Кин-тана, С. Чиполлоне, М. Прато, Л. Баллерини, Ж. Нейроски. 2011, 31, 12945.
- [43] Дж. Селло, Э. Силия, С. Чиполлоне, В. Ранчич, А. Сукапане, С. Джордани, Л. Гамбацци, Х. Маркрам, М. Грандольфо, Д. Скаини, Ф. Гелен, Л. Казалис, М. Прато, М. Джулиано, Л. Баллерини, *Нат. Нанотехнологии.* 2009, 4, 126.
- [44] Э. Аббаси, А. Акбарзаде, М. Коухи, М. Милани, Артиф. Клетки, *Наномед., Биотехнологии.* 2016, 44, 150.
- [45] Т. Мацуяма, М. Маккей, Р. Мидха, *Нейрол. Мед. Чир.* 2000, 40, 187.
- [46] Д.П. Каффлер, К. Фой, *Int. Дж. Мол. наук.* 2020, 21, 1808.
- [47] Д. П. Куффлер, *Прог. Нейробиол.* 2014, 116, 1.
- [48] RF Weir, PR Troyk, GA DeMichele, DA Kerns, JF Schorsch, H. Maas, *IEEE Trans. Биомед. англ.* 2009, 56, 159.
- [49] П.А. Лихтер, Э.Х. Ланге, Т.Х. Риле, С.М. Андерсон, Д.С. Хедин, в *Ann. Межд. Конф. Общества инженерии в медицине и биологии IEEE, IEEE, Пискатауэй, Нью-Джерси*, 2010, стр. 5074.
- [50] Д. Макдонналл, С. Хайатт, К. Смит, К. С. Гиллори, в *Ann. Межд. Конф. Общества инженерии в медицине и биологии IEEE, IEEE, Пискатауэй, Нью-Джерси*, 2012 г.
- [51] Л. Резник, С.Л. Клиггер, К. Эттер, *Протест. Ортот.* 2014, 38, 492.
- [52] Т. А. Куйкен, Г. Ли, Б. А. Лок, Р. Д. Липшуц, Л. А. Миллер, К. А. Стаблфилд, КБ Энглхарт, *JAMA, J. Am. Мед. доц.* 2009, 301, 619.
- [53] Дж. М. Соуза, Дж. Э. Чисборо, Дж. Х. Ко, М. С. Чо, Т. А. Куйкен, Г. А. Думанян, *Clin. Ортот. Отн. Рез.* 2014, 472, 2984.
- [54] Х. Миура, А. Ямада, Ю. Сираиси, Т. Ямбе, в *Ann. Межд. Конф. Общества инженерии в медицине и биологии IEEE, IEEE, Пискатауэй, Нью-Джерси*, 2015.
- [55] Ю. Фу, Л. Ху, С. Жуань, С. Фу, *Артиф. Органы* 2015, 39, 378.
- [56] Х. Миура, И. Сайто, Ф. Сато, Ю. Сираиси, Т. Ямбе, Х. Мацукэ, в *Ann. Межд. Конф. Общества инженерии в медицине и биологии IEEE, IEEE, Пискатауэй, Нью-Джерси*, 2013.
- [57] Л. Кэ, Г. Ян, С. Ян, З. Ван, С. Ли, *Артиф. Органы* 2015, 39, 615.
- [58] С. Бредесон, А. Каннеганти, Ф. Деку, С. Коган, М. Ромеро-Ортега, П. Тройк, в *Ann. Межд. Конф. Общества инженерии в медицине и биологии IEEE, IEEE, Пискатауэй, Нью-Джерси*, 2015.

- [59] Дж. М. Андерсон, Анну. Преподобный Матер. наук. 2001, 31, 81.
- [60] Д.Т. Луттихуизен, М.К. Хармсен, М.Дж.А. Ван Лютин, *Tissue Eng.* 2006, 12, 1955.
- [61] Э.Г. Памер, М. Кастеллорицис, Н. Типнис, Д.Д. Берджесс, Дж.Д. Ламбрис, К.Н. Экдал, Иммуные реакции на биоповерхности (ред.: Дж.Д. Ламбрис, К.Н. Экдал, Д. Риклин, Б. Нильссон), Спрингер, Нью-Йорк, 2015 г.
- [62] Дж. М. Андерсон, А. Родригес, Д. Т. Чанг, Семин. Иммунол. 2008, 20, 86.
- [63] Б.Д. Ратнер, А.С. Хоффман, в журнале *Biomaterials Science*, Academic Press, Лондон, 2004.
- [64] Дж. Здолсек, Дж. В. Итон, Л. Танг, Дж. Трансл. Мед. 2007, 5, 31.
- [65] Л. Тан, Т. А. Дженнингс, Дж. В. Итон, *Proc. Natl. acad. наук. США* 1998 г., 95, 8841.
- [66] П.М. Хенсон, Дж. Иммунол. 1971, 107, 1535 [67] РМ Henson, J. Immunol. 1971, 107, 1547 [68] А. Хаас, Трафик 2007, 8, 311.
- [69] В.Г. Бродбек, Дж. Пател, Г. Воскериян, Э. Кристенсон, М. С. Шайв, Ю. Накаяма, Т. Мацуда, Н. П. Зиац, Дж. М. Андерсон, *Proc. Natl. acad. наук. США* 2002, 99, 10287.
- [70] М.С. Шайв, М.Л. Саллум, Дж.М. Андерсон, *Proc. Natl. acad. наук. США* 2000, 97, 6710.
- [71] Э.М. Кристенсон, Дж.М. Андерсон, А. Хилтнер, Дж. Биомед. Матер. Рез., Часть А 2004, 70A, 245.
- [72] Р. С. Лабоу, Ю. Тан, С. Б. Макклоски, Дж. П. Сантер, Дж. Биоматер. наук, Полим. Эд. 2002, 13, 651.
- [73] Л.А. Мэтисон, Р.С. Лабоу, Дж.П. Сантер, Дж. Биомед. Матер. Рез. 2002, 61, 505.
- [74] Дж. П. Сантер, К. Вудхаус, Г. Ларош, Р. С. Лабоу, Биоматериалы. 2005, 26, 7457.
- [75] Р. С. Лабоу, Э. Мик, Л. А. Мэтисон, Дж. П. Сантер, Биоматериалы. 2002, 23, 3969.
- [76] С. Фарах, Дж. К. Долофф, П. Мюллер, А. Садрай, Х. Дж. Хан, К. Олафсон, К. Вьяс, Х. Там, Дж. Холлистер-Лок, П. С. Ковальски, М. Гриффин, А. Мэн, М. МакЭвой, А.С. Грэм, Дж. МакГарригл, Дж. Оберхольцер, Г. К. Вейр, Д.Л. Грейнер, Р. Лангер, Д.Г. Андерсон, *Nat. Mater.* 2019, 18, 892.
- [77] М. Авула, Д. Джонс, А.Н. Рао, Д. Макклейн, Л.Д. Макгилл, Д.В. Грейнджер, Ф. Солцбахер, *Biosens. Bioelectron.* 2016, 77, 149.
- [78] М.Н. Авула, А.Н. Рао, Л.Д. Макгилл, Д.В. Грейнджер, Ф. Солцбахер, Биоматериалы 2013, 34, 9737.
- [79] Л. Чунг, Д. Р. Маэстас, Ф. Уссо, Дж. Х. Елисеев, *Adv. Доставка лекарств*, ред. 2017, 114, 184.
- [80] М.Т. Вольф, К.Л.Дерт, К.А.Раналло, С.Т.ЛоПрести, Л.Е.Кэри, К. Дейли А., Браун Б.Н., Бадылак С.Ф., Биоматериалы 2014, 35, 6838.
- [81] Си Джей Парк, Н. П. Габриэльсон, Д. В. Пак, Р. Д. Джеймисон, Эй Джей Вагонер. Джонсон, Биоматериалы 2009, 30, 436.
- [82] О. Вейсе, А. Дж. Вегас, *Adv. Доставка лекарств*, ред. 2019, 144, 148.
- [83] Э. Мариани, Г. Лисиньоли, Р.М. Борзи, Л. Пульсателли, *Int. Дж. Мол. наук.* 2019, 20, 636.
- [84] Б.Ф. Матлага, Л.П. Ясенчук, Т.Н. Солтхаус, *J. Biomed. Mater. Рез.* 1976, 10, 391.
- [85] Т. Н. Солтхаус, *J. Biomed. Mater. Рез.* 1984, 18, 395.
- [86] О. Вейсе, Дж. К. Долофф, М. Ма, А. Дж. Вегас, Х. Х. Тэм, А. Р. Бадер, Дж. Ли, Э. Ланган, Дж. Вайкофф, В. С. Лу, С. Джунджунвала, А. Чиу, С. Зиберт, К. Тан, Дж. Холлистер-Лок, С. Ареста-Дасильва, М. Боченек, Дж. Мендоса-Элиас, Ю. Ван, М. Ци, Д. М. Лавин, М. Чен, Н. Дхолакиа, Р. Такрар, И. Лачик, Г.К. Вейр, Дж. Оберхольцер, Д.Л. Грейнер, Р. Лангер, Д.Г. Андерсон, *Nat. Mater.* 2015, 14, 643.
- [87] В.К. Уорд, Е.П. Слободзян, К.Л. Тикоттер, М.Д. Вуд, *Biomaterials* 2002, 23, 4185.
- [88] Л. Р. Мэдден, Д. Д. Мортисен, Э. М. Сассман, С. К. Дюпрас, Дж. А. Фугейт, Дж. Л. Кюй, К. Д. Хаух, М. А. Лафлам, К. Э. Марри, Б. Д. Ратнер, *Proc. Natl. acad. наук. США* 2010, 107, 15211.
- [89] Б. Н. Браун, Р. Лондоно, С. Тотти, Л. Чжан, К. А. Кукла, М. Т. Вольф, К.А. Дейли, Дж.Э. Рейнг, С.Ф. Бадилак, *Acta Biomater.* 2012, 8, 978.
- [90] Э.М. Сассман, М.К. Халпин, Дж. Мустер, Р.Т. Мун, Б.Д. Ратнер, Анна. Биомед. англ. 2014, 42, 1508.
- [91] Б.Д. Ратнер, Дж. Кардиоваск. Перевод Рез. 2011, 4, 523.
- [92] П.Е. Скопеллити, А. Боргоново, М. Индриери, Л. Джорджетти, Г. Бонджорно, Р. Карбоне, А. Подеста, П. Милани, *PLoS One* 2010, 5, e11862.
- [93] П. Роуч, Д. Эггин, К. Роде, К.С. Перри, Дж. Матер. наук: Матер. Мед. 2007, 18, 1263.
- [94] М. Халандер, А. Лундгрэн, М. Берглин, М. Орландер, Дж. Лаусмаа, Х. Элвинг, *Int. Дж. Наномед.* 2011, 6, 2653.
- [95] ПХ Ма, *Adv. Доставка лекарств*. Ред. 2008 г., 60, 184.
- [96] М. Сандор, Д. Сингх, Р. П. Сильверман, Х. Сюй, П. Г. Де Дейн, *ePlasty* 2014, 14, e7.
- [97] М. Миллер, Ю.К. Джэ, К. МакЭлвейн, С. МакЭлвейн, Ю.С. Юнг, М. Манни, С.Б. Джи, Д.Х. Бройд, *Am. J. Physiol.: Lung Cell. Мол. Физиол.* 2006, 290, 1162.
- [98] У. Бхардвадж, Р. Сура, Ф. Пападимитракопулос, *DJ Burgess, Int. Дж. Фарм.* 2010, 384, 78.
- [99] У. Бхардвадж, Ф. Пападимитракопулос, Дж. Берджесс, в *J. Diabetes Sci. Технол.* 2008, 2, 1003.
- [100] Э.Б. Долан, К.Э. Варела, К. Мендес, В. Уайт, Р.Э. Леви, С.Т. Робинсон, Э. Мэй, Дж. О'Дуайер, Р. Битти, А. Ротман, Ю. Фан, Дж. Хохштейн, С.Е. Ротенбухер, Р. Уайли, Дж.Р. Старр, М. Монаган, П. Докери, Г.П. Даффи, Э.Т. Рош, Э.Т. Рош, Г.П. Даффи, *Sci. Роб.* 2019, 4, eaax7043.
- [101] М. Ганседо, Л. Руис-Корро, А. Саласар-Монтес, А. Р. Ринкон, Х. Армендарис-Борунда, *Эстетик Пласт. Хирург.* 2008, 32, 32.
- [102] П.О. Ружитанарой, Б. Джао, Дж. Янг, Ф. Ван, Дж. М. Андерсон, Дж. Ван, С. Ю. Чу, *Acta Biomater.* 2013, 9, 4513.
- [103] Х. Такахаши, Ю. Ван, Д. У. Грейнджер, Дж. Контролируемый выпуск 2010 г., 147, 400.
- [104] С. Цзян, З. Цао, *Adv. Матер.* 2010, 22, 920.
- [105] Б. Цао, Ц. Тан, Г. Ченг, Дж. Биоматер. наук, Полим. Эд. 2014, 25, 1502.
- [106] Л.Р. Карр, Ю. Чжоу, Дж. Э. Краузе, Х. Сюэ, С. Цзян, Биоматериалы 2011, 32, 6893.
- [107] Х. Се, Дж. К. Долофф, В. Есилюрт, А. Садрай, Дж. Дж. МакГарригл, М. Омами, О. Вейсе, С. Фара, Д. Иса, С. Гани, И. Джоши, А. Вегас, Дж. Ли, В. Ван, А. Бадер, Х. Х. Там, Дж. Тао, Х. Дж. Чен, Б. Ян, К. А. Уильямсон, Дж. Оберхольцер, Р. Лангер, Д.Г. Андерсон, *Nat. Биомед. англ.* 2018, 2, 894.
- [108] Ю. Ван, С. Ваддираджу, Б. Гу, Ф. Пападимитракопулос, Дж. Берджесс, *J. Наука о диабете. Технол.* 2015, 9, 966.
- [109] А.М. Пуррахими, Р.Т. Олссон, М.С. Хеденквист, *Adv. Матер.* 2018, 30, 1703624.
- [110] Н. Шан, Ц. Чен, С. Вэй, *Материалы* 2018, 11, 403.
- [111] Х.С. Ван, Дж. Чо, Д.С. Сонг, Дж. Х. Джанг, Дж. Ю. Джо, Дж. Х. Пак, *ACS Прил. Матер. Интерфейсы* 2017, 9, 21998.
- [112] М. Аман, К. Д. Бергмайстер, К. Фестин, М. Е. Спорер, М. Ф. Рассольд, К. Гстоеттнер, Б. К. Подессер, А. Гейл, Д. Фарина, П. Седерна, О. К. Ашманн, *Фронт. Неврология.* 2020, 13, 1442.
- [113] Х. Хуан, С. Су, Н. Ву, Х. Ван, С. Ван, Х. Би, Л. Сунь, *Фронт. хим.* 2019, 7, 399.
- [114] К. Ван, К. Л. Фревин, Д. Эсрафилзаде, К. Ю. К. Ван, Дж. Дж. Пан-Крацио, М. Ромеро-Ортега, Р. Джалили, Г. Уоллес, *Adv. Матер.* 2019, 31, 1805867.
- [115] Ф. Витале, С.Р. Саммерсон, Б. Аажанг, К. Кемер, М. Паскуали, *ACS Nano* 2015, 9, 4465.
- [116] Т.Д. Ёсида Козаи, Н.Б. Лангхалс, П.Р. Пател, Х. Денг, Х. Чжан, К.Л. Смит, Дж. Лаханн, Н.А. Котов, Д.Р. Кипке, *Nat. Mater.* 2012, 11, 1065.

[117] М.А. Моффитт, К.С. Макинтайр, Клини. Нейрофизиология. 2005, 116, 2240.

[118] М. Джорфи, Дж. Л. Скоусен, К. Ведер, Дж. Р. Кападона, Дж. Нейрал Энгл. 2015, 12, 011001.

[119] С.М. Вон, Э. Сонг, Дж. Т. Ридер, Дж. А. Роджерс, Cell 2020, 181, 115.

[120] А.Л. Бенабид, Т. Костекальде, А. Елисеев, Г. Шарве, А. Верней, С. Каракас, М. Ферстер, А. Ламбер, Б. Мориньер, Н. Абруг, М. К. Шеффер, А. Моли, Ф. Сотер-Стараче, Д. Рател, К. Моро, Н. Торрес-Мартинес, Л. Лангар, М. Одду, М. Полосан, С. Пеццани, В. Обуару, Т. Аксенова, К. Местэ, С. Шабард, Lancet Neurol. 2019, 18, 1112.



Алессандро Бруски — ординатор третьего курса отделения ортопедической хирургии в Istituto Ortopedico Rizzoli, в Болонья (Италия), интерн отделения ортопедии и онкологии. Медицинское образование получил в 2017 году в Политехнический университет делье Марке в Анконе (Италия). В сферу его исследований входят приводы для мышц, замена, человеко-машинный интерфейс и ортопедическая онкология.



Давиде Мария Донати с 2012 года является доцентом кафедры биомедицинских и Нейромоторные науки в Alma Mater Studiorum Болонского университета, а с 2016 года является директором III клиники преимущественно онкологических заболеваний Ортопедического института Ризцолли в Болонье. Его основной научные и клинические интересы связаны с онкологической хирургией костей и мягких тканей, редкими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, регенеративной медициной (остеонекроз, дефекты хрящей, задержка консолидации) и костные инфекции.



Гордон Уоллес — профессор Университета Вуллонгонга и директор Центра передового опыта ARC в области электроматериалов, узла материалов ANFF и TRICER. Его специальность — дизайн и открытия. современных материалов для применения в энергетике и здравоохранении, для улучшения работоспособности человека и преобразование и сохранение энергии. Он занимается фундаментальными исследованиями и переводом открытий в практическое применение, включая новые носимые и имплантируемые энергетические системы для медицины. технологии. В 2017 году он был назначен кавалером Ордена Австралии. Он является членом Австралийской академии наук и Академии технологических наук и инженерии.