

DOI: 10.15825/1995-1191-2023-2-63-81

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ ЧЕЛОВЕКА НА ОСНОВЕ МЕТОДА ТРЕХМЕРНОЙ БИОПЕЧАТИ

Д.В. Булгин¹, А.Л. Ковтун², И.В. Решетов³, Е.Ю. Радомская^{1, 4}

¹ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Сочи, Российская Федерация

² Фонд перспективных исследований, Москва, Российская Федерация

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

⁴ АНО ОВО «Университет «Сириус», Краснодарский край, пгт. Сириус, Российская Федерация

Трехмерная (3D) печать – это процесс послойного создания в пространстве материального объекта из виртуальной, математической модели. Метод 3D-печати основан на аддитивных технологиях – поэтапном формировании конструкции путем добавления материала на основу. 3D-биопечать – создание функциональных биологических структур, которые имитируют органы и ткани человека. Анализ научных публикаций показал, что в недалеком будущем возможно получение жизнеспособных и полноценно функционирующих искусственных копий отдельных органов и тканей человека.

Ключевые слова: 3D-биопечать, аддитивные технологии, биофабрикация, тканеинженерные конструкции, искусственные органы, трансплантология.

PROSPECTS FOR FABRICATION OF ARTIFICIAL HUMAN TISSUES AND ORGANS BASED ON 3D BIOPRINTING

D.V. Bulgin¹, A.L. Kovtun², I.V. Reshetov³, E.Yu. Radomskaya^{1, 4}

¹ Kurchatov Institute, Sochi, Russian Federation

² Russian Foundation for Advanced Research Projects in the Defense Industry, Moscow, Russian Federation

³ Sechenov University, Moscow, Russian Federation

⁴ Sirius University, Krasnodar Krai, Russian Federation

Three-dimensional (3D) printing is a method of creating a material object layer-by-layer in space from a virtual, mathematical model. 3D printing is based on additive technologies – a step-by-step formation of a structure by adding material to the base. 3D bioprinting is the fabrication of functional biological structures that mimic human organs and tissues. Analysis of scientific publications showed that in the near future, viable and fully functional artificial copies of individual human organs and tissues can be obtained.

Keywords: 3D bioprinting, additive technologies, biofabrication, tissue-engineered constructs, artificial organs, transplantology.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов и тканей является широко распространенным методом лечения тяжелой органной патологии, обширных, невосполнимых

повреждений внутренних органов и тканей [1, 2]. К сожалению, у этого метода существуют серьезные недостатки – реакция отторжения трансплантата, нарушение функций донорского органа, внутреннее

Для корреспонденции: Булгин Дмитрий Викторович. Адрес: 354376, Краснодарский край, Сочи, Адлерский р-н, с. Веселое, ул. Мира, д. 177.

Тел. (862) 243-24-07. E-mail: bulgin@primatologia.ru

Corresponding author: Dmitry Bulgin. Address: 177, Mira str., Vesolye, Adlersky District, Sochi, Krasnodar Krai, 354376, Russian Federation.

Phone: (862) 243-24-07. E-mail: bulgin@primatologia.ru

кровотечение, послеоперационная инфекция, риск развития злокачественных новообразований, осложнения, связанные с применением неспецифических иммуносупрессоров [3, 4].

Другая нерешенная проблема в трансплантологии – глобальный дефицит донорского материала. Рабочая группа общероссийской общественной организации трансплантологов «Российское трансплантологическое общество» и ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздрава России ежегодно проводят сбор, обработку и анализ данных о донорстве и трансплантации органов в нашей стране. По оценкам отечественных экспертов, в России годовая потребность в пересадке органов удовлетворяется лишь для десятой части нуждающихся (потребность в трансплантации органов в РФ составляет в год не менее 11 000 пересадок почки; 2000 – печени; 1100 – сердца, включая комплекс «сердце–легкие»; 800 – легких; 300 – поджелудочной железы) [5–8].

Развитие аддитивных технологий, исследования в области регенеративной медицины, тканевой инженерии, иммунологии (поиск решения проблемы биосовместимости), криобиологии (технологии длительного хранения органов и тканей), материаловедения (биологические материалы, синтетические материалы, композитные / гибридные материалы) крайне необходимы для разработки современных методов компенсации функций поврежденных или утраченных органов и тканей [9–19].

Перспективность метода 3D-биопечати была впервые продемонстрирована в 1988 году. С использованием обычного офисного оборудования (струйный принтер) и программного обеспечения (стандартный графический редактор) показана возможность точного размещения клеток и белков клеточной адгезии в пространстве по заранее заданным координатам [20]. В настоящее время с помощью 3D-биопечати создаются функциональные биологические системы для *in vitro* исследований, анатомические биоэквиваленты

различных тканей и органов человека со сложным, многокомпонентным строением [21]. В технологическом процессе используют высокоспециализированные (органоспецифичные) клетки, факторы роста, различные биосовместимые материалы [22], что обеспечивает адекватные условия для длительного функционирования созданной тканеинженерной конструкции [23, 24]. В мировой индустрии 3D-биопечати сформированы потребительские направления, определены основные научно-исследовательские группы разработчиков и производителей. На основе существующих «базисных» аддитивных технологий и метода 3D-биопечати активно разрабатываются способы получения искусственных органов и тканей, биосовместимых матриц. Объем мирового рынка 3D-биопечати оценивается в 1,4 миллиарда долларов США и, как ожидается, достигнет 4,4 миллиарда к 2028 году [25].

Основные компании-лидеры в области 3D-биопечати представлены в табл. 1 [26, 27].

Китайская компания Sichuan Revotek и американская Organovo – две ведущие компании по количеству полученных патентов на изобретения, связанные с 3D-биопечатью [28].

Страной-лидером в этой области являются США, где создана своего рода «дорожная карта» – сценарий коммерциализации технологий регенеративной медицины в области тканевой инженерии и регенерации органов с 2000-го по 2060 г. (рис. 1) [29].

Данный сценарий состоит из следующих этапов [10]:

2000–2015 гг. – использование результатов исследований в области тканевой инженерии и регенеративной медицины для формирования нового мирового рынка технологий, оборудования и расходных материалов;

2015 г. – создание новых видов биологических полимеров для полного замещения ими синтетических биоразлагаемых матриц;

2025 г. – создание производственных биотехнологических комплексов для культивирования ауто-

Таблица 1

Основные компании-лидеры мирового рынка 3D-биопечати
Major companies leading the global 3D bioprinting market

Америка	Европа	Азия
Страны: – США – Канада Компании: – Aspect, Aether, SE3D, Organovo, Tevido, BIOLIFE 4D, Seraph Robotics, BioRobots, ASLS, nScrypt	Страны: – Германия – Франция – Швейцария – Швеция Компании: – Ourobotics, Poietis, 3Dynamic, EnvisionTEC, regenHU, REGEMAT 3D, GeSiM, CELLINK, and 3D Bio	Страны: – Китай – Япония – Южная Корея – Сингапур Компании: – Sichuan Revotek, Regenovo Biotech, ROKIT, Cyfuse, Pensees and Bio3D Tech

логичных клеток и разработки технологий тканевой инженерии на их основе;

2050 г. – разработка технологий для преобразования аллогенного генотипа клетки в аутологичный;

2060 г. – открытие сети коммерческих репозитория (банков тканей) для получения и длительного хранения персонализированных искусственных биоэквивалентов органов для конкретного реципиента.

ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ 3D-БИОПЕЧАТИ

Главным компонентом любого 3D-биопринтера является трехосевое (X-Y-Z) позиционирующее устройство-манипулятор (рис. 2).

Программное обеспечение контролирует траекторию движения автоматизированной системы по осям X, Y, Z и дозированное поступление клеточных элементов, факторов роста и других биоматериалов в создаваемую 3D-конструкцию. Таким образом, данная технология превращает виртуальные компьютерные модели (прототипы) различных органов в реальные искусственные органы [30].

В настоящее время компании-производители предлагают широкий ассортимент биопринтеров для печати живыми клетками, которые имеют различные проектно-технические решения, но эти устройства сохраняют единый для всех моделей принцип работы – послойное нанесение из печатной головки на поверхность построения клеточных популяций,

помещенных в биосовместимую поддерживающую основу (растворимые гидрогели) [31].

ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ 3D-БИОПЕЧАТИ

Методы 3D-биопечати можно разделить на три основные группы [32].

1. Непрерывный (экструзионный) метод – из шприца или специального диспенсера поступает постоянная струя. Биопринтеры на основе экструзии используют системы с механическим или пневматическим приводом, которые размещают клетки в форме нити.
2. Прерывистый (капельный) метод – поступление микрокапель. Биопринтеры на основе капель используют механизмы с тепловым, пьезо- или акустическим приводом для осаждения капель клеточной суспензии с высокой пропускной способностью.
3. В лазерных биопринтерах применяется бесконтактный метод нанесения биоматериала, где высокочастотная импульсная энергия лазерного луча переносит каплю гидрогеля, содержащую клетки, на принимающую поверхность. В англоязычной литературе этот метод биопечати обозначен термином *laser direct writing*. Данная технология позволяет с высокой скоростью создавать структуры плотностью 10^8 клеток в 1 см^3 и разрешением в 1 клетку [33].

Сценарий коммерциализации технологий регенеративной медицины в области тканевой инженерии и регенерации органов с 2000-го по 2060 г. в США.

«Дорожная карта»



Рис. 1. «Дорожная карта» коммерциализации технологий регенеративной медицины в США [29]

Fig. 1. Roadmap for the commercialization of regenerative medicine technologies in the United States [29]

БИОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ 3D-БИОПЕЧАТИ

Для получения функционирующей тканеинженерной конструкции необходимо использование носителей из биоматериалов с заранее определенными характеристиками – натуральные, синтетические или композитные материалы. При выборе наиболее подходящих материалов и методов их получения необходимо одновременно учитывать множество биологических, физических и химических параметров, от которых зависят внутренняя архитектура, время резорбции, биосовместимость (*иммунологическая реактивность*), наличие в матриксе и контролируемое высвобождение биологически активных веществ (*специфичные белки внеклеточного матрикса, факторы роста, цитокины*), отвечающих за пролиферацию и рост клеток, регулирующих паренхиматозно-стромальные и межклеточные взаимодействия [34–36]. Размер пор и общая пористость матрикса (рис. 3 и 4) оказывают влияние на скорость диффузии, дренаж и доставку кислорода, питательных веществ, различных регулирующих факторов, удаление продуктов метаболизма за счет формирования сосудов микроциркуляторного русла, прочих процессов гомеостаза, которые необходимы для предотвращения ишемического повреждения и долговременного сохранения полноценных биологических свойств и физиологических функций созданной тканеинженерной конструкции [36, 37].

Экспериментально доказано, что при диаметре пор, превышающем 500 мкм, миграция клеток невозможна, поскольку они не распознают поверхность. Матрицы с множественными, однородными и сообщающимися между собой порами (пористость до 70%), имеющими диаметр от 50 до 500 мкм, идеально подходят для создания тканеинженерных конструкций [38, 39].

В последние годы в качестве материалов для создания биоразлагаемых 3D-матриксков все чаще стали применять биополимеры (табл. 2). В отличие от биоразлагаемых синтетических полимеров биополимерные материалы или их композиты, содержащие биологически активные вещества, в наибольшей степени удовлетворяют основным требованиям, предъявляемым к матриксам в тканеинженерных конструкциях [40]:

- биосовместимость изделия и продуктов его разложения;
- наличие биостимулирующих свойств;
- возможность регулировать время биodeградации;
- способность к неоваскуляризации и неoinнервации;
- способность выдерживать нагрузки, обеспечивать прочность и устойчивость тканеинженерных конструкций, поддерживать жизнеспособность клеточных элементов;

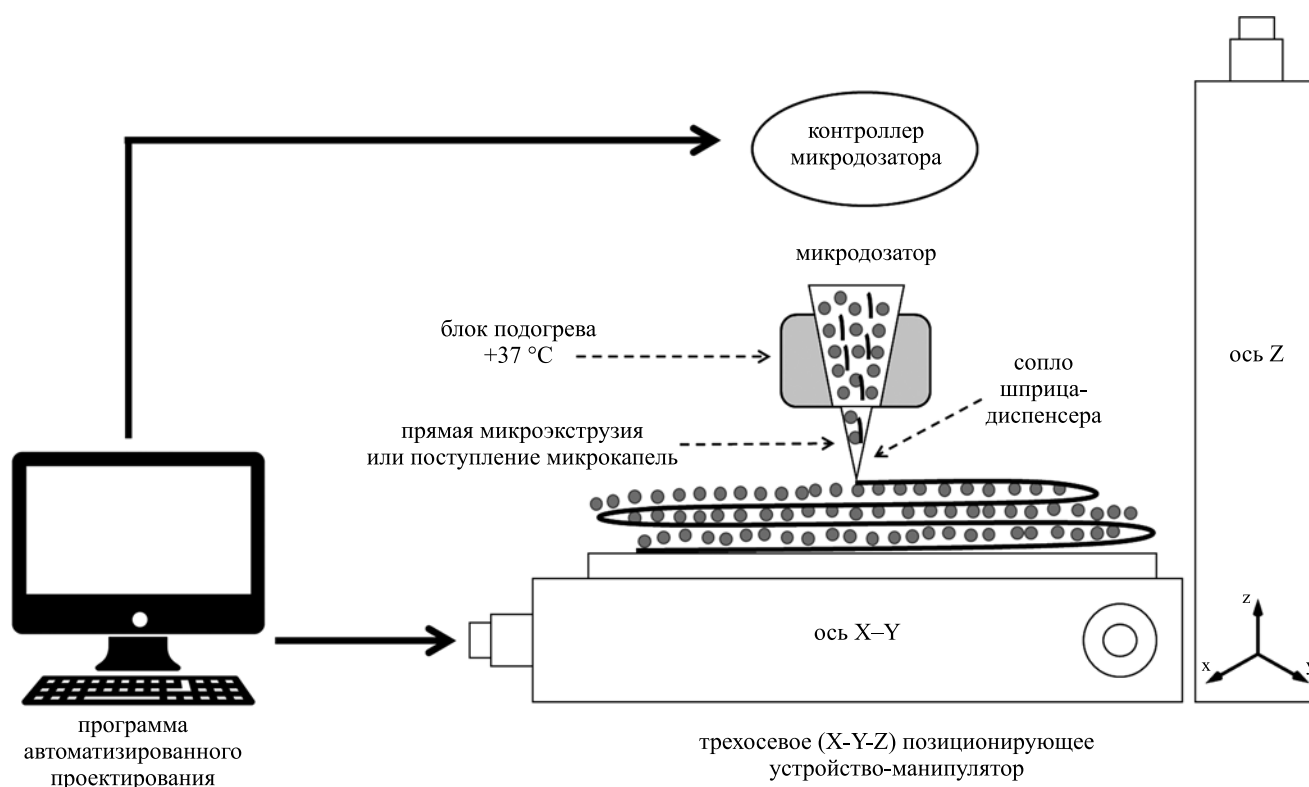


Рис. 2. Схематическое изображение устройства для 3D-биопечати

Fig. 2. Schematic representation of 3D bioprinting device

- полноценное соединение с клеточными популяциями, стимулирование и контроль их роста;
- стерилизация с сохранением биологических и медико-технических характеристик полученной структуры.

Окружение клеток полупроницаемым гидрогелем из биополимера – перспективная технология, позволяющая сохранить жизнеспособность клеточных популяций в процессе биопечати [41]. Шведские исследователи предложили использовать нановолокна целлюлозы в комбинации с клетками. Хондроциты, помещенные в наноцеллюлозу, сохраняли свою жизнеспособность (86% жизнеспособных клеток) в напечатанной конструкции до 7 суток [42].

Были созданы биоразлагаемые матрицы с объемной пористостью до 70% на основе алифатических полиэфиров, содержащие биоактивные компоненты – гидроксиапатит, ферменты, факторы роста и лекарственные препараты [43]. Важно учитывать влияние различных биологически активных веществ, продуцируемых организмом в ходе ответной реакции на имплантацию тканеинженерной конструкции – развитие оксидативного стресса, характеризующегося высоким содержанием соединений, вступающих в реакции по свободнорадикальному механизму [44]. Свободные радикалы способны разрушать клеточные мембраны, повреждать молекулы ДНК, вызывать окислительную деструкцию митохондрий.

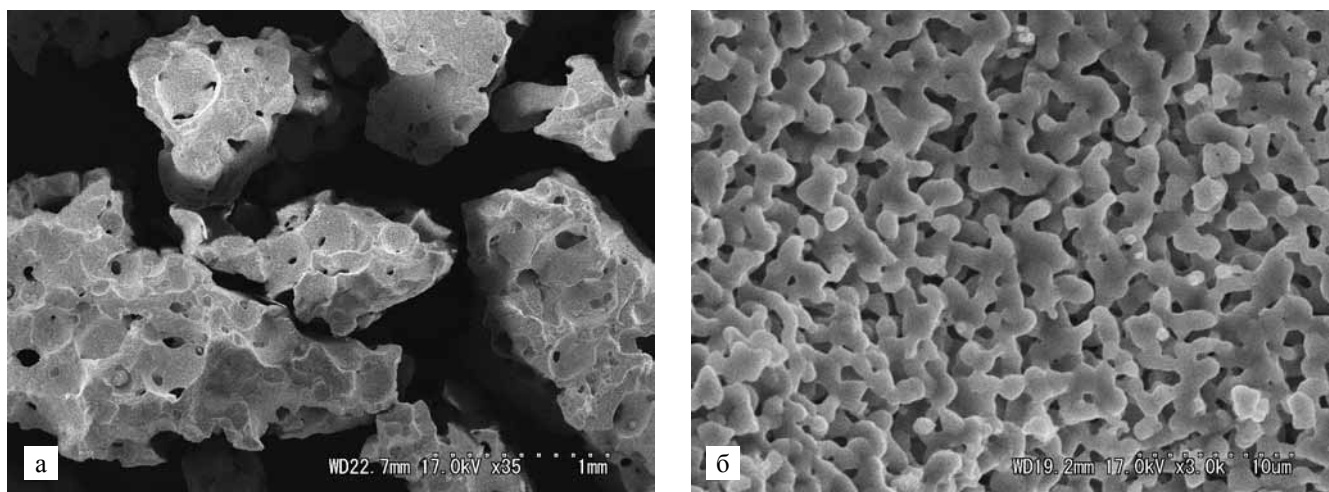


Рис. 3. Микрофотография матрикса на основе бета-трикальцийфосфата (β -TCP), полученная при помощи растровой электронной микроскопии: а – макроструктура; б – микроструктура. Гранулы β -TCP содержат множественные микропоры, имеющие размеры от 100 до 400 мкм, общая пористость матрикса – 75%

Fig. 3. Micrograph of a matrix based on beta-tricalcium phosphate (β -TCP) obtained by scanning electron microscopy: а – macrostructure; б – microstructure. β -TCP granules contain multiple micropores ranging in size from 100 μm to 400 μm ; total matrix porosity 75%

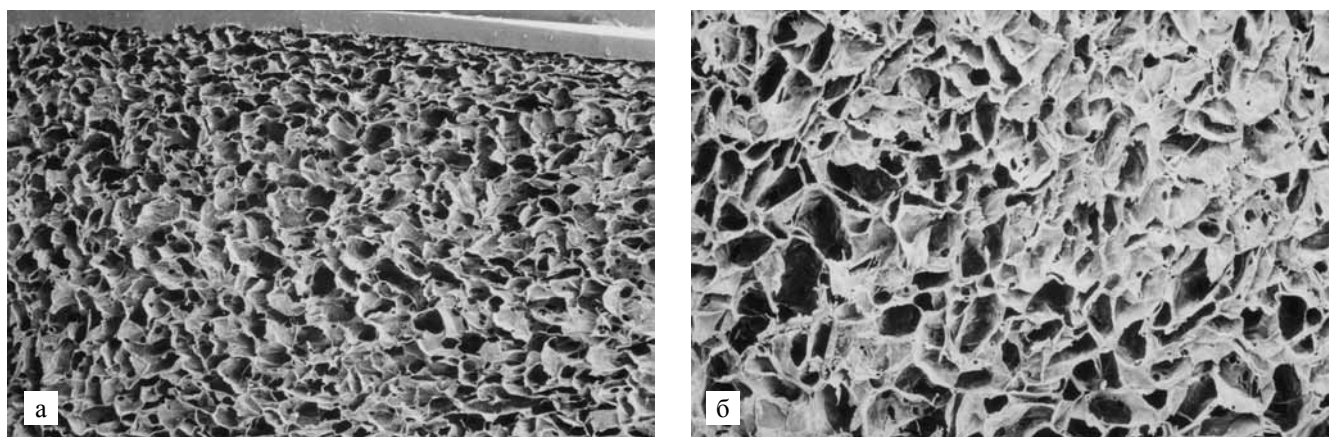


Рис. 4. Микрофотография матрикса на основе коллагена, полученная при помощи растровой электронной микроскопии: а – макроструктура; б – микроструктура, многочисленные микропоры имеющие размеры от 50 до 500 мкм

Fig. 4. Micrograph of collagen-based matrix obtained by scanning electron microscopy; а – macrostructure; б – microstructure, numerous micropores ranging in size from 50 μm to 500 μm

Представляется перспективным метод создания тканеинженерных конструкций на основе микро-структурированных биополимерных гидрогелевых матриц с антиоксидантной и антирадикальной активностью [10, 45]. Преимущества, недостатки, а также перспективы использования некоторых изученных к настоящему времени материалов представлены в табл. 3 [35, 46].

Следует отметить, что упругость (эластичность) матрикса влияет на рост и дифференцировку клеток – это необходимо учитывать при выборе носителя. Однако мягкие полимеры не позволяют воссоздать структуру органа на микро- и нано-уровнях (рис. 5).

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ 3D-БИОПЕЧАТИ ОРГАНОВ

Многочисленные научные публикации подтверждают перспективность использования 3D-биопечати как в научно-исследовательских целях, так и в клинической практике [47]. Были созданы конструкции, имитирующие миокард [48], костную и хрящевую ткани [49], кровеносные сосуды с множественными разветвлениями [50], кожные покровы [51], периферические нервы [52]. Представлена модель печени для изучения фармакокинетических процессов (всасывание, экскреция, распределение и метаболизм)

Таблица 2

Биополимерные материалы, наиболее часто используемые в тканевой инженерии и регенеративной медицине [10]

Biopolymer materials most commonly used in tissue engineering and regenerative medicine [10]

Наименование биополимера	Источник
Алгинаты	Полисахарид из бурых морских водорослей
Коллаген, эластин	Белок внеклеточного матрикса
Желатин	Термически денатурированный коллаген
Хитозан	Производное хитина (источник: раки, крабы, креветки)
Фиброин шелка	Белок кокона (тутовый шелкопряд)
Спидроин	Белок паутины
Гиалуроновая кислота	Компонент внеклеточного матрикса

Таблица 3

Основные группы материалов для 3D-биопечати (преимущества, недостатки и перспективы использования)

Main groups of materials for 3D bioprinting (advantages, disadvantages and prospects for use)

Материал	Преимущества	Недостатки	Сложности	Перспективы
Биологические материалы	Природное происхождение, биосовместимость, сохранены свойства натуральных тканей	Ограничения при создании материалов с заданными параметрами	Риск развития иммунного ответа, биодegradация, трудности при создании многокомпонентных матриц с добавлением синтетических материалов	Разработка биоактивных матриц с заданными характеристиками, получение новых композитных материалов
Синтетические материалы	Получение полимерных материалов с воспроизводимыми характеристиками	Риск развития иммунного ответа, химическая нестабильность, нарушение гомеостаза в окружающих тканях	Создание материалов (биометриков) на основе принципов, реализованных в живой природе	Создание композитных биоматериалов с заданными характеристиками, разработка биоактивных матриц
Гибридные материалы	Идеальное сочетание свойств природных и синтетических полимеров	Нет	Получение неиммуногенных матриц со свойствами натуральных тканей и возможностью биодegradации	Разработка биоактивных матриц с заданными свойствами
Материалы, полученные из децеллюляризованных тканей и органов	Природное происхождение, сохранение структурной архитектоники ткани, имевшейся до децеллюляризации	Необходимо наличие донорского материала	Риск возникновения реакции отторжения как следствие возможных нарушений в технологии децеллюляризации органа; получение носителя с сохранением всех характеристик натуральной ткани	Получение органоидов и функциональных моделей биоинженерных органов

in vitro [53]. Японские исследователи использовали для 3D-биопечати сфероиды – клеточные агрегаты сферической формы, состоящие из хондроцитов, фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток костного мозга для создания миниатюрной модели трахеи [54]. Учеными из Швейцарии создана функционирующая модель альвеолярно-капиллярной мембраны, состоящая из эндотелиальных клеток, базальной мембраны и клеток альвеолярного эпителия [55]. Выполнены успешные эксперименты на моделях лабораторных приматов по вживлению отдельных структурно-функциональных компонентов бронхо-легочного комплекса [56]. Разработана технология создания однослойных моделей из клеток альвеолярного, бронхиального и кишечного эпителия как основы для сложных конструкций дыхательных

путей и желудочно-кишечного тракта, которые возможно использовать для оценки токсичности фармакологических препаратов [57]. Предложен метод печати кровеносных сосудов с использованием тканевых сфероидов, имеющих просветы, которые при слиянии друг с другом формируют полноценную сосудистую сеть [58]. Показано, что сосуды, выполненные только из клеток, без использования каких-либо плотных поддерживающих каркасов, могут быстро созревать в биореакторе и приобретать свойства, сопоставимые со свойствами натуральных кровеносных сосудов [59]. Многокомпонентные сфероиды, состоящие из эндотелиальных клеток пупочной вены человека (40% от всех клеточных популяций), гладкомышечных клеток из стенки аорты человека (10%) и человеческих фибробластов кожи

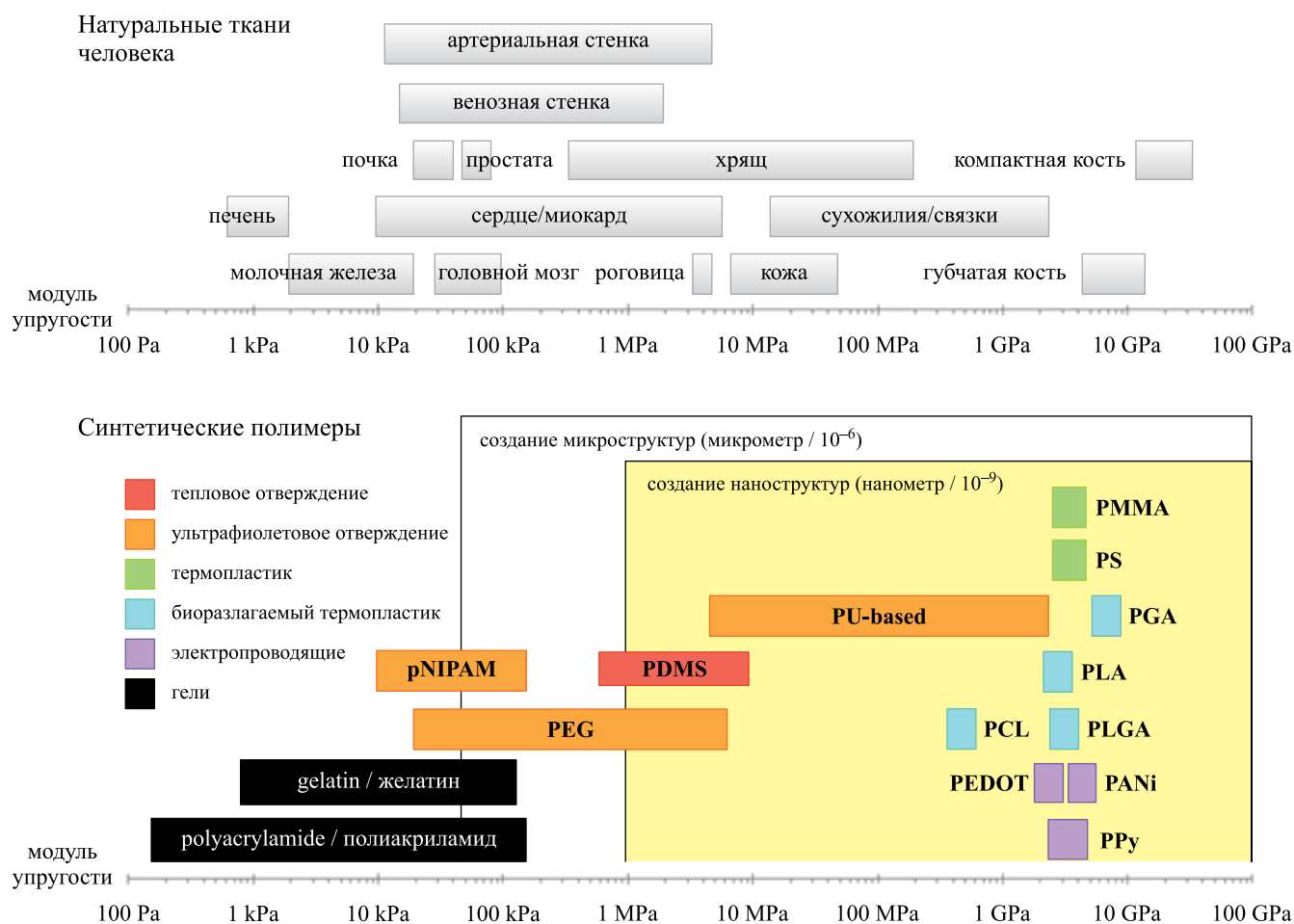


Рис. 5. Механические свойства натуральных тканей человека и синтетических полимеров. PDMS – полидиметилсилоксан; PU – полиуретан; PEG – полиэтиленгликоль; pNIPAM – поли-N-изопропилакриламид; PMMA – полиметилметакрилат; PS – полистирол; PLGA – поли-d,l-лактид-ко-гликолид; PGA – полигликолиевая кислота; PLA – полилактид; PCL – поликапролактон; PANi – полианилин; PPy – полипиррол; PEDOT – поли-3,4-этилендиокситиофен. Источник: *Annals of Biomedical Engineering*, 2012; 40 (6), 1339–1355

Fig. 5. Mechanical properties of natural human tissues and synthetic polymers. PDMS – polydimethylsiloxane; PU – polyurethane; PEG – polyethylene glycol; pNIPAM – poly-N-isopropylacrylamide; PMMA – polymethylmethacrylate; PS – polystyrene; PLGA – polylactic-co-glycolic acid; PGA – polyglycolic acid; PLA – polylactide; PCL – polycaprolactone; PANi – polyaniline; PPy – polypyrrole; PEDOT – poly-3,4-ethylendioxythiophene. Source: *Annals of Biomedical Engineering*, 2012; 40 (6), 1339–1355

человека (50%), использовались для 3D-биопечати модели кровеносного сосуда. После культивирования в перфузионном биореакторе полученная модель в виде трубчатой конструкции диаметром 1,5 мм была успешно имплантирована в брюшной отдел аорты у крысы [60]. Учеными из Университета Карнеги-Меллон (Carnegie Mellon University, Pittsburgh, USA) разработан метод биопечати сердца и кровеносных сосудов с использованием в качестве поддерживающих материалов коллагена, альгината и фибрина. Так как структуры из выбранных исследователями материалов во время 3D-печати разрушались под собственным весом, было решено использовать при создании органов особый каркас на основе желатина. Затем температуру готовой модели повышали до 37 °С, и желатиновый каркас растворялся, не повреждая полученную структуру. Данный метод получил название FRESH (Freeform Reversible Embedding of Suspended Hydrogels) [61]. С использованием однокомпонентных сфероидов из мезенхимальных стволовых клеток человека была создана модель уретры, полученную конструкцию поместили в биореактор для последующей дифференцировки стволовых клеток в клетки уроэпителия. Через 10 суток созревания в биореакторе тканеинженерная конструкция была успешно пересажена крысе [62]. Результаты недавно выполненных доклинических исследований свидетельствуют о возможности пересадки 3D-конструкций из аллогенных β -клеток поджелудочной железы человека в лечении сахарного диабета 1-го типа [63]. На животных моделях острой печеночной недостаточности проводятся доклинические исследования возможности применения аллогенных 3D-конструкций, состоящих из комбинации первичных гепатоцитов и мезенхимальных стволовых клеток человека, в лечении пациентов, страдающих от приобретенных или генетических заболеваний печени [64]. Разработана технология создания нервной ткани с использованием человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC), полученных из нейральных клеток-предшественников (NPC) [65].

Получены кольцевые модели гладкомышечной ткани дыхательных путей и кишечника человека, которые реагировали на химическое раздражение в виде сокращения и расслабления гладкомышечных волокон. Волокна сокращались при воздействии физиологических концентраций гистамина (0,01–100 мкМ) и расслаблялись от действия салбутамола – препарата, используемого для купирования приступов бронхиальной астмы. Добавление трансформирующего фактора роста бета (TGF β) к мышечным кольцам дыхательных путей вызывало увеличение нестимулированного сокращения мышц и снижение ответа на салбутамола, явление, которое также наблюдается при хронических заболеваниях легких. Результаты показывают, что трехмерная био-

печатная гладкая мышца является физиологически значимой моделью *in vitro*, которую можно использовать для изучения путей развития заболеваний и влияния новых терапевтических средств на острое сокращение и хронический стеноз тканей [66]. Исследователи из Корнелльского Университета, США (Cornell University, USA) разработали метод индивидуальной 3D-биопечати межпозвоночных дисков, который идеально подходит для конкретного пациента [67]. Заслуживает внимания сообщение о создании бионического уха на основе хондроцитов теленка, гидрогеля (*алгината*) и наночастиц серебра. Созданная конструкция повторяет анатомическую форму человеческого уха, имеет встроенную индуктивную антенну для улавливания электромагнитных колебаний в *Hz*- и *GHz*-диапазонах [68].

ПРИМЕРЫ УСПЕШНОЙ КОММЕРЦИАЛИЗАЦИИ МЕТОДОВ 3D-БИОПЕЧАТИ

Organovo (Сан-Диего, Калифорния, США). Компания Organovo первая разработала и представила на рынок оборудование для 3D-биопечати – NovoGen Bioprinter® Platform. Технологические параметры платформы позволяют создавать функциональные модели костной ткани, тканей печени, почки, кишечника, кожи, кровеносных сосудов, скелетной мышцы, тканей глаза, злокачественных опухолей молочной железы и поджелудочной железы [69, 70]. Для фармацевтических компаний создаются многокомпонентные тканеинженерные конструкции с заранее заданными функциями [71–73]. Значимым успехом компании явилось создание *in vitro* функционирующей 3D-модели ткани печени (ExVive™ Human Liver Tissue). В создании модели использованы первичные человеческие гепатоциты, клетки Купфера, звездчатые клетки (клетки Ито), эндотелиоциты [74]. Полученная модель стабильно функционировала в течение 40 суток [75, 76]. Специалисты компании представили трехслойную модель стенки сосуда человека. Все клеточные популяции в составе созданной конструкции были функционально активны [77, 78]. Компания активно разрабатывает технологию для создания биоэквивалента почки [79].

TeVido Biodevices (Аустин, Техас, США). Компания специализируется на изготовлении персонализированного искусственного комплекса «сосок-ареола» (*nipple areola complex*), использующегося на заключительной стадии реконструкции молочной железы после радикальной мастэктомии [80]. Другое направление деятельности – разработка васкуляризованных заменителей кожных покровов для лечения витилиго, хронических ран и ожогов. В процессе создания биоконструкций используются аутологичные

стволовые клетки, выделенные из жировой ткани и дермы пациента [81].

Nano 3D Biosciences (Хьюстон, Техас, США). Компания разрабатывает технологию создания тканевых сфероидов в магнитном поле (*magnetic 3D bioprinting*) для последующего использования для биопечати. Данная технология в кратчайшие сроки позволяет получать модели тканей для исследований *in vitro* [82–84].

Tissue Regeneration Systems (Плимут, Мичиган, США). Компания разрабатывает и производит полимерные имплантаты для замещения дефектов костной ткани. Продукция компании сертифицирована Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration) и широко используется в стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, травматологии и ортопедии, нейрохирургии [85].

nScrypt (Орlando, Флорида, США). Разработка программного обеспечения, производство биосовместимых материалов и оборудования для 3D-биопечати – комплекс BFF (BioFabrication Facility). В процессе печати возможно одновременно использовать до 4 разных видов биосовместимых материалов, включая живые клеточные популяции. Возможности комплекса позволяют создавать заданные структуры до 10 микрон в диаметре (диаметр человеческого эритроцита от 7 до 10 микрон), с минимальным рабочим объемом материала в диспенсере 100 пиколитров. В 2019 году на борту Международной космической станции в условиях невесомости совместно с исследовательской биотехнологической (космические биотехнологии) компанией Techshot (США) была выполнена 3D-биопечать ткани миокарда человека. Земная гравитация не позволяет печатать биологические объекты крупных размеров – гидрогелевые основы не держат форму, растекаются под собственным весом. Эксперимент доказал работоспособность в условиях невесомости специально сконструированной аддитивной системы [86].

Эти же компании (nScrypt и Techshot), при финансовой поддержке Женевского фонда (The Geneva Foundation – некоммерческая организация, финансирующая исследования в области военной медицины), совместно с Военной академией США (U.S. Military Academy at West Point), Военно-медицинским университетом США (Uniformed Services University) в рамках исследовательской программы 4D Bio3 (4-Dimensional Bioprinting, Biofabrication and Biomanufacturing – междисциплинарная программа биомедицинских исследований и практического внедрения перспективных биотехнологий для нужд армии США) [87] провели испытания ударопрочной версии комплекса BFF – nRugged bioprinter. Оборудование было размещено на базе военно-медицинского

подразделения армии США в пустынной местности Северной Африки, в непосредственной близости от зоны ведения активных боевых действий [88, 89].

Во время полевых испытаний комплекса BFF были изготовлены различные инструменты и расходные материалы медицинского назначения, необходимые как для медицинской службы войскового звена, так и для крупных многопрофильных военных госпиталей:

- ручки-держатели для одноразовых лезвий;
- гемостатические средства;
- перевязочный материал с использованием антибактериального гидрогеля;
- функциональная модель мениска на основе мезенхимальных стволовых клеток человека и гидрогеля в качестве матрикса;
- хирургическая модель 9-го грудного позвонка (Th 9) [90].

Выбор мениска как объекта эксперимента обусловлен высокой частотой травм коленного сустава среди военнослужащих (повреждения мениска у военнослужащих встречаются в 10 раз чаще по сравнению с гражданскими лицами) [91]. Цифровая модель, использованная для печати мениска, была отправлена в виде электронного файла с территории США – это была первая демонстрация киберпроизводства, при котором информация о сложных конструкциях передается через спутниковую связь в отдаленное место для производства функциональной модели [90].

Advanced Solutions Life Sciences (Луисвилл, Кентукки, США). Компания занимается разработкой программного обеспечения для 3D-биопечати. С использованием этих программ создаются трехмерные компьютерные модели для последующего изготовления сложных тканеинженерных конструкций [92]. Оборудование для биопечати собственной разработки *BioAssemblyBot* – сертифицированное, полностью роботизированное многофункциональное устройство на базе 6-осевой (6 осей движения руки) роботизированной руки EPSON [93] для печати функциональных моделей различных тканей и органов, имплантатов сложных геометрических форм [94]. Конструктивные особенности оборудования позволяют печатать васкуляризированные тканеинженерные конструкции для клинического применения непосредственно в операционной – биопечать *in situ* в асептических условиях [95].

MicroFab Technologies Inc (Плейно, Техас, США). Компания является пионером в области разработки метода жидкой биопечати (*ink-jet dispensing*). В настоящее время совместно с Институтом регенеративной медицины Министерства обороны США (*Armed Forces Institute of Regenerative Medicine*) и с одним из ведущих научно-исследовательских медицинских центров *Wake Forest Institute of Regenerative Medicine* разрабатывает технологию ускоренной ре-

генерации ожоговых ран кожи. Основная цель данного проекта – разработать метод биопечати кожи непосредственно на поврежденный участок [96]. Еще одним перспективным направлением деятельности компании является создание специальных оболочек-проводников (*bioabsorbable nerve guidance conduits*), используемых для роста периферических нервов. Данная конструкция помещается между поврежденными участками нерва. Дистальный и проксимальные концы поврежденного нерва соединяются с оболочкой-проводником, процессы роста и регенерации нерва идут внутри проводника. В дальнейшем оболочка-проводник полностью резорбируется [97].

ETEC (*Дирборн, Мичиган, США*). Производит оборудование 3D Bioplotter, с использованием технологий, разработанных в Центре исследования материалов Фрейбурга (*Freiburg Materials Research Center*). Изготавливают сложные тканеинженерные конструкции из различных биосовместимых материалов [98–100]. 3D Bioplotter может одновременно выполнять печать с использованием пяти различных материалов и их смесей (живые клеточные популяции, полимерные гидрогели, керамика, металлы) различной консистенции (*от пастообразных до жидких*), возможно использовать материалы любого происхождения, разной концентрации и с любыми добавками (табл. 4). Каждый пользователь может использовать свои параметры печати [101].

В основе технологии лежит метод экструзии (*выдавливания*) из шприца. Преимущество использования системы подачи материала на основе шприцов – в возможности 3D-печати при комнатной температуре, что позволяет включать в печатные конструкции живой клеточный материал. В комплекте 3D Bioplotter имеются 4 вида печатающих головок:

- низкотемпературная (от 2 до 70 °C);
- высокотемпературная (от 30 до 250 °C);
- ультравысокотемпературная (от 30 до 500 °C);
- УФ-излучаемая (при использовании для печати фотополимерных материалов).

Cyfuse Biomedical (*Токио, Япония*). На оборудовании собственной разработки *Regenova Bio 3D*

Printer с использованием бескаркасного метода (*scaffold-free tissues biofabrication method*) создаются тканеинженерные конструкции. В процессе создания используются сфероиды – клеточные агрегаты сферической формы, образованные из аутологичных или аллогенных клеточных популяций различного происхождения. В основе метода – способность живых клеток образовывать агрегаты сферической формы при культивировании на неадгезивных поверхностях. Тканевой сфероид – это группа от 15 до 20 тысяч клеток, которые сцеплены между собой, образуют пространственную трехмерную структуру в форме сферы. Сфероиды размером от 400 до 600 микрон могут быть однокомпонентными – состоять из одного вида клеток – или многокомпонентными – образованными из различных типов клеток и биоматериалов. Во время печати тканевые сфероиды «нанизываются» на металлическую основу, образованную из тончайших игл (напоминает основу для крепления цветов при составлении икебаны – *KENZAN*). Каждая игла имеет длину 1 см и диаметр 170 микрон, иглы расположены в строго определенной последовательности (9 × 9 или 26 × 26) с интервалом 400 микрон друг от друга) [102]. Возможности технологии *Micro Needle Array Technology (MNAT)* позволяют изготавливать тканевые конструкции из различных типов клеточных популяций. Далее полученная конструкция инкубируется до тех пор, пока сфероиды не соединятся между собой, образовав крупные клеточные ассоциаты, способные самостоятельно синтезировать компоненты внеклеточного матрикса и формировать заданную структуру. Эта технология открывает широкие возможности для биоинженерии тканей и органов [103]. В перспективе возможна печать островков поджелудочной железы, миокарда, кожи [104, 105].

Regenovo Biotechnology (*Ханчжоу, КНР*). Разрабатывает и производит оборудование для 3D-биопечати – *Regenovo 3D bioprinter*, *BIO-ARCHITECT X*. Отличительной особенностью устройства является высокая скорость изготовления моделей. Специальные насадки позволяют одновременно создавать раз-

Таблица 4

Материалы, используемые при работе с 3D Bioplotter
Materials used when working with 3D Bioplotter

Регенерация костной ткани	Направленный транспорт лекарственных веществ (drug release)	Биофабрикация мягких тканей, биопечать органов	Прототипирование 3D-моделей
Гидроксиапатит (НА)	Поликапролактон (PCL)	Суспензии живых клеточных популяций	Полиуретан (PU)
Трикальцийфосфат (TCP)	Поли-D,L-лактид-ко-гликолид (PLGA)	Агар, хитозан, альгинаты, гиалуроновая кислота	Силикон
Титан (паста)	Поли-L-лактид (PLLA)	Желатин, фибрин, агароза, коллаген	Акрилаты

личные типы тканей с высоким уровнем разрешения. Наличие высокоточного инфракрасного лазера дает возможность проверять качество внутренней структуры ткани во время производства. В 3D-биопринтере используется инновационная система микрокомпьютерной томографии, позволяющая печатать широкий ассортимент тканей и органов (включая кожу, мышечную, хрящевую и костную ткани, сухожилия, ткань печени). По прогнозам специалистов компании, массовое «производство» искусственных тканей и органов для трансплантации возможно осуществить через 15–20 лет. Кроме производства оборудования компания производит биоматериалы для трехмерной печати. В настоящее время компания предлагает более 20 наименований биоматериалов из органических и неорганических полимеров. Выживаемость клеток в материалах Regenovo составляет 90%, они функционируют до четырех месяцев [106].

RegenHU (Швейцария). Разработчик программного обеспечения и производитель оборудования (биопринтеры) и расходных материалов на основе коллагеновых гидрогелей. В процессе 3D-биопечати функционально активных биологических эквивалентов кожи, костной и хрящевой тканей человека одновременно используется до 9 различных компонентов (клетки, тканевые сфероиды, различные биоматериалы) [107, 108]. Создана персонализированная 3D-модель медиального мениска человека на основе коллагенового гидрогеля и аутологичных мезенхимальных стволовых клеток, выделенных из костного мозга пациента. Полученный прототип явился отправной точкой для последующих разработок технологий изготовления индивидуальных имплантатов, предназначенных для замены поврежденных менисков [109]. Разработана технология создания биоэквивалента кожи, который морфологически и функционально сопоставим с нативной кожей человека [110]. Предложена новая концепция создания персонализированной ткани миокарда. Из жировой ткани (сальника) пациентов выделяли клеточные популяции и внеклеточный матрикс. Клетки были перепрограммированы в плюрипотентные стволовые клетки, а внеклеточный матрикс был трансформирован в персонализированный коллагеновый гидрогель. После смешивания клеток с гидрогелем их дифференцировали в кардиомиоциты для создания иммуносовместимой и васкуляризированной ткани миокарда, специфичной для конкретного пациента [111].

Osteopore International, Сингапур. Производство персонализированных имплантатов для нейрохирургии, травматологии, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии из биорезорбируемого полимера поликапролактона (polycaprolactone / PLC). PLC представляет собой биоразлагаемый полимер, который полностью распадается и резорбируется *in vivo* пу-

тем гидролиза. Пористая микроструктура материала, которая имитирует строение натуральной губчатой кости человека, обеспечивает заселение клеточными популяциями костного мозга, развитие сети сосудов микроциркуляторного русла. Полное замещение (биорезорбция) имплантата на основе PLC собственной костной тканью пациента происходит в течение 18–24 месяцев [112–114].

OxSyBio, Великобритания. Технологии 3D-биопечати основаны на использовании микрокапель гидрогеля (полимеросом), покрытых липидным слоем. Живые клетки помещают в полимеросомы, что предохраняет клеточный материал от повреждения в процессе печати. Каждая капля имеет такой же размер, как и клетка, и ее можно расположить с точностью до 1 микрона. При печати данным методом можно формировать конструкции различных геометрических форм. Созданные конструкции проводят электрические импульсы, как нервные клетки, в определенном направлении. Значительные успехи достигнуты в области разработки биоматериалов для лечения раневых поверхностей. Планируется создание сложных органов путем комбинации синтетических материалов с живыми клеточными культурами для создания органов и тканей для трансплантаций [115, 116].

ПЕРСПЕКТИВЫ БУДУЩЕГО И ТЕХНОЛОГИИ ДВОЙНОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Анализ отечественных и зарубежных научных публикаций по данной теме указывает на возможность получения технологий для создания полноценно функционирующих искусственных органов с использованием метода 3D-биопечати до конца следующего десятилетия [117]. Однако в настоящее время использование биопечатных тканей и органов в доклинических исследованиях и в клинической практике весьма ограничено [118, 119]. Для этого необходимо решить целый ряд существенных технологических проблем. Получаемые трехмерные печатные конструкции статичны, они не способны воспроизводить натуральную динамическую природу ткани – процессы естественной регенерации и восстановления, которые включают конформационные изменения в структуре [120]. Предстоит совершенствовать характеристики биоматериалов, способных поддерживать пролиферацию и дифференциацию клеток [121–123]. Перспективное направление – создание биосовместимых матриксов из биоматериалов и клеточных элементов, реагирующих на стимулы, такие как температура, pH, влажность, электричество, магнитное поле, свет, звуковые волны, или на сочетание этих раздражителей [124]. Уже начаты разработки моделей, меняющих свою морфологию с течением времени, в соответствии с заданными

стимулами из окружающей среды [125]. Крайне сложная задача – создание васкуляризированных моделей [126, 127]. Для человеческих тканей и органов нормальной анатомической формы и величины необходимо разработать технологии, позволяющие интегрировать в создаваемую модель кровеносные сосуды. Существующие методы 3D-биопечати не позволяют одновременно формировать кровеносные сосуды и остальные элементы, образующие парехиму и строму органа [128]. Полноценная васкуляризация обеспечивает длительное, адекватное функционирование биопечатной конструкции [129].

Для создания сосудистого компонента в печатной модели необходимы более совершенные биопринтеры, разрешение и скорость у современного оборудования недостаточны [130, 131]. Ниже представлены оптимальные технические характеристики оборудования для 3D-биопечати будущего [132]:

- высокая степень свободы и скорость движения в пространстве, позволяющие наносить биоматериалы на неровные поверхности поврежденного органа и восстанавливать утраченные ткани *ex tempore*;

Таблица 5

Потенциал использования метода трехмерной биопечати
Potential for 3D bioprinting

Применение	Описание
Средства маскировки	Использование гибридных биоматериалов с характеристиками технологии stealth при создании одежды и покрытий, малозаметных в радиолокационном, инфракрасном и других областях спектра
Идентификация в боевых условиях	Биологические маркеры для опознавания собственных солдат и солдат союзников (биологический аналог системы опознавания «свой–чужой»)
Компьютеры, базы данных	Компьютеры с использованием ДНК-технологий, биологические модели для компьютерных алгоритмов. Ассоциативная память, вычислительные приборы с использованием биоматериалов. Искусственный разум – белки как средство работы с информацией и энергией
Продукты питания	Пищевые добавки для защиты пищеварительной системы от воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды
Удаленный контроль за состоянием здоровья военнослужащего	Создание имплантируемых биосенсоров, позволяющих в режиме реального времени проводить дистанционный мониторинг жизненных функций организма в боевых условиях, контроль окружающей среды на предмет своевременного оповещения о применении противником оружия массового поражения
Облегченная броня	Защита солдат и боевых систем, защитные покрытия с характеристиками живых тканей, создание самовосстанавливающейся брони для защиты тела
Защита боевых электронных систем от воздействия ионизирующей радиации и электромагнитного излучения	Включение гибридных биомолекул в состав компонентов электронных систем, диоды и транзисторы на биомолекулярной основе
Боевая робототехника	Биологические конструкции-прототипы для создания самодвижущихся бионических платформ, создание антропоморфного робота
Уменьшение размеров и веса оборудования	Молекулярная электроника, биочипы, нанотехнологии
Системы мониторинга окружающей среды в зоне ведения боевых действий	Создание миниатюрных диагностических систем (<i>мини-лаборатория на чипе</i>) для обнаружения и распознавания химических, биологических и радиоактивных веществ
Военно-полевая терапия, военно-полевая хирургия	Ускорение сроков регенерации ран, создание искусственных тканей и органов
Искусственная иммунная система (создание трехмерной иммунной системы человека), разработка вакцин, генные и клеточные технологии	Вакцины с укороченным сроком возникновения иммунитета, создание средств защиты на основе генных и клеточных технологий от оружия массового поражения, новые методы лечения пораженных военнослужащих. Биологический подход к сохранению боеспособности в экстремальных условиях: <ul style="list-style-type: none"> – возможность проектирования принципиально нового сложного белка (белковой машины), который сможет нейтрализовать патогенный организм в течение 24 часов; – изучение механизмов регуляции и экспрессии новых генов и веществ, создаваемых организмом при входе и выходе из экстремальных условий; – редактирование ДНК в живом организме; – биомолекулы, которые способны нейтрализовать последствия длительного отсутствия сна

- высокое разрешение и точность печати, позволяющие наносить биоматериалы с точностью, соответствующей строению нативной ткани;
- возможность одновременного использования различных типов биоматериалов для изготовления гетероклеточных тканей, максимально схожих по строению и функциям нативной ткани;
- компактность для работы в стерильных условиях (ламинарный бокс);
- возможность стерилизации биоматериалов в процессе биопечати;
- полная автоматизация, облегчающая биопечать без вмешательства пользователя;
- универсальность, которая позволяет пользователям модифицировать и расширять технические возможности оборудования для многоцелевого использования;
- простота использования, позволяющая пользователям с минимальными навыками и опытом работать с оборудованием.

Следует отметить, что любая революционная технология всегда имеет потенциал двойного назначения [133, 134]. Возможности использования метода 3D-биопечати в создании новых классов вооружения, средств обеспечения боевых действий, продукции специального и двойного назначения представлены в табл. 5 [135, 136].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дальнейшее совершенствование технологий 3D-биопечати позволит решить проблему дефицита донорского материала и значительно расширит возможности практической трансплантологии [137–140]. Открываются широкие перспективы для разработки новых медицинских изделий и фармакологических препаратов, проведение *in vitro* исследований воздействия на организм человека различных бактериологических, химических и физических факторов: бактериология, иммунология (*ex vivo* создание искусственной иммунной системы), токсикология, радиационная биология, радиационная медицина [141–143]. Применение 3D-печати для предоперационного планирования и производства органов-фантомов для учебных целей будет способствовать повышению профессиональной квалификации хирургов, даст возможность многократно оттачивать технику операции, тем самым на проведение операции понадобится меньше времени. Использование моделей органов может полностью заменить эксперименты на лабораторных животных, значительно снизить стоимость разработки препаратов и сократить сроки проведения лабораторных исследований [144–146].

Мы надеемся, что информация, представленная в данном обзоре, будет информативной для создания полнофункциональных анатомических биоэквивалентов человеческих органов с использованием ад-

дитивных технологий на основе 3D-биопечати. Недалекое будущее подтвердит или опровергнет наши ожидания и прогнозы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Клиническая трансплантология как самостоятельное направление медицины. *Медицинский альманах*. 2008; 5: 14–19. Gautier SV. Klinicheskaia transplantologija kak samostojatel'noe napravlenie mediciny. *Medicinskij al'manah*. 2008; 5: 14–19.
2. Готье СВ. Трансплантология 2008–2018: десять лет развития. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (4): 6–7. Gautier SV. Transplantology 2008–2018: a decade of advancement. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (4): 6–7.
3. Хубутия МШ, Чжао АВ, Шадрин КБ. Послеоперационные осложнения у реципиентов при трансплантации печени: современные представления о патогенезе и основных направлениях профилактики и лечения. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009; 11 (2): 60–66. Khubutia MSh, Zhao AV, Shadrin KB. Postoperative complications in liver transplant recipients: modern considerations of pathogenesis and main areas of prophylaxis and treatment. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009; 11 (2): 60–66. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2009-2-60-66.
4. Климушева НФ. Трансплантация солидных органов: пути оптимизации и повышения эффективности: дис. ... докт. мед. наук. М., 2016; 48. Klimusheva NF. Transplantacija solidnyh organov: puti optimizacii i povysheniija jeffektivnosti. [Dissertation]. М., 2016; 48.
5. Багненко СФ, Резник ОН. Ключевые проблемы развития трансплантологии и задачи высшего медицинского образования. *Трансплантология*. 2017; 9 (3): 192–210. Bagnenko SF, Reznik ON. Key problems of transplantation development and the objectives of higher medical education. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2017; 9 (3): 192–210. doi: 10.23873/2074-0506-2017-9-3-192-210.
6. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2017 году. X сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018; 20 (2): 6–28. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in Russian Federation in 2017. 10th report of the national registry. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2018; 20 (2): 6–28. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2018-2-6-28.
7. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии*

- и искусственных органов.* 2020; 22 (2): 8–34. *Gautier SV, Khomyakov SM.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2020; 22 (2): 8–34. doi: 10.15825/1995-1191-2020-2-8-34.
8. *Готье СВ, Хомяков СМ.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2021; 23 (3): 8–34. *Gautier SV, Khomyakov SM.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2021; 23 (3): 8–34. doi: 10.15825/1995-1191-2021-3-8-34.
 9. *Ма ПХ.* Biomimetic materials for tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008; 60 (2): 184–198. doi: 10.1016/j.addr.2007.08.041.
 10. *Севастьянов ВИ.* Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2014; 16 (3): 93–108. *Sevastianov VI.* Technologies of tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2014; 16 (3): 93–108. (In Russ.). doi: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108.
 11. *Kim JA, Kim HN, Im SK, Chung S, Kang JY, Choi N.* Collagen-based brain microvasculature model *in vitro* using three-dimensional printed template. *Biomicrofluidics.* 2015; 9 (2): 024115. doi: 10.1063/1.4917508.
 12. *Mori H, Gupta A, Torii S, Harari E, Jinnouchi H, Virmani R, Finn AV.* Clinical implications of blood-material interaction and drug eluting stent polymers in review. *Expert Rev Med Devices.* 2017; 14 (9): 707–716. doi: 10.1080/17434440.2017.1363646.
 13. *Кувьда ЕВ, Губарева ЕА, Гуменюк ИС, Карал-оглы ДД.* Изучение биосовместимости ацеллюлярных матриц легких приматов и возможностей их использования в качестве тканеинженерных конструкций. *Современные технологии в медицине.* 2017; 9 (4): 82–88. *Kuevda EV, Gubareva EA, Gumenyuk IS, Karal-ogly DD.* A Study of Biocompatibility of Acellular Matrices of Primate Lungs and the Potential for Their Application as Tissue-Engineering Constructions. *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2017; 9 (4): 82–88. doi: 10.17691/stm2017.9.4.10.
 14. *Репин ВС, Сабурин ИИ.* От трансплантации органов к репаративным сфероидам и «микротканям» в суспензионной 3D-культуре. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2012; 7 (1): 106–108. *Repin VS, Saburina IN.* От transplantacii organov k reparativnym sferoidam i «mikrotkanjam» v suspenzionnoj 3D-kul'ture. *Kletochnaja transplantologija i tkanevaja inzhenerija.* 2012; 7 (1): 106–108.
 15. *Готье СВ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА, Крашенинников МЕ, Ильинский ИМ, Можейко НП и др.* Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование). *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2013; 68 (4): 44–51. *Gautier SV, Shagidulin MYu, Onishchenko NA, Krashennnikov ME, Il'inskii IM, Mozheiko NP et al.* Correction of cronic liver failure by transplantation of liver cells suspension and cell-engineering designs (experimental investigation). *Annals Of The Russian Academy Of Medical Sciences.* 2013; 68 (4): 44–51. doi: 10.15690/vramn.v68i4.610.
 16. *Layek B, Lipp L, Singh J.* Cell Penetrating Peptide Conjugated Chitosan for Enhanced Delivery of Nucleic Acid. *Int J Mol Sci.* 2015; 16 (12): 28912–28930. doi: 10.3390/ijms161226142.
 17. *Резник ОН, Кузьмин ДО, Скворцов АЕ, Резник АО.* Биобанки – неопределимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2016; 18 (4): 123–132. *Reznik ON, Kuzmin DO, Skvortsov AE, Reznik AO.* Biobanks are an essential tool for transplantation. history, current state, perspectives. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs.* 2016; 18 (4): 123–132. doi: 10.15825/1995-1191-2016-4-123-132.
 18. *Уграйская СВ, Шишова НВ, Гагаринский ЕЛ, Швирст НЭ, Каурова СА, Гольтыев МВ и др.* Влияние гелия на криоконсервацию клеток линий HeLa и L929. *Биофизика.* 2018; 63 (3): 510–517. *Ugraitskaya SV, Shishova NV, Gagarinskiy EL, Shvirst NE, Kaurova SA, Goltyaev MV et al.* Effect of Helium on Cryopreservation of HeLa and L929 Cells. *Biophysics.* 2018; 63 (3): 510–517.
 19. *Hasan M, Fayter AER, Gibson MI.* Ice Recrystallization Inhibiting Polymers Enable Glycerol-Free Cryopreservation of Microorganisms. *Biomacromolecules.* 2018; 19 (8): 3371–3376. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00660.
 20. *Klebe RJ.* Cytoscribing: a method for micropositioning cells and the construction of two- and three-dimensional synthetic tissues. *Exp Cell Res.* 1988; 179 (2): 362–373. doi: 10.1016/0014-4827(88)90275-3.
 21. *Thayer P, Martinez H, Gatenholm E.* History and Trends of 3D Bioprinting. *Methods Mol Biol.* 2020; 2140: 3–18. doi: 10.1007/978-1-0716-0520-2_1.
 22. *Mota FB, Braga LAM, Cabral BP, Conte Filho KG.* Future of Bioprinted Tissues and Organs: A Two-Wave Global Survey. *Foresight and STI Governance.* 2022; 16 (1): 6–20. doi: 10.17323/2500-2597.2022.1.6.20.
 23. *Балясин МВ, Барановский ДС, Демченко АГ, Файзуллин АЛ, Красильникова ОА, Клабуков ИД и др.* Экспериментальная ортотопическая имплантация тканеинженерной конструкции трахеи, созданной на основе заселенного мезенхимальными и эпителиальными клетками девитализированного матрикса. *Вестник трансплантологии и искусственных органов.* 2019; 21 (4): 96–107. *Balyasin MV, Baranovsky DS, Demchenko AG, Fayzullin AL, Krasilnikova OA, Klabukov ID et al.* Experimental orthotopic implantation of tissue-engineered tracheal graft created based on devitalized scaffold seeded with mesenchymal and epithelial cells. *Russian Journal of Transplantology*

- logy and Artificial Organs. 2019; 21 (4): 96–107. doi: 10.15825/1995-1191-2019-4-96-107.
24. Кокорев ОВ. Саногенетическое обоснование применения тканеинженерных конструкций на основе пористого никелида титана при патологии различного генеза: дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2019. 44 с. *Kokorev OV. Sanogeneticheskoe obosnovanie primeneniya tkaneinzhenernykh konstrukcij na osnove poristogo nikelida titana pri patologii razlichnogo geneza. [Dissertation]. Tomsk, 2019. 44.*
 25. Grand View Research (2021) 3D Bioprinting Market Size, Share and Trends Analysis Report by Technology (Magnetic Levitation, Inkjet-based), by Application (Medical, Dental, Biosensors, Bioinks), by Region, and Segment Forecasts, 2021–2028, San Francisco, CA: Grand View Research. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/3d-bioprinting-market>.
 26. Choudhury D, Anand S, Naing MW. The arrival of commercial bioprinters – Towards 3D bioprinting revolution! *Int J Bioprint*. 2018; 4 (2): 139. doi: 10.18063/IJB.v4i2.139.
 27. Mota C, Camarero-Espinosa S, Baker MB, Wieringa P, Moroni L. Bioprinting: From Tissue and Organ Development to *in vitro* Models. *Chem Rev*. 2020; 120 (19): 10547–10607. doi: 10.1021/acs.chemrev.9b00789.
 28. Mota F, Braga L, Rocha L, Cabral B. 3D and 4D bioprinted human model patenting and the future of drug development. *Nat Biotechnol*. 2020; 38 (6): 689–694. doi: 10.1038/s41587-020-0540-1.
 29. Advances in replacement organs and tissue engineering. Technical Insights, Frost & Sullivan. 2008. Available from: <https://store.frost.com/advances-in-tissue-engineering-and-organ-regeneration-technical-insights.html>.
 30. Ozbolat IT, Bashirul Khoda AKM. Design of a New Parametric Path Plan for Additive Manufacturing of Hollow Porous Structures With Functionally Graded Materials. *J Comput Inf Sci Eng*. 2014; 14 (4) doi: 10.1115/1.402841831.
 31. Коровин АЕ, Нагибович ОА, Пелешок СА, Копыленкова ТИ, Шилин ВП, Ольховик АЮ и др. 3D-моделирование и биопрототипирование в военной медицине. *Клиническая патофизиология*. 2015; 3: 17–23. *Korovin AE, Nagibovich OA, Peleshok SA, Kopylenkova TI, Shilin VP, Ol'hovik AYU i dr. 3D-modelirovanie i bioprototipirovanie v voennoj medicine. Klinicheskaja patofiziologija*. 2015; 3: 17–23.
 32. Ozbolat IT, Yu Y. Bioprinting toward organ fabrication: challenges and future trends. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013; 60 (3): 691–699. doi: 10.1109/TBME.2013.2243912.
 33. Schiele NR, Corr DT, Huang Y, Raof NA, Xie Y, Christey DB. Laser-based direct-write techniques for cell printing. *Biofabrication*. 2010; 2 (3): 032001. doi: 10.1088/1758-5082/2/3/032001.33.
 34. Богородский СЭ, Василец ВН, Кротова ЛИ, Минаева СА, Миронов АВ, Немец ЕА и др. Формирование биоактивных высокопористых полимерных матриц для тканевой инженерии. *Перспективные материалы*. 2013; 5: 44–54. *Bogorodskij SE, Vasilec VN, Krotova LI, Minaeva SA, Mironov AV, Nemes EA i dr. Formirovanie bioaktivnykh vysokoporistykh polimernykh matriksov dlja tkanevoj inzhenerii. Perspektivnye materialy*. 2013; 5: 44–54.
 35. Гулай ЮС, Крашенинников МЕ, Шагидулин МЮ, Онищенко НА. Тканевая инженерия печени (современное состояние проблемы по данным зарубежных источников). *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014; 16 (2): 103–113. *Gulay YuS, Krashennnikov ME, Shagidulin MYu, Onishchenko NA. Hepatic tissue engineering (modern state of this problem). Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16 (2): 103–113. doi: 10.15825/1995-1191-2014-2-103-113.
 36. Онищенко НА, Гулай ЮС, Шагидулин МЮ, Никольская АО, Башкина ЛВ. Разработка имплантируемых клеточно- и тканеинженерных конструкций вспомогательной печени для лечения печеночной недостаточности. *Гены и клетки*. 2015; 10 (1): 6–17. *Onishchenko NA, Gulay YuS, Shagidulin MYu, Nikolskaya AO, Bashkina LV. Development of implantable cell-tissue-engineering designs of auxiliary liver for the treatment of liver failure. Genes & Cells*. 2015; 10 (1): 6–17.
 37. Murua A, Portero A, Orive G, Hernández RM, de Castro M, Pedraz JL. Cell microencapsulation technology: towards clinical application. *J Control Release*. 2008; 132 (2): 76–83. doi: 10.1016/j.jconrel.2008.08.010.
 38. Wu C, Pan J, Bao Z, Yu Y. Fabrication and characterization of chitosan microcarrier for hepatocyte culture. *J Mater Sci Mater Med*. 2007; 18 (11): 2211–2214. doi: 10.1007/s10856-007-3071-0.
 39. Zhao S, Zhang J, Zhu M, Zhang Y, Liu Z, Tao C et al. Three-dimensional printed strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for repairing rat critical-sized calvarial defects. *Acta Biomater*. 2015; 12: 270–280. doi: 10.1016/j.actbio.2014.10.015.
 40. Кириллова АД. Тканеспецифические матрицы из децеллюляризованных фрагментов печени и суставного хряща для тканевой инженерии: дис. ... канд. биол. наук. М., 2021. 27 с. *Kirillova AD. Tkanespecificheskie matriksy iz decelljuljarizovannykh fragmentov pecheni i sustavnogo hrjashha dlja tkanevoj inzhenerii. [Dissertation]. M., 2021. 27.*
 41. Gasperini L, Mano JF, Reis RL. Natural polymers for the microencapsulation of cells. *JR Soc Interface*. 2014; 11 (100): 20140817. doi: 10.1098/rsif.2014.0817.
 42. Markstedt K, Mantas A, Tournier I, Martínez Ávila H, Hägg D, Gatenholm P. 3D Bioprinting Human Chondrocytes with Nanocellulose-Alginate Bioink for Cartilage Tissue Engineering Applications. *Biomacromolecules*. 2015; 16 (5): 1489–1496. doi: 10.1021/acs.biomac.5b00188.
 43. Моисенович ММ, Пустовалова ОЛ, Арhipова АУ, Василева ТУ, Сокколова ОС, Богущ ВГ et al. *In vitro* and *in vivo* biocompatibility studies of a recombinant analogue of spidroin 1 scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2011; 96 (1): 125–131. doi: 10.1002/jbm.a.32968.

44. Rhodes CJ. Toxicology of the Human Environment – the critical role of free radicals. London: Taylor and Francis; 2000.
45. Mahmood A, Patel D, Hickson B, DesRochers J, Hu X. Recent Progress in Biopolymer-Based Hydrogel Materials for Biomedical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (3): 1415. doi: 10.3390/ijms23031415.
46. Chistiakov DA. Liver regenerative medicine: advances and challenges. *Cells Tissues Organs*. 2012; 196 (4): 291–312. doi: 10.1159/000335697.
47. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014; 32 (8): 773–785. doi: 10.1038/nbt.2958.
48. Gaetani R, Doevendans PA, Metz CH, Alblas J, Messina E, Giacomello A et al. Cardiac tissue engineering using tissue printing technology and human cardiac progenitor cells. *Biomaterials*. 2012; 33 (6): 1782–1790. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.11.003.
49. Fedorovich NE, Schuurman W, Wijnberg HM, Prins HJ, van Weeren PR, Malda J et al. Biofabrication of osteochondral tissue equivalents by printing topologically defined, cell-laden hydrogel scaffolds. *Tissue Eng Part C Methods*. 2012; 18 (1): 33–44. doi: 10.1089/ten.TEC.2011.0060.
50. Norotte C, Marga FS, Niklason LE, Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. *Biomaterials*. 2009; 30 (30): 5910–5917. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.06.034.
51. Lee W, Debasitis JC, Lee VK, Lee JH, Fischer K, Edminster K et al. Multi-layered culture of human skin fibroblasts and keratinocytes through three-dimensional freeform fabrication. *Biomaterials*. 2009; 30 (8): 1587–1595. doi: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.009.
52. Owens CM, Marga F, Forgacs G, Heesch CM. Biofabrication and testing of a fully cellular nerve graft. *Biofabrication*. 2013; 5 (4): 045007. doi: 10.1088/1758-5082/5/4/045007.
53. Chang R, Emami K, Wu H, Sun W. Biofabrication of a three-dimensional liver micro-organ as an *in vitro* drug metabolism model. *Biofabrication*. 2010; 2 (4): 045004. doi: 10.1088/1758-5082/2/4/045004.
54. Taniguchi D, Matsumoto K, Tsuchiya T, Machino R, Takeoka Y, Elgalad A et al. Scaffold-free trachea regeneration by tissue engineering with bio-3D printing. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018; 26 (5): 745–752. doi: 10.1093/icvts/ivx444.
55. Horváth L, Umehara Y, Jud C, Blank F, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Engineering an *in vitro* air-blood barrier by 3D bioprinting. *Sci Rep*. 2015; 5: 7974. doi: 10.1038/srep07974.
56. Gilevich IV, Sotnichenko AS, Karal-Ogly DD, Gubareva EA, Kuevda EV, Polyakov IS et al. *In vivo* Experimental Study of Biological Compatibility of Tissue Engineered Tracheal Construct in Laboratory Primates. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 164 (6): 770–774. doi: 10.1007/s10517-018-4077-y.
57. Estermann M, Bisig C, Septiadi D, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Bioprinting for Human Respiratory and Gastrointestinal *in vitro* Models. *Methods Mol Biol*. 2020; 2140: 199–215. doi: 10.1007/978-1-0716-0520-2_13.
58. Visconti RP, Kasyanov V, Gentile C, Zhang J, Markwald RR, Mironov V. Towards organ printing: engineering an intra-organ branched vascular tree. *Expert Opin Biol Ther*. 2010; 10 (3): 409–420. doi: 10.1517/14712590903563352.
59. Marga F, Jakab K, Khatiwala C, Shepherd B, Dorfman S, Hubbard B et al. Toward engineering functional organ modules by additive manufacturing. *Biofabrication*. 2012; 4 (2): 022001. doi: 10.1088/1758-5082/4/2/022001.
60. Itoh M, Nakayama K, Noguchi R, Kamohara K, Furukawa K, Uchihashi K et al. Scaffold-Free Tubular Tissues Created by a Bio-3D Printer Undergo Remodeling and Endothelialization when Implanted in Rat Aortae. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0136681. doi: 10.1371/journal.pone.0136681.
61. Hinton TJ, Jallerat Q, Palchesko RN, Park JH, Grodzicki MS, Shue HJ et al. Three-dimensional printing of complex biological structures by freeform reversible embedding of suspended hydrogels. *Sci Adv*. 2015; 1 (9): e1500758. doi: 10.1126/sciadv.1500758.
62. Yamamoto T, Funahashi Y, Mastukawa Y, Tsuji Y, Mizuno H, Nakayama K et al. MP19-17 Human urethra-engineered with human mesenchymal stem cell with maturation by rearrangement of cells for self-organization – newly developed scaffold-free three-dimensional bio-printer. *The Journal of Urology*. 2015; 193 (4): e221–e222. doi: 10.1016/j.juro.2015.02.1009.
63. Lemaire F, Moeun BN, Champion KS, Getsios S, Wadsworth S, Russo V et al. P.170: Preliminary Results on the Development of a Perfusion Device to Study the Function of 3D Bioprinted Pancreatic Tissue *In Vitro*. *Transplantation*. 2021; 105 (12 Suppl 2): S72. doi: 10.1097/01.tp.0000804724.41562.ec.
64. Dickman C, Campbell S, Tong H, Jalili R, Beyer S, Mohamed T et al. 3D bioprinted hepatocyte and mesenchymal stem cell spheroids as a cell therapy for liver disease. *Journal of Hepatology*. 2022; 77 (S1): S764.
65. Sharma R, Smits IPM, De La Vega L, Lee C, Wilberth SM. 3D Bioprinting Pluripotent Stem Cell Derived Neural Tissues Using a Novel Fibrin Bioink Containing Drug Releasing Microspheres. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 57. doi: 10.3389/fbioe.2020.00057.
66. Dickman CTD, Russo V, Thain K, Pan S, Beyer ST, Walus K et al. Functional characterization of 3D contractile smooth muscle tissues generated using a unique microfluidic 3D bioprinting technology. *FASEB J*. 2020; 34 (1): 1652–1664. doi: 10.1096/fj.201901063RR.
67. Bowles RD, Gebhard HH, Härtl R, Bonassar LJ. Tissue-engineered intervertebral discs produce new matrix, maintain disc height, and restore biomechanical function to the rodent spine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108 (32): 13106–13111. doi: 10.1073/pnas.1107094108.
68. Mannoor MS, Jiang Z, James T, Kong YL, Malatesta KA, Soboyejo WO et al. 3D printed bionic ears. *Nano Lett*. 2013; 13 (6): 2634–2639. doi: 10.1021/nl4007744.
69. Madden LR, Nguyen TV, Garcia-Mojica S, Shah V, Le AV, Peier A et al. Bioprinted 3D Primary Human

- Intestinal Tissues Model Aspects of Native Physiology and ADME/Tox Functions. *iScience*. 2018; 2: 156–167. doi: 10.1016/j.isci.2018.03.015.
70. Langer EM, Allen-Petersen BL, King SM, Kendersky ND, Turnidge MA, Kuziel GM et al. Modeling Tumor Phenotypes *In Vitro* with Three-Dimensional Bioprinting. *Cell Rep*. 2019; 26 (3): 608–623.e6. doi: 10.1016/j.celrep.2018.12.090.
 71. Nguyen DG, Pentoney SL Jr. Bioprinted three dimensional human tissues for toxicology and disease modeling. *Drug Discov Today Technol*. 2017; 23: 37–44. doi: 10.1016/j.ddtec.2017.03.001.
 72. Hardwick RN, Viergever C, Chen AE, Nguyen DG. 3D bioengineered tissues: From advancements in *in vitro* safety to new horizons in disease modeling. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101 (4): 453–457. doi: 10.1002/cpt.569.
 73. Ma X, Liu J, Zhu W, Tang M, Lawrence N, Yu C et al. 3D bioprinting of functional tissue models for personalized drug screening and *in vitro* disease modeling. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; 132: 235–251. doi: 10.1016/j.addr.2018.06.011.
 74. Norona LM, Nguyen DG, Gerber DA, Presnell SC, LeCluyse EL. Editor's Highlight: Modeling Compound-Induced Fibrogenesis *In Vitro* Using Three-Dimensional Bioprinted Human Liver Tissues. *Toxicol Sci*. 2016; 154 (2): 354–367. doi: 10.1093/toxsci/kfw169.
 75. Organovo Synthesizes Human Liver Tissue With 3D Bioprinting. Available from: <https://www.bioprocess-online.com/doc/organovo-synthesizes-human-liver-tissue-with-d-bioprinting-0001/>.
 76. Architecture of ExVive™ 3D Bioprinted Human Liver Tissue with distinct hepatocellular (HC) and non-parenchymal cell (NPC) compartments. Available from: <https://organovo.com/technology-platform/>.
 77. Maina RM, Barahona MJ, Finotti M, Lysyy T, Geibel P, D'Amico F, Mulligan D et al. Generating vascular conduits: from tissue engineering to three-dimensional bioprinting. *Innov Surg Sci*. 2018; 3 (3): 203–213. doi: 10.1515/iss-2018-0016.
 78. Fazal F, Raghav S, Callanan A, Koutsos V, Radacsi N. Recent advancements in the bioprinting of vascular grafts. *Biofabrication*. 2021; 13 (3). doi: 10.1088/1758-5090/ac0963.
 79. Lawlor KT, Vanslambrouck JM, Higgins JW, Chambon A, Bishard K, Arndt D et al. Cellular extrusion bioprinting improves kidney organoid reproducibility and conformation. *Nat Mater*. 2021; 20 (2): 260–271. doi: 10.1038/s41563-020-00853-9.
 80. Moroni S, Casettari L, Lamprou DA. 3D and 4D Printing in the Fight against Breast Cancer. *Biosensors (Basel)*. 2022; 12 (8): 568. doi: 10.3390/bios12080568.
 81. TeVido BioDevices: Recuperating Lost Skin Pigmentation Through Advanced Cellular Therapy. Available from: <http://tevidobiodevices.com>.
 82. Nano3D Biosciences Makes Major 3D Bioprinting Breakthrough in Breast Cancer Research. Available from: <https://3dprint.com/22681/nano3d-rbcc-3d-print-cancer>.
 83. 3D Cell Culture Technologies Global Market Report 2021: COVID-19 Growth and Change to 2030 provides strategists, marketers and senior management with the critical information they need to assess the global 3d cell culture technologies market. Available from: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5446076/3d-cell-culture-technologies-global-market-report>.
 84. Rainbow Coral and Nano3D Biosciences Pursue New 3D Bioprinting Opportunities, Partnerships. Available from: <http://www.rainbowbiosciences.com>.
 85. 3-D Printed Implants Hit The Market, Pave The Way For More Personalized Devices. Available from: http://tissuesys.com/trs_media/publications/The_Gray_Sheet_3D_Printer.pdf.
 86. New NASA video shows how nScrypt's BFF bioprinter will be used in space. Available from: <https://www.3dprintingmedia.network/spacex-launches-nscrypts-bff-bioprinter-space>.
 87. 4D Bio3 – The Geneva Foundation. Available from: <https://genevausa.org/wp-content/uploads/2019/03/4d-bio3-with-dr-ho.pdf>.
 88. Ruggedized 3D printers for medical use in harsh military environments. Available from: <https://www.eetimes.com/ruggedized-3d-printers-for-medical-use-in-harsh-military-environments/>.
 89. Cadets research bioprinting to improve soldier care in the future. Available from: https://www.army.mil/article/232736/cadets_research_bioprinting_to_improve_soldier_care_in_the_future.
 90. Bandages, Knee Cartilage, Surgical Tools Successfully 3D Printed in Desert Deployment Zone. Available from: https://www.odtmag.com/contents/view_breaking-news/2019-10-08/bandages-knee-cartilage-surgical-tools-successfully-3d-printed-in-desert-deployment-zone.
 91. Donohue MA, Zhou L, Haley CA. Meniscus Injuries in the Military Athlete. *J Knee Surg*. 2019; 32 (2): 123–126. doi: 10.1055/s-0038-1676959.
 92. Strobel HA, Schultz A, Moss SM, Eli R, Hoying JB. Quantifying Vascular Density in Tissue Engineered Constructs Using Machine Learning. *Front Physiol*. 2021; 12: 650714. doi: 10.3389/fphys.2021.650714.
 93. Explore 6-Axis Robots by Series. Available from: <https://epson.com/6-axis-robots-product-family>.
 94. A Robot That Prints Tissue. Available from: <https://www.asme.org/topics-resources/content/a-robot-that-prints-tissue>.
 95. Strobel HA, Gerton T, Hoying JB. Vascularized adipocyte organoid model using isolated human microvessel fragments. *Biofabrication*. 2021; 13 (3). doi: 10.1088/1758-5090/abe187.
 96. Bio-printed Constructs for Battlefield Burn Repairs. Available from: <https://www.microfab.com/3-d-printing>.
 97. Onode E, Uemura T, Takamatsu K, Yokoi T, Shintani K, Hama S et al. Bioabsorbable nerve conduits three-dimensionally coated with human induced pluripotent stem cell-derived neural stem/progenitor cells promote peripheral nerve regeneration in rats. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 4204. doi: 10.1038/s41598-021-83385-9.

98. Digital fabrication by multi-materials additive manufacturing 4D-Printing. Available from: <https://www.fmf.uni-freiburg.de/de/projects/the-freiburg-3d-printing-alliance-f3d/the-freiburg-3d-printing-alliance-f3d>.
99. Ligon SC, Liska R, Stampfl J, Gurr M, Mülhaupt R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem Rev*. 2017; 117 (15): 10212–10290. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00074.
100. Ozbolat IT, Moncal KK, Gudapati H. Evaluation of bioprinter technologies. *Additive Manufacturing*. 2017; 13: 179–200. doi: 10.1016/j.addma.2016.10.003.
101. EnvisionTEC: 3D-Bioplotter. Available from: <https://3dsman.com/envisiontec-3d-bioplotter>.
102. Shudo Y, MacArthur JW, Kunitomi Y, Joubert L, Kawamura M, Ono J et al. Three-Dimensional Multilayered Microstructure Using Needle Array Bioprinting System. *Tissue Eng Part A*. 2020; 26 (5–6): 350–357. doi: 10.1089/ten.TEA.2019.0313.
103. Moldovan NI, Hibino N, Nakayama K. Principles of the Kenzan Method for Robotic Cell Spheroid-Based Three-Dimensional Bioprinting. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017; 23 (3): 237–244. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0322.
104. Moldovan L, Barnard A, Gil CH, Lin Y, Grant MB, Yoder MC et al. iPSC-Derived Vascular Cell Spheroids as Building Blocks for Scaffold-Free Biofabrication. *Biotechnol J*. 2017; 12 (12). doi: 10.1002/biot.201700444.
105. Aguilar IN, Smith LJ, Olivos DJ 3rd, Chu TG, Kacena MA, Wagner DR. Scaffold-free Bioprinting of Mesenchymal Stem Cells with the Regenova Printer: Optimization of Printing Parameters. *Bioprinting*. 2019; 15: e00048. doi: 10.1016/j.bprint.2019.e00048.
106. Cui Y, Jin R, Zhang Y, Yu M, Zhou Y, Wang LQ. Cellulose Nanocrystal-Enhanced Thermal-Sensitive Hydrogels of Block Copolymers for 3D Bioprinting. *Int J Bioprint*. 2021; 7 (4): 397. doi: 10.18063/ijb.v7i4.397.
107. Daly AC, Pitacco P, Nulty J, Cunniffe GM, Kelly DJ. 3D printed microchannel networks to direct vascularisation during endochondral bone repair. *Biomaterials*. 2018; 162: 34–46. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.01.057.
108. Daly AC, Kelly DJ. Biofabrication of spatially organised tissues by directing the growth of cellular spheroids within 3D printed polymeric microchambers. *Biomaterials*. 2019; 197: 194–206. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.12.028.
109. Filardo G, Petretta M, Cavallo C, Roseti L, Durante S, Albisinni U et al. Patient-specific meniscus prototype based on 3D bioprinting of human cell-laden scaffold. *Bone Joint Res*. 2019; 8: 101–106. doi: 10.1302/2046-3758.82.BJR-2018-0134.R1.
110. Derr K, Zou J, Luo K, Song MJ, Sittampalam GS, Zhou C et al. Fully Three-Dimensional Bioprinted Skin Equivalent Constructs with Validated Morphology and Barrier Function. *Tissue Eng Part C Methods*. 2019; 25 (6): 334–343. doi: 10.1089/ten.TEC.2018.0318.
111. Noor N, Shapira A, Edri R, Gal I, Wertheim L, Dvir T. 3D Printing of Personalized Thick and Perfusable Cardiac Patches and Hearts. *Adv Sci (Weinh)*. 2019; 6 (11): 1900344. doi: 10.1002/advs.201900344.
112. Rai B, Oest ME, Dupont KM, Ho KH, Teoh SH, Goldberg RE. Combination of platelet-rich plasma with polylactopropionate-tricalcium phosphate scaffolds for segmental bone defect repair. *J Biomed Mater Res A*. 2007; 81 (4): 888–899. doi: 10.1002/jbma.a.31142.
113. Seen S, Young S, Lang SS, Lim TC, Amrith S, Sundar G. Orbital Implants in Orbital Fracture Reconstruction: A Ten-Year Series. *Craniofacial Trauma Reconstr*. 2021; 14 (1): 56–63. doi: 10.1177/1943387520939032.
114. Laubach M, Suresh S, Herath B, Wille ML, Delbrück H, Alabdulrahman H et al. Clinical translation of a patient-specific scaffold-guided bone regeneration concept in four cases with large long bone defects. *J Orthop Translat*. 2022; 34: 73–84. doi: 10.1016/j.jot.2022.04.004.
115. Villar G, Graham AD, Bayley H. A tissue-like printed material. *Science (New York, N.Y.)*. 2013; 340 (6128): 48–52. doi: 10.1126/science.1229495.
116. Li J, Baxani DK, Jamieson WD, Xu W, Rocha VG, Barrow DA et al. Formation of Polarized, Functional Artificial Cells from Compartmentalized Droplet Networks and Nanomaterials, Using One-Step, Dual-Material 3D-Printed Microfluidics. *Adv Sci (Weinh)*. 2019; 7 (1): 1901719. doi: 10.1002/advs.201901719.
117. Tibbetts JH. The Future of Bioprinting: Multidisciplinary teams seek to create living human organs. *BioScience*. 2021; 71 (6): 564–570. doi: 10.1093/biosci/biab046.
118. Vijayavenkataraman S, Yan WC, Lu WF, Wang CH, Fuh JYH. 3D bioprinting of tissues and organs for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018; 132: 296–332. doi: 10.1016/j.addr.2018.07.004.
119. Murphy SV, De Coppi P, Atala A. Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting. *Nat Biomed Eng*. 2020; 4 (4): 370–380. doi: 10.1038/s41551-019-0471-7.
120. Xiao Y, Ahadian S, Radisic M. Biochemical and Biophysical Cues in Matrix Design for Chronic and Diabetic Wound Treatment. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017; 23 (1): 9–26. doi: 10.1089/ten.TEB.2016.0200.
121. Park SH, Jung CS, Min BH. Advances in three-dimensional bioprinting for hard tissue engineering. *Tissue Eng Regen Med*. 2016; 13 (6): 622–635. doi: 10.1007/s13770-016-0145-4.
122. Huang Y, Zhang XF, Gao G, Yonezawa T, Cui X. 3D bioprinting and the current applications in tissue engineering. *Biotechnol J*. 2017; 12 (8): 1600734. doi: 10.1002/biot.201600734.
123. Heinrich MA, Liu W, Jimenez A, Yang J, Akpek A, Liu X et al. 3D Bioprinting: from Benches to Translational Applications. *Small*. 2019; 15 (23): e1805510. doi: 10.1002/smll.201805510.
124. Ashammakhi N, Ahadian S, Zengjie F, Suthiwanich K, Lorestani F, Orive G et al. Advances and Future Perspectives in 4D Bioprinting. *Biotechnol J*. 2018; 13 (12): e1800148. doi: 10.1002/biot.201800148.
125. Mao S, Pang Y, Liu T, Shao Y, He J, Yang H et al. Bioprinting of *in vitro* tumor models for personalized cancer treatment: a review. *Biofabrication*. 2020; 12 (4): 042001. doi: 10.1088/1758-5090/ab97c0.
126. Gao G, Cui X. Three-dimensional bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. *Biotechnol Lett*. 2016; 38(2): 203–211. doi: 10.1007/s10529-015-1975-1.

127. Zhu W, Yu C, Sun B, Chen S. Bioprinting of Complex Vascularized Tissues. *Methods Mol Biol.* 2021; 2147: 163–173. doi: 10.1007/978-1-0716-0611-7_14.
128. Yu J, Park SA, Kim WD, Ha T, Xin YZ, Lee J et al. Current Advances in 3D Bioprinting Technology and Its Applications for Tissue Engineering. *Polymers (Basel).* 2020; 12 (12): 2958. doi: 10.3390/polym12122958.
129. de Vries RB, Leenaars M, Tra J, Huijbregtse R, Bongers E, Jansen JA et al. The potential of tissue engineering for developing alternatives to animal experiments: a systematic review. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015; 9 (7): 771–778. doi: 10.1002/term.1703.
130. Zhang J, Wehrle E, Rubert M, Müller R. 3D Bioprinting of Human Tissues: Biofabrication, Bioinks, and Bioreactors. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (8): 3971. doi: 10.3390/ijms22083971.
131. Dias JR, Ribeiro N, Baptista-Silva S, Costa-Pinto AR, Alves N, Oliveira AL. In situ Enabling Approaches for Tissue Regeneration: Current Challenges and New Developments. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8: 85. doi: 10.3389/fbioe.2020.00085.
132. Dababneh AB, Ozbolat IT. Bioprinting Technology: A Current State-of-the-Art Review. *ASME J Manuf Sci Eng.* 2014; 136 (6): 061016. doi: 10.1115/1.4028512.
133. Бобылов ЮА. Об угрозах нового биологического оружия и биобезопасности России. *Качественная клиническая практика.* 2008; (3): 94–99. Bobulov JuA. Ob ugrozakh novogo biologicheskogo oruzhija i biobezopasnosti Rossii. *Kachestvennaja klinicheskaja praktika.* 2008; (3): 94–99.
134. Буренок ВМ, Ивлев АА, Корчак ВЮ. Аналитический обзор деятельности Управления перспективных исследовательских проектов МО США. *Развитие военных технологий XXI века: проблемы, планирование, реализация.* Тверь: Купол, 2009: 93; 624. Burenok VM, Ivlev AA, Korchak VJu. Analiticheskij obzor dejatel'nosti Upravlenija perspektivnyh issledovatel'skih proektov MO SShA. *Razvitie voennyh tehnologij XXI veka: problemy, planirovanie, realizacija.* Tver': Kupol, 2009: 93; 624.
135. A Compendium of DARPA Programs. Available from: www.darpa.mil/body/strategic.html.
136. Клабуков ИД. Исследовательская программа DARPA на 2015 год. М.: Исследовательское сообщество, 2014; 96. Klabukov ID. Issledovatel'skaja programma DARPA na 2015 god. M.: Issledovatel'skoe soobshhestvo, 2014; 96. doi: 10.2139/ssrn.2439081.
137. Wang Z, Kapadia W, Li C, Lin F, Pereira RF, Granja PL et al. Tissue-specific engineering: 3D bioprinting in regenerative medicine. *J Control Release.* 2021; 329: 237–256. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.11.044.
138. Jamee R, Araf Y, Naser IB, Promon SK. The promising rise of bioprinting in revolutionizing medical science: Advances and possibilities. *Regen Ther.* 2021; 18: 133–145. doi: 10.1016/j.reth.2021.05.006.
139. Unagolla JM, Jayasuriya AC. Hydrogel-based 3D bioprinting: A comprehensive review on cell-laden hydrogels, bioink formulations, and future perspectives. *Appl Mater Today.* 2020; 18: 100479. doi: 10.1016/j.apmt.2019.100479.
140. Bea S. Opt-out policy and the organ shortage problem: Critical insights and practical considerations. *Transplant Rev (Orlando).* 2021; 35 (1): 100589. doi: 10.1016/j.trre.2020.100589.
141. Gardin C, Ferroni L, Latremouille C, Chachques JC, Mitrečić D, Zavan B. Recent Applications of Three Dimensional Printing in Cardiovascular Medicine. *Cells.* 2020; 9 (3): 742. doi: 10.3390/cells9030742.
142. Mota F, Braga LAM, Cabral BP, Conte Filho CG. What is the future of lab-on-a-chip diagnostic devices? Assessing changes in experts' expectations over time. *Foresight.* 2021; 23 (6): 640–654. doi: 10.1108/FS-05-2021-0101.
143. Li R, Ting YH, Youssef SH, Song Y, Garg S. Three-Dimensional Printing for Cancer Applications: Research Landscape and Technologies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14 (8): 787. doi: 10.3390/ph14080787.
144. Giacomini KM, Krauss RM, Roden DM, Eichelbaum M, Hayden MR, Nakamura Y. When good drugs go bad. *Nature.* 2007; 446 (7139): 975–977. doi: 10.1038/446975a.
145. Niu SY, Xin MY, Luo J, Liu MY, Jiang ZR. DSEP: A Tool Implementing Novel Method to Predict Side Effects of Drugs. *J Comput Biol.* 2015; 22 (12): 1108–1117. doi: 10.1089/cmb.2015.0129.
146. Bandyopadhyay A, Dewangan VK, Vajanthri KY, Poddar S, Mahto SK. Easy and affordable method for rapid prototyping of tissue models *in vitro* using three-dimensional bioprinting. *Biocybern Biomed Eng.* 2018; 38 (1): 158–169. doi: 10.1016/j.bbe.2017.12.001.

Статья поступила в редакцию 05.03.2023 г.
The article was submitted to the journal on 05.03.2023