Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral"

Научная статья

Original article

УДК 616.31

БИОПРИНТИНГ В МЕДИЦИНЕ. ОСОБЕННОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

BIOPRINTING IN MEDICINE. FEATURES AND PROSPECTS OF USE

Полянская Ангелина Андреевна, лечебный факультет, студент, Ставропольский государственный медицинский университет

Гиркина Диана Борисовна, Лечебный факультет, студент, Ставропольский государственный медицинский университет

Стерлева Екатерина Андреевна, Лечебный факультет, студент, Ставропольский государственный медицинский университет

Кузнецова Оксана Владимировна, асс.каф.тер.стом Ставропольский государственный медицинский университет

Сергеев Юрий Андреевич, заочный аспирант кафедры общей и детской стом. Ставропольский государственный медицинский университет

Polyanskaya Angelina Andreevna, Medical Faculty, student, Stavropol State Medical University

Girkina Diana Borisovna, Medical Faculty, student, Stavropol State Medical University

Startseva Ekaterina Andreevna, Medical Faculty, student, Stavropol State Medical University

Kuznetsova Oksana Vladimirovna, ass.kaf.ter.stom Stavropol State Medical University

Sergeyev Yuri Andreevich, correspondence graduate student of the Department of General and Pediatric stom. Stavropol State Medical University

Аннотация: Изучение регенеративной медицины, как новой области, основанной на восстановлении и регенерации компонентов тканей позволяет решить ряд существующих проблем в здравоохранении. В основном это возможно за счёт активного применения тканевой инженерии, в частности, для воссоздания тканей и даже целых органов. Технология 3D печати является методом тканевой инженерии и обретает всё новые возможности в разных сферах и специальностях медицины в сравнении с другими методиками.

Эта обзорная статья в первую очередь посвящена технологии биопечати для биомедицинского применения. Биопечать может быть использована для изготовления широкого спектра тканей. Особое внимание уделено трудностям и потенциалу в разработке конструкции для регенерации тканей. А также применение 3D-биопечати в регенерации тканей.

Abstract: The study of regenerative medicine as a new field based on the restoration and regeneration of tissue components allows solving a number of existing problems in healthcare. This is mainly possible due to the active use of tissue engineering, in particular, for the reconstruction of tissues and even entire organs. 3D printing technology is a method of tissue engineering and is gaining new opportunities in various fields and specialties of medicine in comparison with other techniques.

This review article is primarily devoted to bioprinting technology for biomedical applications. Bioprinting can be used to make a wide range of fabrics. Particular attention is paid to the difficulties and potential in developing a design for tissue regeneration. As well as the use of 3D bioprinting in tissue regeneration.

Ключевые слова: регенеративная медицина, тканевая инженерия, 3D-биопечать, биочернила, биореакторы.

Keywords: regenerative medicine, tissue engineering, 3D bioprinting, bio-ink, bioreactors.

Восстановление компонентов поврежденных тканей решается за счёт тканевой инженерии, в основе которой лежат принципы регенеративной медицины, в частности регенерации определённых тканей за счёт методов in vitro и in situ с последующим воссозданием оптимальной функциональности тканей.

Тканевая инженерия и регенеративная медицина (TERM) [3] — это интеграция медицины и биоинженерии, в результате чего они стали широко взаимозаменяемыми терминами, так как данные области сосредоточены на восстановлении функциональности тканей в организме. В последнее десятилетие исследования в области TERM являются всё более актуальными.

Согласно Cui X., Boland T. и др. регенерация тканей осуществляется путем имплантации клеток и биоматериалов в организм, используемые биоматериалы часто используют технологию стволовых клеток для стимулирования роста клеток [8].

Роль тканевой инженерии различается в зависимости от степени повреждения тканей. Здесь особое внимание стоит уделить применению 3D-биопечати в конкретных доклинических моделях как in vitro, так и in vivo для дальнейшего улучшения области TERM.

Трехмерная (3D) печать использует программное обеспечение для автоматизированного проектирования (CAD) и сегментации для последовательного наложения 2D-медицинских изображений (КТ, МРТ и т. д.)

3D-модели в виде цифровых файлов (STL, AMF), обрабатываются и печатаются в физических 3D-структурах [45,46]. Технология 3D-печати используется во многих медицинских специальностях для хирургического планирования, образовательного моделирования, создания имплантируемых медицинских устройств и т. д.. Обычная 3D-печать использует небиологический, бесклеточный материал, такой как порошки или гели, для создания 3D-печатного объекта [15,24]. Однако, когда 3D-принтер использует биологические, живые клетки (биочернила) в качестве материала для печати структуры, этот процесс известен как биопечать [15].

Обычные методы 3D-печати и аддитивного производства использовались для печати бесклеточных каркасов для имплантации в хирургии, а 3D-биопечать

в настоящее время изучается как технология для сборки живых клеток, биоматериалов и биохимических веществ в функциональных тканеподобных структурах.

3D-биопечать эволюционировала от обычного процесса 3D-печати каркасов с последующим засевом их клетками к одновременному процессу, который создает 3D-биопечатную матрицу и клетки одновременно. После имплантации этих клеточных биологических структур 3D-биопечать имеет потенциал для интеграции инженерной ткани в естественную ткань, что позволит восстановить естественную функцию ткани и органа [8,28 ,30 ,31].

В то время как традиционные подходы тканевой инженерии продемонстрировали успех в прошлом, важно учитывать ограничения реконструкции естественных тканей пациентов с помощью этих методов. Некоторые ограничения классических методов тканевой инженерии обусловлены невозможностью создания структуры органа, в сравнении с анатомией естественной ткани, а также невозможностью выбора биоматериалов.

Есть много преимуществ 3D-биопечати перед обычными методами тканевой инженерии. Трехмерная биопечать совершенствует старые методики для реализации более автоматизированного процесса, а также обеспечивает высокую точность и настройку для определённого случая [24].

Кроме того, с технической точки зрения, процесс использования 3D-биопринтера для создания моделей на основе медицинских изображений позволяет изготавливать сложные и сложные биомиметические тканевые системы [33]. Возможность изготовления 3D-печатных реплик тканей помогает врачу больший контроль над пространственно-временным размещением клеток и биоматериалов за счет послойной конструкции. Это позволяет настраивать анатомические особенности в тканевой реплике, такие как взаимосвязанные поры, а также размер и размещение кровеносных сосудов, что может улучшить неоваскуляризацию, перфузию и клеточную связь, а также позволяет создавать более крупные 3D-биопечатные ткани [23,35].

Создание тканей путём биопринтинга осуществляется последовательно в три этапа, которые включают подготовительный(предварительный) этап, этап 3D

прототипирования и этап постобработки с последующей реализацией тканевой модели.

Предварительная обработка состоит из детального планирования этапов, предшествующих фактическому производству биопечатной ткани. Этот этап включает в себя два ключевых этапа получения изображения и цифрового создания 3D-модели за счёт анатомического реконструирования цифровых прототипов изображений (КТ, МРТ).

Этап постобработки состоит из фактической печати и изготовления 3D-модели путем выбора способа печати, а также биочернил, который включает в себя как биоматериалы, так и клеточную линию [39 ,46].

В то время как биопринтинг включает в себя несколько различных процессов и методологий, три наиболее часто используемые технологии биопринтинга включают (1) струйную биопечать, (2) лазерную биопечать и (3) биопечать на основе экструзии (или биопечать под давлением) [32,39]

Каждая из этих методик имеет свои технические характеристики и определяет типы биоматериалов, совместимых с принтером.

Струйная биопечать была получена из типичных настольных принтеров, заменив обычные чернильные картриджи специализированными биочернилами для печати живых клеток на 3D-структуре [39]. Преимущества струйной печати включают высокое разрешение около 50 мкм, высокую скорость печати и низкие общие затраты на производство. Однако низкая вязкость биочернила, которая требуется для того, чтобы избежать засорения сопла при струйной биопечати, ослабляет структурную целостность биочернила и требует дополнительного сшивания для стабилизации его структуры [24,34 ,39 ,48].

Лазерная биопечать использует монохроматическую лазерную энергию, импульсную или непрерывную, для освещения ленточного биочернила и слоя фотоабсорбирования, что приводит к созданию 3D-конструкции [32,50]. Этот процесс является бесконтактным и не использует сопло для доставки биочернил, что приводит к высокому разрешению, высокой жизнеспособности клеток, высокой плотности клеток и быстрым скоростям производства [24,44,48,50,51]. Однако к недостаткам можно отнести высокие затраты на техническое

обслуживание, а также риск повреждения клеток, вызванного лазерной энергией [24,44 ,50]. В зависимости от источника лазера, лазерная биопечать может быть дополнительно классифицирована как лазерно-индуцированная прямая передача (LIFT), прямая запись с лазерным наведением (LG DW), матричная импульсная лазерная испарительно-прямая запись (MAPLE DW) и т. Д. [24].

Биопечать на основе экструзии является наиболее часто используемой формой биопечати и использует механические сжатия или пневматическое давление для непрерывного извлечения биочернила из сопла и осаждения его наслоением [24,32,39]. Консистенция биочернил, используемых в биопечати на основе экструзии, имеет тенденцию собираться в виде паст или дисперсий с более высокой вязкостью по сравнению с другими методами [32,34,52].

Правильный выбор клеток в качестве биоматериала играет решающую роль в тканевой инженерии. Выбранная клеточная линия определяет дизайн и функциональность тканевой конструкции [12]. Клетки взаимодействуют и определяют структуру тканевой конструкции и функциональность биочернила [12,39]. В частности, при биопечати кровеносных сосудов перициты также могут быть включены в биочернила для сохранения первичных эндотелиальных клеток в сосудистой системе [48,58]. Количество клеток и скорость их доставки являются ключевыми факторами в биопечати тканей. Чтобы создать меньшую тканевую конструкцию, которая требует больше деталей, одноклеточная дисперсия позволяет лучше контролировать детали и точную доставку [50]. Однако этот способ не был бы предпочтительным для производства больших тканей, в которых клетки могут быть рассеяны в группах, называемых сфероидами [59].

Биопечать также может происходить in situ путем непосредственной биопечати на естественную ткань. В частности, это характерно при биопечати тканей кожи, которая является еще одной системой органов, имеющая широкий потенциал для помощи пациентам с травмами или ожогами. Binder et al. непосредственно имплантировали гидрогели, изготовленные из кератиноцитов и фибробластов, на кожу мышей с использованием системы доставки на основе картриджей. Они обнаружили успешное заживление ран и эндотелиализацию кожи через восемь недель после имплантации [75].

Многие исследователи добились успеха в биопечати кожи с использованием традиционных методов in vitro для создания тканей кожи [48,76 ,77 ,78 ,79 ,80].

Cubo et al. использовали методы in vitro для биопечати двухслойных конструкций кожи, полученных из плазмы человека [79]. Кожные пластыри были имплантированы мышам с иммунодефицитом и продемонстрировали очень сходные характеристики с кожей человека при созревании и содержали все функциональные слои естественной кожи. Последующие исследования также были проведены для совместного печати других ключевых анатомических особенностей в биопечатной коже, таких как потовые железы, волосяные фолликулы и даже меланоциты для регенерации полностью функциональной ткани.

Технология 3D-биопечати зарекомендовала себя как многообещающая инновация в области регенерации тканей и даже имеет дополнительные потенциальные применения помимо регенерации тканей.

Например, 3D-биопечатные тканевые конструкции еще не наблюдаются в клинических условиях человека на практике из-за плохих механических свойств и отсутствия долгосрочных данных для поддержания достаточной стабильности биофабрикованной ткани [34]. Эти проблемы также связаны с типами выбранных клеток и биоматериалов, а также с используемым методом биопечати [34].

Существует множество ограничений биочернил и биопринтеров, затрудняющих выбор чернил, обладающих всеми желаемыми характеристиками конкретного применения [7,28]. Выбранный метод биопечати должен быть совместим с печатаемой тканью, а также с выбранным биочернилом. Современные технологии биопечати также должны быть усовершенствованы для увеличения скорости печати, разрешения и масштабируемости клеток биопечатных структур [24,28]. Сосредоточение внимания на улучшении этих проблем может привести к прорыву в 3D-биопечати.

Важно учитывать экономическую эффективность 3D-биопечати, особенно в отношении высокой стоимости 3D-принтеров, сотовых материалов и даже компьютерного программного обеспечения [26]. Некоторые организации наняли специализированных инженеров для проектирования и сегментации 3D-моделей

из-за значительного количества времени и обучения, необходимых для правильного создания 3D-моделей. В целом, затраты на обслуживание и расширение технологий биопечати затрудняют легкое внедрение возможностей 3D-печати в клиниках.

Кроме того, размер 3D-печатных тканей также остается проблемой. В настоящее время биопечатные ткани, как правило, небольшие и состоят из нескольких типов клеток, что приводит к ограниченной функциональности и масштабируемости [26,50 ,51]. 3D-принтеры часто ограничены в печатном пространстве, что приводит к ограничению максимального размера 3D-печатных тканей, а также ограничивает возможность создания 3D-печатных целых органов. Даже сборка меньших 3D-печатных тканевых конструкций в большую модель приведет к ошибкам во время сборки. В дополнение к ограничениям по размеру, прямая 3D-биопечать часто ограничена характеристиками моделирования современных материалов, что приводит к трудностям имитации естественной ткани тела и печати целых органов.

В области 3D-биопечати в последнее время был достигнут большой прогресс, появилась возможность использовать данную методику при проведении многих реконструктивных и восстановительных операций в ЧЛХ, кардиохирургии, пластической хирургии а также абдоминальной хирургии, в том числе с учётом принципов современной персонализированной медицины. позволило в будущем применять его во многих областях клинической медицины и, возможно, в каждой основной системе в организме [34]. Из-за неспособности некоторых тканей к естественной регенерации, хирургическое восстановление или искусственное восстановление являются основой лечения [51]. Следовательно, биопечать показала огромный успех в тех случаях, когда трансплантация органов является трудным или нежизнеспособным вариантом. Основные ткани организма, такие как сердце, кровеносные сосуды и кожа, добились успеха с 3D-биопечатной имплантацией тканей.

В последнее время изучаются более новые методы и стратегии для продвижения 3D-биопечати. Например, недавнее исследование создало новый биочернило на керамической основе, состоящее из фосфата кальция, и

обнаружило, что они смогли 3D-биопечатать костно-подобную ткань, которая затвердевает в течение нескольких минут после помещения в воду . Хотя эти группы находятся на ранних стадиях открытия, эти новые идеи могут значительно продвинуть область 3D-биопечати [34]. Будущие достижения в области 3D-биопечати и ее технологий имеют широкий потенциал в области регенерации тканей, позволяя более сложное производство тканей и улучшенные медицинские приложения.

Список литературы:

1. 1.Gupta S, Bit A. 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. Cell Tissue Bank. 2021 May 22.
2. Caddeo S., Boffito M., Sartori S. Tissue Engineering Approaches in the Design of Healthy and Pathological In Vitro Tissue Models. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2017;5:40.
3. Han F., Wang J., Ding L., Hu Y., Li W., Yuan Z., Guo Q., Zhu C., Yu L., Wang H., et al. Tissue Engineering and Regenerative Medicine: Achievements, Future, and Sustainability in Asia. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:83.
4. Abdulghani S., Mitchell G.R. Biomaterials for In Situ Tissue Regeneration: A Review. *Biomolecules.* 2019;9:750. doi: 10.3390/biom9110750.
5. Ali M., Anil Kumar P.R., Lee S.J., Jackson J.D. Three-dimensional bioprinting for organ bioengineering: Promise and pitfalls. *Curr. Opin. Organ Transplant.* 2018;23:649–656. doi: 10.1097/MOT.0000000000000581.
6. Salgado A.J., Oliveira J.M., Martins A., Teixeira F.G., Silva N.A., Neves N.M., Sousa N., Reis R.L. Tissue engineering and regenerative medicine: Past, present, and future. *Int. Rev. Neurobiol.* 2013;108:1–33. doi: 10.1016/B978-0-12-410499-0.00001-0.
7. Matai I., Kaur G., Seyedsalehi A., McClinton A., Laurencin C.T. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials.* 2020;226:119536.doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536.

8. Cui X., Boland T., D'Lima D.D., Lotz M.K. Thermal inkjet printing in tissue engineering and regenerative medicine. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2012;6:149–155. doi: 10.2174/187221112800672949.
9. Howard D., Buttery L.D., Shakesheff K.M., Roberts S.J. Tissue engineering: Strategies, stem cells and scaffolds. *J. Anat.* 2008;213:66–72. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.00878.x.
10. Knowlton S., Cho Y., Li X.J., Khademhosseini A., Tasoglu S. Utilizing stem cells for three-dimensional neural tissue engineering. *Biomater. Sci.* 2016;4:768–784. doi: 10.1039/C5BM00324E.
11. Ong C.S., Yesantharao P., Huang C.Y., Mattson G., Boktor J., Fukunishi T., Zhang H., Hibino N. 3D bioprinting using stem cells. *Pediatr. Res.* 2018;83:223–231. doi: 10.1038/pr.2017.252.
12. Polak J.M., Mantalaris S. Stem cells bioprocessing: An important milestone to move regenerative medicine research into the clinical arena. *Pediatr. Res.* 2008;63:461–466. doi: 10.1203/PDR.0b013e31816a8c1c. [PubMed]
13. Mhanna R. *Tissue Engineering for Artificial Organs.* Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2017. Introduction to Tissue Engineering; pp. 1–34. Chapter 1.
14. O'Brien F.J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Mater. Today.* 2011;14:88–95. doi: 10.1016/S1369-7021(11)70058-X.
15. Ravnic D.J., Leberfinger A.N., Koduru S.V., Hospodiuk M., Moncal K.K., Datta P., Dey M., Rizk E., Ozbolat I.T. Transplantation of Bioprinted Tissues and Organs: Technical and Clinical Challenges and Future Perspectives. *Ann. Surg.* 2017;266:48–58. doi: 10.1097/SLA.0000000000002141.
16. Starzl T.E. The early days of transplantation. *JAMA.* 1994;272:1705. doi: 10.1001/jama.272.21.1705.
17. Giwa S., Lewis J.K., Alvarez L., Langer R., Roth A.E., Church G.M., Markmann J.F., Sachs D.H., Chandraker A., Wertheim J.A., et al. The promise of organ and tissue preservation to transform medicine. *Nat. Biotechnol.* 2017;35:530–542. doi: 10.1038/nbt.3889.
18. Rosen R.D., Burns B. *StatPearls.* StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2020. Trauma Organ Procurement.

19. UNOS Transplant Trends. [(accessed on 15 October 2020)]. Available online: https://unos.org/data/transplant-trends/
20. Gao G., Cui X. Three-dimensional bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. *Biotechnol. Lett.* 2016;38:203–211. doi: 10.1007/s10529-015-1975-1.
21. Wang H., Li Y., Zuo Y., Li J., Ma S., Cheng L. Biocompatibility and osteogenesis of biomimetic nano-hydroxyapatite/polyamide composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials.* 2007;28:3338–3348. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.04.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Zhang Y., Wu D., Zhao X., Pakvasa M., Tucker A.B., Luo H., Qin K.H., Hu D.A., Wang E.J., Li A.J., et al. Stem Cell-Friendly Scaffold Biomaterials: Applications for Bone Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2020;8:598607. doi: 10.3389/fbioe.2020.598607. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Griffith L.G., Naughton G. Tissue engineering—Current challenges and expanding opportunities. *Science.* 2002;295:1009–1014. doi: 10.1126/science.1069210.
24. Vijayavenkataraman S., Yan W.C., Lu W.F., Wang C.H., Fuh J.Y.H. 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.
25. Mitsouras D., Liacouras P., Imanzadeh A., Giannopoulos A.A., Cai T., Kumamaru K.K., George E., Wake N., Caterson E.J., Pomahac B., et al. Medical 3D Printing for the Radiologist. *Radiographics.* 2015;35:1965–1988. doi: 10.1148/rg.2015140320
26. Murphy S.V., De Coppi P., Atala A. Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting. *Nat. Biomed. Eng.* 2020;4:370–380. doi: 10.1038/s41551-019-0471-7.
27. Kang H.W., Lee S.J., Ko I.K., Kengla C., Yoo J.J., Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat. Biotechnol.* 2016;34:312–319. doi: 10.1038/nbt.3413.

28. Xie Z., Gao M., Lobo A.O., Webster T.J. 3D Bioprinting in Tissue Engineering for Medical Applications: The Classic and the Hybrid. *Polymers.* 2020;12:1717. doi: 10.3390/polym12081717.
29. Hockaday L.A., Kang K.H., Colangelo N.W., Cheung P.Y., Duan B., Malone E., Wu J., Girardi L.N., Bonassar L.J., Lipson H., et al. Rapid 3D printing of anatomically accurate and mechanically heterogeneous aortic valve hydrogel scaffolds. *Biofabrication.* 2012;4:035005. doi: 10.1088/1758-5082/4/3/035005.
30. Vettori L., Sharma P., Rnjak-Kovacina J., Gentile C. 3D Bioprinting of Cardiovascular Tissues for In Vivo and In Vitro Applications Using Hybrid Hydrogels Containing Silk Fibroin: State of the Art and Challenges. *Curr. Tissue Microenviron. Rep.* 2020;1:261–276. doi: 10.1007/s43152-020-00026-
31. Cui X., Breitenkamp K., Finn M.G., Lotz M., D'Lima D.D. Direct human cartilage repair using three-dimensional bioprinting technology. *Tissue Eng.* 2012;18:1304–1312. doi: 10.1089/ten.tea.2011.0543.
32. Papaioannou T.G., Manolesou D., Dimakakos E., Tsoucalas G., Vavuranakis M., Tousoulis D. 3D Bioprinting Methods and Techniques: Applications on Artificial Blood Vessel Fabrication. *Acta Cardiol. Sin.* 2019;35:284–289. doi: 10.6515/ACS.201905_35(3).20181115A.
33. Seol Y.-J., Kang H.-W., Lee S.J., Atala A., Yoo J.J. Bioprinting technology and its applications. *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* 2014;46:342–348. doi: 10.1093/ejcts/ezu148.
34. Tan B., Gan S., Wang X., Liu W., Li X. Applications of 3D bioprinting in tissue engineering: Advantages, deficiencies, improvements, and future perspectives. *J. Mater. Chem. B.* 2021;9:5385–5413. doi: 10.1039/D1TB00172H.
35. Agarwal S., Saha S., Balla V.K., Pal A., Barui A., Bodhak S. Current Developments in 3D Bioprinting for Tissue and Organ Regeneration—A Review. *Front. Mech. Eng.* 2020;6:90. doi: 10.3389/fmech.2020.589171.
36. Lee K., Silva E.A., Mooney D.J. Growth factor delivery-based tissue engineering: General approaches and a review of recent developments. *J. R. Soc. Interface.* 2011;8:153–170. doi: 10.1098/rsif.2010.0223.

37. Irvine S.A., Venkatraman S.S. Bioprinting and Differentiation of Stem Cells. *Molecules.* 2016;21:1188. doi: 10.3390/molecules21091188.
38. Vermeulen N., Haddow G., Seymour T., Faulkner-Jones A., Shu W. 3D bioprint me: A socioethical view of bioprinting human organs and tissues. *J. Med. Ethics.* 2017;43:618–624. doi: 10.1136/medethics-2015-103347.
39. Xing F., Xiang Z., Rommens P.M., Ritz U. 3D Bioprinting for Vascularized Tissue-Engineered Bone Fabrication. *Materials.* 2020;13:2278. doi: 10.3390/ma13102278.
40. Chepelev L., Wake N., Ryan J., Althobaity W., Gupta A., Arribas E., Santiago L., Ballard D.H., Wang K.C., Weadock W., et al. Radiological Society of North America (RSNA) 3D printing Special Interest Group (SIG): Guidelines for medical 3D printing and appropriateness for clinical scenarios. *3D Print. Med.* 2018;4:11. doi: 10.1186/s41205-018-0030-y.
41. Filippou V., Tsoumpas C. Recent advances on the development of phantoms using 3D printing for imaging with CT, MRI, PET, SPECT, and ultrasound. *Med. Phys.* 2018;45:e740–e760. doi: 10.1002/mp.13058.
42. Datta P., Barui A., Wu Y., Ozbolat V., Moncal K.K., Ozbolat I.T. Essential steps in bioprinting: From pre- to post-bioprinting. *Biotechnol. Adv.* 2018;36:1481–1504.
43. Kim J., Piao Y., Hyeon T. Multifunctional nanostructured materials for multimodal imaging, and simultaneous imaging and therapy. *Chem. Soc. Rev.* 2009;38:372–390. doi: 10.1039/B709883A.
44. Khoda A.K.M., Ozbolat I.T., Koc B. Designing heterogeneous porous tissue scaffolds for additive manufacturing processes. *Comput.-Aided Des.* 2013;45:1507–1523.
45. Wang X., Zhao L., Fuh J.Y.H., Lee H.P. Effect of Porosity on Mechanical Properties of 3D Printed Polymers: Experiments and Micromechanical Modeling Based on X-ray Computed Tomography Analysis. *Polymers.* 2019;11:1154. doi: 10.3390/polym11071154.
46. Allevi Bioprinting 101: Learn How To 3D Bioprint. [(accessed on 2 November 2020)]. Available online: https://www.allevi3d.com/bioprinting-101/

47. Merceron T.K., Burt M., Seol Y.J., Kang H.W., Lee S.J., Yoo J.J., Atala A. A 3D bioprinted complex structure for engineering the muscle-tendon unit. *Biofabrication.* 2015;7:035003. doi: 10.1088/1758-5090/7/3/035003.
48. Augustine R. Skin bioprinting: A novel approach for creating artificial skin from synthetic and natural building blocks. *Prog. Biomater*. 2018;7:77–92. doi: 10.1007/s40204-018-0087-0.
49. Li J., Chen M., Fan X., Zhou H. Recent advances in bioprinting techniques: Approaches, applications and future prospects. *J. Transl. Med.* 2016;14:271. doi: 10.1186/s12967-016-1028-0.
50. Zhang Y.S., Oklu R., Dokmeci M.R., Khademhosseini A. Three-Dimensional Bioprinting Strategies for Tissue Engineering. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2018;8:a025718. doi: 10.1101/cshperspect.a025718
51. Jana S., Lerman A. Bioprinting a cardiac valve. *Biotechnol. Adv.* 2015;33:1503–1521. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.07.006.
52. Jones N. Science in three dimensions: The print revolution. *Nature.* 2012;487:22–23. doi: 10.1038/487022a.
53. Duan B., Hockaday L.A., Kang K.H., Butcher J.T. 3D bioprinting of heterogeneous aortic valve conduits with alginate/gelatin hydrogels. *J. Biomed. Mater. Res. Part A.* 2013;101:1255–1264. doi: 10.1002/jbm.a.34420.
54. Kang L.H., Armstrong P.A., Lee L.J., Duan B., Kang K.H., Butcher J.T. Optimizing Photo-Encapsulation Viability of Heart Valve Cell Types in 3D Printable Composite Hydrogels. *Ann. Biomed. Eng.* 2017;45:360–377. doi: 10.1007/s10439-016-1619-1.
55. Ozbolat I.T., Hospodiuk M. Current advances and future perspectives in extrusion-based bioprinting. *Biomaterials.* 2016;76:321–343. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.10.076
56. Ashammakhi N., Ahadian S., Xu C., Montazerian H., Ko H., Nasiri R., Barros N., Khademhosseini A. Bioinks and bioprinting technologies to make heterogeneous and biomimetic tissue constructs. *Mater. Today Bio.* 2019;1:100008. doi: 10.1016/j.mtbio.2019.100008.

57. Do A.V., Khorsand B., Geary S.M., Salem A.K. 3D Printing of Scaffolds for Tissue Regeneration Applications. *Adv. Healthc. Mater*. 2015;4:1742–1762. doi: 10.1002/adhm.201500168.
58. Caporali A., Martello A., Miscianinov V., Maselli D., Vono R., Spinetti G. Contribution of pericyte paracrine regulation of the endothelium to angiogenesis. *Pharmacol.Ther*.2017;171:56–64.
59. Bhise N.S., Manoharan V., Massa S., Tamayol A., Ghaderi M., Miscuglio M., Lang Q., Shrike Zhang Y., Shin S.R., Calzone G., et al. A liver-on-a-chip platform with bioprinted hepatic spheroids. *Biofabrication.* 2016;8:014101.
60. 80. Zhang S., Wang H. Current Progress in 3D Bioprinting of Tissue Analogs. *SLAS Technol.* 2019;24:70–78.
61. Rosser J., Thomas-Vazquez D. *3D Bioprinting for Reconstructive Surgery*. Woodhead Publishing; Sawston, UK: 2018. Bioreactor Processes for Maturation of 3D Bioprinted Tissue.
62. Ahmed S., Chauhan V.M., Ghaemmaghami A.M., Aylott J.W. New generation of bioreactors that advance extracellular matrix modelling and tissue engineering. *Biotechnol. Lett.* 2019;41:1–25. doi: 10.1007/s10529-018-2611-7.
63. Gaspar D.A., Gomide V., Monteiro F.J. The role of perfusion bioreactors in bone tissue engineering. *Biomatter.* 2012;2:167–175. doi: 10.4161/biom.22170.
64. Salehi-Nik N., Amoabediny G., Pouran B., Tabesh H., Shokrgozar M.A., Haghighipour N., Khatibi N., Anisi F., Mottaghy K., Zandieh-Doulabi B. Engineering parameters in bioreactor’s design: A critical aspect in tissue engineering. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:762132. doi: 10.1155/2013/762132.
65. Smith L.J., Li P., Holland M.R., Ekser B. FABRICA: A Bioreactor Platform for Printing, Perfusing, Observing, & Stimulating 3D Tissues. *Sci. Rep.* 2018;8:7561. doi: 10.1038/s41598-018-25663-7.
66. 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.* 2019;6:1900344. doi: 10.1002/advs.201900344.

67. 3D Printing Industry. [(accessed on 16 November 2020)]. Available online: https://3dprintingindustry.com/news/fraunhofer-3d-bioprinted-blood-vessels-pumps-new-life-bioprinted-organ-research-57283/
68. Northwestern University 3-D Printed Ovaries Produce Healthy Offspring. [(accessed on 16 November 2020)]. Available online: https://news.northwestern.edu/stories/2017/may/3-d-printed-ovaries-offspring/
69. Wake Forest School of Medicine Replacement Organs and Tissue. [(accessed on 16 November 2020)]. Available online: https://school.wakehealth.edu/Research/Institutes-and-Centers/Wake-Forest-Institute-for-Regenerative-Medicine/Research/Replacement-Organs-and-Tissue.
70. The European Space Agency Upside-Down 3D-Printed Skin and Bone, for Humans to Mars. [(accessed on 16 November 2020)]. Available online: https://www.esa.int/Enabling_Support/Space_Engineering_Technology/Upside-down_3D-printed_skin_and_bone_for_humans_to_Mars.
71. Pandorum BIO-ENGINEERED Human Cornea. [(accessed on 16 November 2020)]. Available online: http://www.pandorumtechnologies.com/cornea.php.
72. Hasan A., Paul A., Memic A., Khademhosseini A. A multilayered microfluidic blood vessel-like structure. *Biomed. Microdevices*. 2015;17:88. doi: 10.1007/s10544-015-9993-2.
73. Bertassoni L.E., Cecconi M., Manoharan V., Nikkhah M., Hjortnaes J., Cristino A.L., Barabaschi G., Demarchi D., Dokmeci M.R., Yang Y., et al. Hydrogel bioprinted microchannel networks for vascularization of tissue engineering constructs. *Lab Chip*. 2014;14:2202–2211. doi: 10.1039/C4LC00030G.
74. Gaebel R., Ma N., Liu J., Guan J., Koch L., Klopsch C., Gruene M., Toelk A., Wang W., Mark P., et al. Patterning human stem cells and endothelial cells with laser printing for cardiac regeneration. *Biomaterials*. 2011;32:9218–9230. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.071.

75. Binder K.W., Zhao W., Aboushwareb T., Dice D., Atala A., Yoo J.J. In situ bioprinting of the skin for burns. *J. Am. Coll. Surg.* 2010;211:S76. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.06.198.
76. He P., Zhao J., Zhang J., Li B., Gou Z., Gou M., Li X. Bioprinting of skin constructs for wound healing. *Burn. Trauma.* 2018;6:5. doi: 10.1186/s41038-017-0104-x.
77. Koch L., Deiwick A., Schlie S., Michael S., Gruene M., Coger V., Zychlinski D., Schambach A., Reimers K., Vogt P.M., et al. Skin tissue generation by laser cell printing. *Biotechnol. Bioeng.* 2012;109:1855–1863. doi: 10.1002/bit.24455.
78. Varkey M., Visscher D.O., van Zuijlen P.P.M., Atala A., Yoo J.J. Skin bioprinting: The future of burn wound reconstruction? *Burn. Trauma.* 2019;7:4. doi: 10.1186/s41038-019-0142-7.
79. Cubo N., Garcia M., Del Canizo J.F., Velasco D., Jorcano J.L. 3D bioprinting of functional human skin: Production and in vivo analysis. *Biofabrication.* 2016;9:015006. doi: 10.1088/1758-5090/9/1/015006.
80. Lee V., Singh G., Trasatti J.P., Bjornsson C., Xu X., Tran T.N., Yoo S.S., Dai G., Karande P. Design and fabrication of human skin by three-dimensional bioprinting. *Tissue Eng. Part C Methods.* 2014;20:473–484. doi: 10.1089/ten.tec.2013.0335.

© Полянская А.А., Гиркина Д.Б., Стерлева Е.А., Кузнецова О.В., Сергеев Ю.А., 2022 Международный журнал прикладных науки и технологий "Integral" №1/2022.

Для цитирования: Полянская А.А., Гиркина Д.Б., Стерлева Е.А., Кузнецова О.В., Сергеев Ю.А. Биопринтинг в медицине. Особенности и перспективы использования// Международный журнал прикладных наук и технологий "Integral" №1/2022