

---

---

# ЛЕКЦИЯ

---

---

УДК 573.6.086.83.001.26+576.3/.7.086.83:612.014

## СОЗДАНИЕ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ С ПОМОЩЬЮ БИОПЕЧАТИ

*Р. О. Горбатов<sup>1</sup>, А. Д. Романов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр, г. Нижний Новгород, Россия,*

<sup>2</sup>*Нижегородский государственный технический университет им. Р. Е. Алексеева, г. Нижний Новгород*

Представлено аналитическое исследование по использованию технологий биопечати в создании органов и тканей. Приведены наиболее часто используемые материалы для создания скаффолдов. Произведено сравнение различных технологий биопечати между собой. Описаны технические характеристики различных биопринтеров, которые наиболее часто применяются в создании тканевых и органных конструкторов. Биофабрикация рассмотрена в зависимости от стадии процесса и включает в себя препроцессинг, процессинг, постпроцессинг. Представлены результаты практической реализации биофабрикации искусственных органов и тканей.

*Ключевые слова:* биопечать, искусственные органы и ткани, биофабрикация, скаффолд, стволовые клетки.

DOI 10.19163/1994-9480-2017-3(63)-3-9

## BIOPRINTING OF ORGANS AND TISSUES

*R. O. Gorbатов<sup>1</sup>, A. D. Romanov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>*Privolzhsky Federal Medical Research Center, Nizhny Novgorod, Russia,*

<sup>2</sup>*Nizhny Novgorod State Technical University, RE Alekseeva, Nizhny Novgorod*

An analytical study of bioprinting of organs and tissues is presented. The most frequently used materials for creating scaffolds have been described. Various bioprinting technologies have been compared. The technical characteristics of various bioprinters, which are most often used for producing organs and tissues, have been considered. Biofabrication is analyzed depending on the stage of the process and includes preprocessing, processing, postprocessing. The results of the practical implementation of biofabrication of artificial organs and tissues are presented.

*Key words:* bioprinting, artificial organs and tissues, biofabrication, scaffold, stem cells.

Ежегодно в мире выполняется 100 тысяч трансплантаций органов и более 200 тысяч – тканей и клеток человека. Из них до 26 тысяч приходится на пересадку почки, 8–10 тысяч – печени, 2,7–4,5 тысячи – сердца, 1,5 тысячи – легких, 1 тысяча – поджелудочной железы. Лидером среди государств мира по количеству проводимых трансплантаций являются США. Ежегодно американские врачи выполняют 10 тысяч пересадок почек, 4 тысячи – печени, 2 тысячи – сердца. В России ежегодно производится 4–5 трансплантаций сердца, 100–120 – печени, 500–800 – почек [1–4]. Этот показатель в сотни раз ниже потребности в данных операциях. Согласно исследованию американских экспертов, расчетная потребность количества трансплантаций органов на 1 млн населения в год составляет: почка – 74,5; сердце – 67,4; печень – 59,1; поджелудочная железа – 13,7; легкое – 13,7; комплекс сердце-легкое – 18,5 [5].

По данным статистики, в 2013 г. в России зарегистрировано более 12 млн случаев переломов костей, большинство из которых требуют костной пластики [6, 7]. Опухоли костей, туберкулез костей и суставов, заболе-

ваемость которым увеличилась на треть, также приводят к формированию костных дефектов, требующих своего замещения [8]. С каждым годом в России возрастает на 2 % количество трепанаций черепа, которые требуют в последующем закрытия посттрепанационных дефектов. Ежегодно только в Российской Федерации 25 тысяч человек нуждаются в нейрохирургической помощи по поводу краниальной посттравматической патологии, а количество инвалидов уже превышает 2 млн человек [9]. В результате травм происходит повреждение и суставного хряща. Посттравматический артроз только голеностопного сустава развивается в 60 % случаев [10–13].

Нехватка донорских органов, доступных для трансплантации, длительность ожидания операции, срочность ее выполнения после изъятия органа, дороговизна традиционной пересадки и проблемы иммуносовместимости донорских тканей создают необходимые предпосылки для поиска альтернативных, более безопасных, экономичных и эффективных технологий. Очевидно, что решение данной проблемы путем биопечати является далеким будущим. Между тем замещение кожи,

костной и хрящевой ткани является для ученых уже сейчас достижимой задачей [14–18].

Современные методы диагностики позволяют неинвазивно получать информацию о микроанатомии человека. Так, полученные при спиральной компьютерной томографии (КТ) или магниторезонансной томографии (МРТ) поперечные и продольные срезы любого участка тела позволяют судить о топографии органов и очаге заболевания. Дальнейшая компьютерная обработка данных обеспечивает создание трехмерных виртуальных моделей как отдельных органов и органных комплексов, так и организма человека в целом [19, 20].

Благодаря развитию аддитивных технологий 3D печати появилась возможность материализовать виртуальные 3D модели, применяя послойный принцип создания объектов, когда на горизонтальную поверхность наносится тонкий слой материала, затем сверху этого слоя накладывается следующий, пока не будет целиком создан объект сложной формы.

Одной из разновидностей 3D принтеров являются биопринтеры. Данные устройства способны создавать органы и ткани, послойно нанося биологический материал. Исследования в области биопечати проводятся во всем мире [21].

Одним из основных направлений исследований является разработка технологий создания имплантируемых биоискусственных систем, состоящих из каркаса на основе биосовместимых материалов и жизнеспособных функционирующих клеток. Биоискусственные системы сочетают в себе свойства живой и неживой материи. Основным их предназначением является полная или частичная замена функции утраченных органов или тканей. Имплантируемые в организм человека биоискусственные системы являются своего рода биоинкубаторами, обеспечивающие клеткам необходимые условия для пролиферации, дифференциации и функционирования. В последнее время высказываются предположения, что терапевтическая функция таких систем заключается в биостимуляции регенерации собственных клеток поврежденных органов и тканей реципиента [22, 23].

Одной из инновационных разработок XXI века, которая позволит в будущем снизить уровень инвалидности и смертности, повысит доступность органов и тканей для трансплантации, является биофабрикация [24].

Биофабрикация – это процесс искусственного создания органов и тканей из собственных клеток пациента с использованием биопечати. В нее входит три стадии: препроцессинг, процессинг, постпроцессинг [25].

**Препроцессинг.** Исходными данными для биопечати тканевых и органных конструкторов является их компьютерная трехмерная модель. Для ее создания возможно использование данных КТ и МРТ. Применение методик компьютерного моделирования позволяет добавлять необходимые параметры будущим биоимплантатам еще на этапе препроцессинга [26].

Для проектирования органа и ткани необходимо учитывать три уровня: макро-, микро- и наноорганиза-

цию создаваемой области. Под макроархитектурой подразумевается форма, отражающая анатомические особенности и специфичность органа. Микроархитектура включает в себя структуру ткани, например, размер пор, их форму, проницаемость, пространственное распределение клеток и соединение между порами, тогда как наноархитектура органа учитывает поверхностные модификации на клетках, бимолекулярное взаимодействие для клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки [27].

**Процессинг.** Ключевыми компонентами создания биоимплантата являются скаффолд, аутологичные стволовые клетки и биоактивные вещества [28].

Источником аутологичных стволовых клеток (СК) могут являться различные виды тканей (эмбриональная, жировая ткань, костный мозг, слизистая ротовой полости и др.). Наиболее часто используют в настоящее время для получения СК костный мозг. Однако процедура выделения клеток из него представляет собой инвазивную болезненную операцию, которая ведет к образованию нового дефекта в донорском участке. В отличие от этого жировая ткань может быть получена минимально-инвазивным способом – липэктомией или липосакцией [29–31].

Биоактивные вещества должны обеспечивать индукцию клеточной дифференцировки, способствовать адгезии стволовых клеток носителя, а также стимулировать ангиогенез. В группу данных веществ входят в основном различные ростовые факторы (TGF- $\beta$ , в том числе и BMP, IGF, FGF, PDGF, VEGF и др.) [32, 33].

Скаффолды представляют собой трехмерные пористые или волокнистые матрицы, основная функция которых состоит в обеспечении механического каркаса для клеток [34]. Проводимые за рубежом и в России разработки матриксных (скаффолдов) как носителей клеток при трансплантации можно разбить на две большие группы: создание матриксных из биостабильных материалов (биостабильные синтетические полимеры, сплавы, керамика) и из биодеградируемых материалов искусственного или природного происхождения [35].

Наиболее часто в биопечати в качестве скаффолдов используют гидрогели, в состав которых могут входить следующие вещества: альгиновая кислота или альгинат [36, 37], хитозан [38], желатин [39], гиалуроновая кислота [40, 41], агароза [42], коллаген [43, 44], плюроник [45], матригель [46], метилцеллюлоза [47, 48], метилцеллюлоза [49], фибрин [50].

Выделяют следующие основные технологии биопечати: Laser assisted bio-printers, Laser free bio-printers, экструзионная.

В технологии биопечати «Laser assisted bio-printers (LaBP)» используется лазер, система фокусировки и подложка с нанесенным биоматериалом. Размер капли регулируется энергией и длительностью импульса. Однако использование лазера приводит к низкой выживаемости клеток. Пространственное разрешение системы составляет 30–100 мкм. Отсутствие жидкости-

носителя в конструкции решает проблему засорения сопла. Данная технология характеризуется низкой скоростью печати ( $10^2$  капли/с), рис. 1 [51].

В технологии биопечати «Laser free bio-printers (LFBP)» биоматериал подается из резервуара за счет пьезоэлектрического, электростатического или механического привода. При применении пьезоэлектрической печатающей головки пьезоэлемент изменяет диаметр трубки, по которой подается биоматериал. Технологии LFBP имеют более высокую скорость печати (10–50 мкм/с), но при этом жизнеспособность клеток составляет 40–80 %, рис. 2 [42–51].

В экструзионных биопринтерах биоматериал формируется при изменении давления в резервуаре (например, при движении поршня), табл.

**Постпроцессинг.** После завершения биопечати созданный органнй конструктор помещается в био-реактор или инкубатор. Данное оборудование поддерживает необходимые условия для жизнедеятельности клеток [52].

**Примеры практической реализации технологии.** В 2002 г. Накамура одним из первых создал трехмерную структуру из живых клеток при помощи 3D принтера. Чтобы клетки не высыхали и сохраняли форму,

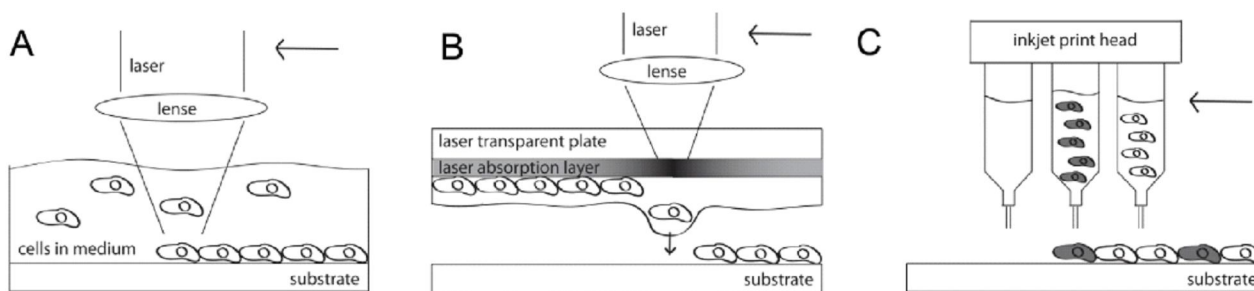


Рис. 1. Схематическое изображение различных методов:

A – Laser-Guided Direct Write (LGDW) – лазерный луч фокусируется в суспензии частиц, которые оседают на поверхности мишени; B – MAPLE DW – лазерный импульс фокусируется на верхней поверхности и «выбивает» биологический материал с нижней стороны подложки; C – Inkjet technology – биоматериал наносится за счет пьезоэлектрического, электростатического или механического привода

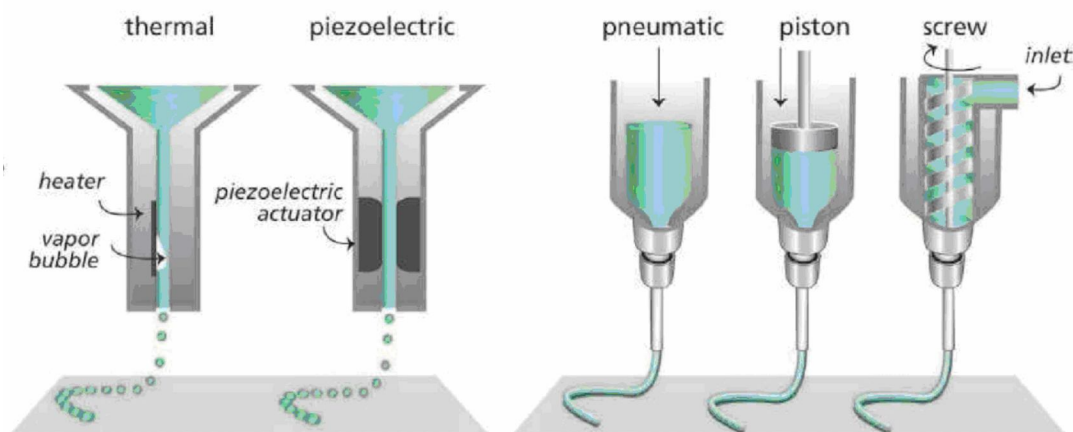


Рис. 2. Примеры реализации печатающих головок («Laser free bio-printers»)

### Сравнение технологий биопечати [42–46]

Тип печати	Скорость печати	Выживаемость клеток, %	Плотность клеток
Laser-based biofabrication			
Laser-Guided Direct Writing (LG DW)	Непрерывная ( $9 \times 10^{-8}$ мл/с)	–	$10^8$ клеток/мл
Modified LIFT (Laser Induced Forward Transfer)	$10^2$ капель/с	95-100	$10^8$ клеток/мл
Laser free bio-printers			
Thermal	$5 \times 10^3$ капель/с	75-90	< 106 клеток/мл
Piezoelectric	$1 \times 10^4$ капель/с	> 85	< 106 клеток/мл
Solenoid valve	6500 капель/с	85-99	$5 \times 10^5$ с клеток/мл
Robotic dispensing	50 нм/с	40–80	Клеточные сфероиды

печать ими осуществлялась в специальном растворе альгината натрия и хлорида кальция. В 2008 г. была создана рабочая модель биопринтера, которая осуществляет печать биотрубочек, похожих на кровеносные сосуды [53].

Один из первых серийных биопринтеров «NovoGen MMX» создан инженерами компании Invetech и медицинскими специалистами Organovo. В него загружаются биочернильные сфероиды, наполненные десятками тысяч клеток. При печати он создает первый слой на «биобумаге», изготовленной из коллагена, желатина или других гидрогелей. Затем в него вводятся (впрыскиваются) сфероиды. Слой добавляется за слоем до создания конечного объекта. Клетки формируются в маленькие капельки диаметром от 100 до 500 микрон, которые хорошо держат форму. Биочернильные сфероиды медленно сливаются. После этого «биобумага» растворяется или удаляется. Для создания трубчатых структур, таких как кровеносные сосуды, вначале наносится гидрогель (внутри и снаружи будущей структуры), затем добавляются клетки. Как только сформируется орган, гидрогель снимается с наружной части (как кожура апельсина) и вытягивается из внутренней части [54]. В декабре 2010 г. компания Organovo создала при помощи биопринтера первые кровеносные сосуды и нервные волокна с использованием клеток, полученных от одного донора.

В 2006 г. Anthony Atala вместе со своими коллегами из Wake Forest Institute for Regenerative Medicine в Северной Каролине, США напечатали мочевой пузырь. В 2015 г. – конструктор скелетной мышцы (рис. 3), размерами 15 мм × 5 мм × 1 мм из миобластных клеток мыши, костный (3,6 см × 3,0 см × 1,6 см) и хрящевой (3,2 см × 1,6 см × 0,9 см) трансплантаты [55].

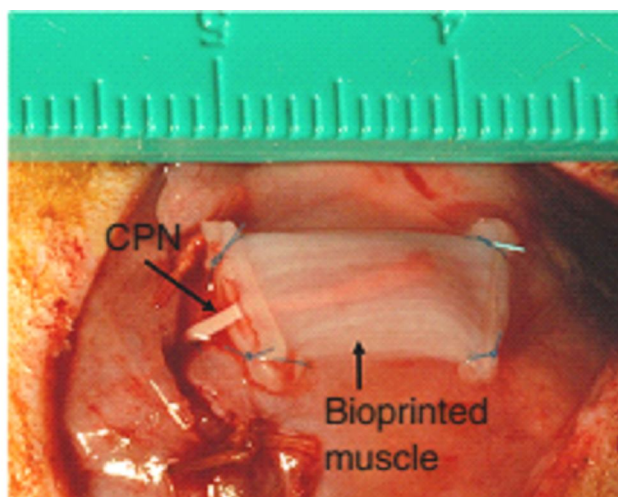


Рис. 3. Напечатанный на биопринтере конструктор скелетной мышцы

Американские специалисты из Массачусетской больницы общего профиля (Massachusetts General Hospital) под руководством Коркута Югуна успешно пересадили нескольким крысам печень, выращенную в лаборатории из аутологических клеток [56].

Первый российский биопринтер Fabion, печатающий сфероидами, был создан компанией Bioprinting Solutions. В 2015 г. на данном биопринтере был напечатан конструктор щитовидной железы, который имплантировали лабораторным мышам. В ходе исследования была доказана его жизнеспособность [57].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достижения в биофабрикации, создаваемые с помощью биопринтеров, тканевые и органические конструкторы являются небольшими по размеру и слишком хрупкими для имплантации человеку. Кроме того, они лишены кровеносных сосудов, отчего их размер диктуется пределом диффузии кислорода и питательных веществ (200 микрон).

Существуют различные материалы и их комбинации для биопечати. Однако несмотря на их разнообразие, универсального и оптимального скаффолда для создания тех или иных тканей до сих пор не разработано. Жизнеспособность клеток в имеющихся матриксах в большинстве случаев не превышает 30 дней. Наиболее часто используют различные гидрогели.

Наиболее перспективной технологией биопечати, по мнению авторов, является экструзионная с применением в качестве «биочернил» клеточных сфероидов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климусева Н.Ф. Трансплантация солидных органов: пути оптимизации и повышения эффективности: дис. ... докт. мед. наук. – М., 2016. – 248 с.
2. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М., Ибрагимова О.С. Развитие органного донорства и трансплантации в Российской Федерации в 2006–2010 годах. 3 сообщение регистра российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 6–20.
3. Готье С.В., Хомяков С.М. Оценка потребности населения в трансплантации органов, донорского ресурса и планирование эффективной сети медицинских организаций (центров трансплантации) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. XV, № 3. – С. 11–24.
4. Готье С.В. Современное состояние трансплантологии в России // Трансплантология. – 2012. – № 4. – С. 14–19.
5. Доклад общественного совета председателя военно-промышленной комиссии при правительстве РФ. – М., 2013. – 106 с.
6. Андреева Т.М., Поликарпов А.В., Огрызко Е.В. Динамика травматизма у взрослого населения в Российской Федерации за 2010–2014 годы // Менеджер здравоохранения. – 2016. – № 6. – С. 17–26.
7. Schwabe P., Haas N.P., Schaser K.D. Fractures of the extremities with severe open soft tissue damage. Initial management and reconstructive treatment strategies // Unfallchirurg. – 2010. – Aug; Vol. 113(8). – P. 647–70.
8. Жукова И.И. Туберкулез мочеполовой системы сегодня / И.И. Жукова, Е.В. Кульчавеня, Д.П. Холтобин [и др.] // Урология. – 2013. – № 1. – С. 13–16.
9. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение / Л.Б. Лихтерман. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 488 с.
10. Горбатов Р.О., Павлов Д.В., Рукина Н.Н., Воробьева О.В., Кузнецов А.Н. Оперативное лечение посттравматического крурзартроза III–IV стадии // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2016. – № 2 (58). – С. 94–96.

11. Горбатов Р.О., Павлов Д.В., Малышев Е.Е. Современное оперативное лечение переломов лодыжек и их последствий (обзор) // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 153–167.
12. Горбатов Р.О., Павлов Д.В. Клинико-биомеханическая оценка статико-динамических показателей после артрореза голеностопного сустава // Врач-аспирант. – 2016. – Т. 75, № 2. – С. 9–16.
13. Павлов Д.В., Горбатов Р.О., Малышев Е.Е., Горин В.В. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности применения различных методов артрореза и современных фиксаторов при оперативном лечении посттравматического артроза голеностопного сустава // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 200.
14. Хенч Л., Джоунс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. – М.: Техносфера, 2007. – 304 с
15. D. F. Duarte Campos, A. Blaeser, M. Weber, J. Jakel, S. Neuss, W. Jahnen- € Dechent, et al. Three-dimensional printing of stem cell-laden hydrogels submerged in a hydrophobic high-density fluid // Biofabrication. – 2013. – Vol. 5.
16. M. Achilli, D. Mantovani, Tailoring mechanical properties of collagen-based Scaffolds for vascular tissue engineering: the effects of pH, temperature and ionic strength on gelation, *Polymers (Basel)* Vol. 2 (2010)
17. Park J.Y., J.-C. Choi, J.-H. Shim, J.-S. Lee, H. Park, S.W. Kim, et al. A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting // Biofabrication. 2014, Vol. 6.
18. Chang C.C., E.D. Boland, S.K. Williams, J.B. Hoying, Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2011, 98.
19. Севастьянов В.И. Перспективы использования биодеградируемых материалов для создания искусственных органов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2005. – № 3. – С. 18–20
20. Silke Wust, Ralph Muller and Sandra Hofmann. Controlled Positioning of Cells in Biomaterials – Approaches Towards 3D Tissue Printing // *J. Funct. Biomater.* 2011, 2, 119-154.
21. MedTech: 3D Printing – A Solution for Innovation Morgan Stanley. 2013, September 5, 68 p.
22. Бабак О.Я., Топчий И.И. Регенерация и репарация сердечно-сосудистой системы и почек: роль стволовых клеток и клеток-предшественников // Украинський терапевтичний журнал. – 2007. – № 1. – С. 74–81.
23. Донцов В.И., Чернилевский В.Е. Пересадка эмбриональных клеток: новые возможности в биологии и медицине // Профилактика старения. – 2001. – № 4. – С. 25–32.
24. Хенч Л., Джоунс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. – М.: Техносфера, 2007. – 304 с
25. Biological Knowledge Discovery Handbook. Preprocessing, Mining and Postprocessing of Biological Data. Wiley Series in Bioinformatics / John Wiley and Sons Ltd / 2014. 1192 Pages.
26. Карякин Н.Н., Горбатов Р.О. Прецизионные персонализированные направлятели для эндопротезирования коленного сустава // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5.
27. Целуйко С.С., Кушнарев В.А. Регенеративная биомедицина: достижения и перспективы // Амурский медицинский журнал. – 2016. – № 1(13). – С. 7–15.
28. Chan B.P., Leong K.W. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations // *Eur Spine J* 2008; 17(Suppl 4): 467–479.
29. De Ugarte D.A., Morizono K., Elbarbary A., Alfonso Z., Zuk P.A., Zhu M., Drago J.L., Ashjian P., Thomas B., Benhaim P., Chen I., Fraser J., Hedrick M.H. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow // *Cells, Tissues, Organs.* 2003; 174(3): 101–109.
30. Tuan R.S., Boland G., Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering // *Arthritis Res Ther* 2003; 5(1): 32–45.
31. Birmingham E., Niebur G.L., McHugh P.E., Shaw G., Barry F.P., McNamara L.M. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells is regulated by osteocyte and osteoblast cells in a simplified bone niche // *Eur Cell Mater.* 2012; 23: 13–27.
32. Hofmann S., Garcia-Fuentes M. Bioactive scaffolds for the controlled formation of complex skeletal tissues. In: *Regenerative medicine and tissue engineering: cells and biomaterials.* Ed. by Eberli D. Rijeka: InTech; 2011; p. 393– 432.
33. Sundelacruz S., Kaplan D.L. Stem cell-and scaffoldbased tissue engineering approaches to osteochondral regenerative medicine // *Semin Cell Dev Biol.* 2009; 20(6): 646– 655.
34. Stella J.A., D'Amore A., Wagner W.R., Sacks M.S. On the biomechanical function of scaffolds for engineering loadbearing soft tissues // *Acta Biomater.* 2010; 6(7): 2365–2381.
35. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2014. – № 3. – С. 93–108. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108
36. Cohen J., K.L. Zaleski, G. Nourissat, T.P. Julien, M. Randolph, M.J. Yaremchuk. Survival of porcine mesenchymal stem cells over the alginate recovered cellular method // *J. Biomed. Mater. Res. A* 96 (2011).
37. Wust S., R. Muller, S. Hofmann. 3D bioprinting of complex channels e effects of material, orientation, geometry and cell embedding // *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2014.
38. Ma L., C. Gao, Z. Mao, J. Zhou, J. Shen, X. Hu, et al. Collagen/chitosan porous scaffolds with improved biostability for skin tissue engineering, *Biomaterials* 24 (2003) // M. Rinaudo, Chitin and chitosan: properties and applications, *Prog. Polym. Sci.* 31 (2006).
39. Gomez-Guillen M.C., B. Gimenez, M.E. Lopez-Caballero, M.P. Montero. Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: a review // *Food Hydrocoll.* 25 (2011) 1813-1827.
40. Park J.Y., J.-C. Choi, J.-H. Shim, J.-S. Lee, H. Park, S.W. Kim, et al. A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting // Biofabrication 6 (2014).
41. Jeon O., S.J. Song, K.-J. Lee, M.H. Park, S.-H. Lee, S.K. Hahn, et al. Mechanical properties and degradation behaviors of hyaluronic acid hydrogels cross-linked at various cross-linking densities // *Carbohydr. Polym.* 70 (2007) 251-257.
42. Duarte Campos D.F., A. Blaeser, M. Weber, J. Jakel, S. Neuss, W. Jahnen- € Dechent, et al. Three-dimensional printing of stem cell-laden hydrogels submerged in a hydrophobic high-density fluid // Biofabrication 5 (2013).
43. Achilli M., D. Mantovani, Tailoring mechanical properties of collagen-based Scaffolds for vascular tissue engineering: the effects of pH, temperature and ionic strength on gelation // *Polymers (Basel)* 2 (2010).
44. Park J.Y., J.-C. Choi, J.-H. Shim, J.-S. Lee, H. Park, S.W. Kim, et al. A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting // Biofabrication 6 (2014).
45. Chang C.C., E.D. Boland, S.K. Williams, J.B. Hoying. Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 98 (2011).
46. Snyder J.E., Q. Hamid, C. Wang, R. Chang, K. Emami, H. Wu, et al. Bioprinting cell-laden matrigel for radioprotection study of liver by pro-drug conversion in a dual-tissue microfluidic chip // Biofabrication 3 (2011).
47. Kobayashi K., C. Huang, T.P. Lodge. Thermoreversible gelation of aqueous methylcellulose solutions, *Macromolecules* 32 (1999).
48. Thirumala S., J. Gimble, R. Devireddy. Methylcellulose based thermally reversible hydrogel system for tissue engineering applications, *Cells* 2 (2013) 460–475.
49. Yu Y., M.J. Brouillette, D. Seol, H. Zheng, J.A. Buckwalter, J.A. Martin. Functional full-thickness articular cartilage repair by rhSDF-1a loaded fibrin/HAhydrogel network via chondrogenic progenitor cells homing, *Arthritis Rheum.* (2012) 1–30.

50. Lee Y.-B., S. Polio, W. Lee, G. Dai, L. Menon, R.S. Carroll, et al. Bio-printing of collagen and VEGF-releasing fibrin gel scaffolds for neural stem cell culture // *Exp. Neurol.* 223 (2010) 645–652.

51. Silke Wust, Ralph Muller and Sandra Hofmann. Controlled Positioning of Cells in Biomaterials – Approaches Towards 3D Tissue Printing // *J. Funct. Biomater.* 2011, 2, 119–154.

52. Миронов В.А. 3D-БИОПЕЧАТЬ: любые органы на заказ // Инициативы 21 века. – 2013. – № 4. – С. 94–100.

53. Mironov V., V. Kasyanov, and R. R. Markwald. Organ printing: from bioprinter to organ biofabrication line // *Current opinion in biotechnology*, vol. 22, no. 5, pp. 667– 73, 10 2011.

54. Ежедневник 2000 [Электронный ресурс]: Аспекты: Наука: Сердце, напечатанное на принтере. – Режим доступа: <http://2000.net.ua/2000/aspecty/nauka/44608>

55. Hyun-Wook Kang, Sang Jin Lee, In Kap Ko, Carlos Kengla, James J Yoo & Anthony Atala A. 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity nature biotechnology advance online publication. Doi:10.1038/nbt.3413

56. Basak E Uygun, Alejandro Soto-Gutierrez, Hiroshi Yagi, Maria-Louisa Izamis, Maria A Guzzardi, Carley Shulman, Jack Milwid, Naoya Kobayashi, Arno Tilles, Francois Berthiaume, Martin Hertl, Yaakov Nahmias, Martin L Yarmush, Korkut Uygun. Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix // *Nature Medicine* 16, 814–820 (2010) doi:10.1038/nm.2170

57. [Электронный ресурс]: Режим доступа: <http://www.kommersant.ru/doc/2878823>

## REFERENCES

1. Klimusheva N.F. Transplantacija solidnyh organov: puti optimizacii i povysheniya jeffektivnosti: dis. ... dokt. med. nauk. M., 2016. 248 s.

2. Got'e S.V., Mojsjuk Ja.G., Homjakov S.M., Ibragimova O.S. Razvite organogo donorstva i transplantacii v rossijskoj federacii v 20062010 godah. 3 soobshenie registra rossijskogo transplantologicheskogo obshhestva [Development of organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2006-2010. 3 message from the register of the Russian transplant society] *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2011, T.13, no2, S. 6-20 (In Russ.)

3. Got'e S.V., Homjakov S.M. Ocenka potrebnosti naselenija v transplantacii organov, donorskogo resursa i planirovanie jeffektivnoj seti medicinskih organizacij (centrov transplantacii) [Assessment of the population's need for organ transplantation, a donor resource and planning an effective network of medical organizations (transplant centers)] *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2013, T. XV, no3, S. 11-24 (In Russ.)

4. Got'e S.V. Sovremennoe sostojanie transplantologii v Rossii [Current state of transplantology in Russia] *Transplantologija.* 2012, no4, S. 14-19 (In Russ.)

5. Doklad obshhestvennogo soveta predsedatelja voenno-promyshlennoj komissii pri pravitel'stve RF. M., 2013. 106 s.

6. Andreeva T.M., Polikarpov A.V., Ogryzko E.V. Dinamika travmatizma u vzroslogo naselenija v Rossijskoj Federacii za 2010-2014 gody [The dynamics of injuries in the adult population in the Russian Federation for 2010-2014] *Menedzher zdravoohranenija.* 2016, no6, S. 17-26 (In Russ.)

7. Schwabe P., Haas N.P., Schaser K.D. Fractures of the extremities with severe open soft tissue damage. Initial management and reconstructive treatment strategies *Unfallchirurg.* 2010. Aug; Vol. 113(8). R. 647-70.

8. Zhukova I.I. Tuberkulez mochepolovoj sistemy segodnja [Tuberculosis of the genitourinary system today] *Urologija.* 2013, no1, S. 13-16 (In Russ.)

9. Lihterman L.B. Cherepno-mozgovaja travma. Diagnostika i lechenie [Craniocerebral injury. Diagnosis and treatment] M.: GJeOTAR-Media, 2014. 488 s (In Russ.)

10. Gorbatov R.O., Pavlov D.V., Rukina N.N., Vorob'eva O.V., Kuznecov A.N. Operativnoe lechenie posttravmaticheskogo kruzartroza IIIIV stadii [Operative treatment of posttraumatic cruciarthroza III-IV stage] *Vestnik Volgogradskogo*

*gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* 2016, no2(58), S. 94-96 (In Russ.)

11. Gorbatov R.O., Pavlov D.V., Malyshev E.E. Covremennoe operativnoe lechenie perelomov lodyzhek i ih posledstvij (obzor) [Modern surgical treatment of ankle fractures and their consequences (review)] *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2015, T.7, no2, S. 153-167 (In Russ.)

12. Gorbatov R.O., Pavlov D.V. Kliniko-biomechanicheskaja ocenka statiko-dinamicheskikh pokazatelej posle artrodeza golenostopnogo sustava [Clinico-biomechanical evaluation of the statistic-dynamic parameters after arthrodesis of the ankle joint] *Vrach-aspirant.* 2016, T. 75, no2. S. 9-16 (In Russ.)

13. Pavlov D.V., Gorbatov R.O., Malyshev E.E., Gorin V.V. Kliniko-rentgenologicheskaja ocenka jeffektivnosti primenenija razlichnyh metodov artrodeza i sovremennyh fiksatorov pri operativnom lechenii posttravmaticheskogo artroza golenostopnogo sustava [Clinical and radiological assessment of the effectiveness of various methods of arthrodesis and modern fixators in the surgical treatment of posttraumatic arthrosis of the ankle joint] *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2015, no5, S. 200 (In Russ.)

14. Hench L., Dzhouns D. Biomaterialy, iskusstvennye organy i inzhiniring tkanej. M.: Tehnosfera, 2007. 304 s.

15. D. F. Duarte Campos, A. Blaeser, M. Weber, J. Jakel, S. Neuss, W. Jahnen- € Dechent, et al., Three-dimensional printing of stem cell-laden hydrogels submerged in a hydrophobic high-density fluid Biofabrication. 2013. Vol. 5.

16. M. Achilli, D. Mantovani, Tailoring mechanical properties of collagen-based Scaffolds for vascular tissue engineering: the effects of pH, temperature and ionic strength on gelation, *Polymers (Basel)* Vol. 2 (2010).

17. Park J.Y., J.-C. Choi, J.-H. Shim, J.-S. Lee, H. Park, S.W. Kim, et al. A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting *Biofabrication.* 2014, Vol. 6.

18. Chang C.C., E.D. Boland, S.K. Williams, J.B. Hoying, Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2011, 98.

19. Sevast'janov V.I. Perspektivy ispol'zovanija biodegradiruemyh materialov dlja sozdaniya iskusstvennyh organov [Prospects for using biodegradable materials to create artificial organs] *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov.* 2005, no3, S. 18-20 (In Russ.)

20. Silke Wust, Ralph Muller and Sandra Hofmann Controlled Positioning of Cells in Biomaterials Approaches Towards 3D Tissue Printing *J. Funct. Biomater.* 2011, 2, 119-154.

21. MedTech: 3D Printing A Solution for Innovation Morgan Stanley. 2013, September 5, 68 r.

22. Babak O.Ja., Topchij I.I. Regeneracija i reparacija serdechno-sosudistoj sistemy i pochek: rol' stvolovyh kletok i kletok-predshestvennikov [Regeneration and repair of the cardiovascular system and kidneys: the role of stem cells and progenitor cells] *Ukrains'kij terapevtichnij zhurnal.* 2007, no1, S. 74-81 (In Russ.)

23. Doncov V.I., Chernilevskij V.E. Peresadka jembrional'nyh kletok: novye vozmozhnosti v biologii i medicine [Embryonic cell transplantation: new opportunities in biology and medicine] *Profilaktika starenija.* 2001, no4, S. 25-32 (In Russ.)

24. Hench L., Dzhouns D. Biomaterialy, iskusstvennye organy i inzhiniring tkanej. M.: Tehnosfera, 2007. 304 s.

25. Biological Knowledge Discovery Handbook. Preprocessing, Mining and Postprocessing of Biological Data. Wiley Series in Bioinformatics John Wiley and Sons Ltd 2014. 1192 Pages.

26. Karjakin N.N., Gorbatov R.O. Precizionnye personalizirovannye napraviteli dlja jendoprotezirovaniya kolennogo sustava [Precision personalized guides for arthroplasty of the knee joint] *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija.* 2016, no5. (In Russ.)

27. Celujko S.S., Kushnarev V.A. Regenerativnaja biomedicina: dostizhenija i perspektivy [Regenerative biomedicine: achievements and perspectives] *Amurskij medicinskij zhurnal.* 2016, no1(13), S. 7-15 (In Russ.)

28. Chan B.P., Leong K.W. Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations. *Eur Spine J.* 2008; 17(Suppl 4): 467-479.

29. De Ugarte D.A., Morizono K., Elbarbary A., Alfonso Z., Zuk P.A., Zhu M., Dragoo J.L., Ashjian P., Thomas B., Benhaim P., Chen I., Fraser J., Hedrick M.H. Comparison of multi-lineage cells from human adipose tissue and bone marrow Cells, Tissues, Organs. 2003; 174(3): 101-109.
30. Tuan R.S., Boland G., Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering Arthritis Res Ther 2003; 5(1): 32-45.
31. Birmingham E., Niebur G.L., McHugh P.E., Shaw G., Barry F.P., McNamara L.M. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells is regulated by osteocyte and osteoblast cells in a simplified bone niche Eur Cell Mater. 2012; 23: 13-27.
32. Hofmann S., Garcia-Fuentes M. Bioactive scaffolds for the controlled formation of complex skeletal tissues. In: Regenerative medicine and tissue engineering: cells and biomaterials. Ed. by Eberli D. Rijeka: InTech; 2011; p. 393-432.
33. Sundelacruz S., Kaplan D.L. Stem cell-and scaffoldbased tissue engineering approaches to osteochondral regenerative medicine Semin Cell Dev Biol. 2009; 20(6): 646-655.
34. Stella J.A., D'Amore A., Wagner W.R., Sacks M.S. On the biomechanical function of scaffolds for engineering loadbearing soft tissues Acta Biomater. 2010; 6(7): 2365-2381.
35. Sevast'janov V.I. Tehnologii tkanevoj inzhenerii i regenerativnoj mediciny [Technologies of tissue engineering and regenerative medicine] *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2014, no3, S. 93108. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108 (In Russ.)
36. Cohen J., K.L. Zaleski, G. Nourissat, T.P. Julien, M. Randolph, M.J. Yaremchuk, Survival of porcine mesenchymal stem cells over the alginate recovered cellular method J. Biomed. Mater. Res. A 96 (2011).
37. Wust S., R. Muller, S. Hofmann, 3D bioprinting of complex channels e effects of material, orientation, geometry and cell embedding J. Biomed. Mater. Res. A, 2014.
38. Ma L., C. Gao, Z. Mao, J. Zhou, J. Shen, X. Hu, et al., Collagen/chitosan porous scaffolds with improved biostability for skin tissue engineering, Biomaterials 24 (2003) M. Rinaudo, Chitin and chitosan: properties and applications, Prog. Polym. Sci. 31 (2006).
39. Gomez-Guillen M.C., B. Gimenez, M.E. Lopez-Caballero, M.P. Montero, Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: a review Food Hydrocoll. 25 (2011) 1813-1827.
40. Park J.Y., J.-C. Choi, J.-H. Shim, J.-S. Lee, H. Park, S.W. Kim, et al. A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting Biofabrication 6 (2014).
41. Jeon O., S.J. Song, K.-J. Lee, M.H. Park, S.-H. Lee, S.K. Hahn, et al., Mechanical properties and degradation behaviors of hyaluronic acid hydrogels cross-linked at various cross-linking densities Carbohydr. Polym. 70 (2007) 251-257.
42. Duarte Campos D.F., A. Blaeser, M. Weber, J. Jakel, S. Neuss, W. Jahnhen- € Dechent, et al. Three-dimensional printing of stem cell-laden hydrogels submerged in a hydrophobic high-density fluid Biofabrication 5 (2013).
43. Achilli M., D. Mantovani, Tailoring mechanical properties of collagen-based Scaffolds for vascular tissue engineering: the effects of pH, temperature and ionic strength on gelation Polymers (Basel) 2 (2010).
44. Park J.Y., J.-C. Choi, J.-H. Shim, J.-S. Lee, H. Park, S.W. Kim, et al., A comparative study on collagen type I and hyaluronic acid dependent cell behavior for osteochondral tissue bioprinting Biofabrication 6 (2014).
45. Chang C.C., E.D. Boland, S.K. Williams, J.B. Hoying, Direct-write bioprinting three-dimensional biohybrid systems for future regenerative therapies J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 98 (2011).
46. Snyder J.E., Q. Hamid, C. Wang, R. Chang, K. Emami, H. Wu, et al., Bioprinting cell-laden matrigel for radioprotection study of liver by pro-drug conversion in a dual-tissue microfluidic chip Biofabrication 3 (2011).
47. Kobayashi K., C. Huang, T.P. Lodge, Thermoreversible gelation of aqueous methylcellulose solutions, Macromolecules 32 (1999).
48. Thirumala S., J. Gimble, R. Devireddy, Methylcellulose based thermally reversible hydrogel system for tissue engineering applications, Cells 2 (2013) 460-475.
49. Yu Y., M.J. Brouillette, D. Seol, H. Zheng, J.A. Buckwalter, J.A. Martin, Functional full-thickness articular cartilage repair by rhSDF-1a loaded fibrin/HAhydrogel network via chondrogenic progenitor cells homing, Arthritis Rheum. (2012) 1-30.
50. Lee Y.-B., S. Polio, W. Lee, G. Dai, L. Menon, R.S. Carroll, et al., Bio-printing of collagen and VEGF-releasing fibrin gel scaffolds for neural stem cell culture Exp. Neurol. 223 (2010) 645-652.
51. Silke Wust, Ralph Muller and Sandra Hofmann Controlled Positioning of Cells in Biomaterials Approaches Towards 3D Tissue Printing J. Funct. Biomater. 2011, 2, 119-154.
52. Mironov V.A. 3D-BIOPEChAT': ljubye organy na zakaz [3D-BIOPEChETA: any organs on order] *Iniciativy 21 veka*. 2013, no4, S. 94-100 (In Russ.)
53. Mironov V., V. Kasyanov, and R. R. Markwald, "Organ printing: from bioprinter to organ biofabrication line" Current opinion in biotechnology, vol. 22, no. 5, pp. 667-73, 10 2011.
54. Ezhenedel'nik 2000 [Elektronnyj resurs]: Aspekty: Nauka: Serdce, napechatannoe na printere. Rezhim dostupa: <http://2000.net.ua/2000/aspekty/nauka/44608>
55. Hyun-Wook Kang, Sang Jin Lee, In Kap Ko, Carlos Kengla, James J Yoo & Anthony Atala A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity nature biotechnology advance online publication. Doi:10.1038/nbt.3413
56. Basak E Uygun, Alejandro Soto-Gutierrez, Hiroshi Yagi, Maria-Louisa Izamis, Maria A Guzzardi, Carley Shulman, Jack Milwid, Naoya Kobayashi, Arno Tilles, Francois Berthiaume, Martin Hertl, Yaakov Nahmias, Martin L Yarmush, Korkut Uygun Organ reengineering through development of a transplantable recellularized liver graft using decellularized liver matrix Nature Medicine 16, 814-820 (2010) doi:10.1038/nm.2170
57. [Elektronnyj resurs]: Rezhim dostupa: <http://www.kommersant.ru/doc/2878823>

## Контактная информация

**Горбатов Роман Олегович** – заведующий лабораторией аддитивных технологий, ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, e-mail: [gorbatov.ro@yandex.ru](mailto:gorbatov.ro@yandex.ru)