

УДК 76.03.35:612.2(001.8)

DOI: 10.12737/21464

3D БИОПЕЧАТЬ НА СЛУЖБЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**С.С.Целуйко, В.А.Кушнарев**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

В работе дана современная характеристика тенденций биопечати и 3D биопечати тканей и органов дыхательной системы. Также акцентировано внимание на определении понятий биопринтинга, биопечати и 3D биопечати в иностранной литературе. Обсуждаются современные виды биопринтинга, их недостатки и перспективы развития, стоящие в области создания функциональных органов дыхательной системы. Особое внимание уделено успехам и задачам процесса биопринтинга искусственной трахеи и бронхов, а также созданию аэрогематического барьера.

Ключевые слова: биопечать, 3D биопечать, трахея, бронхи, аэрогематический барьер, дыхательная система.

SUMMARY**3D BIOPRINTING IN THE SERVICE OF THE RESPIRATORY SYSTEM (REVIEW)****S.S.Tseluyko, V.A.Kushnarev**

Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

In this work characteristics of modern trends in bioprinting and 3D bioprinting of tissues and organs of the respiratory system are presented. The attention is also drawn to the definition of concepts of bioprinting and 3D bioprinting in the foreign literature. Modern types of bioprinting, their disadvantages and prospects of development in the field of functional respiratory organs creation have been discussed. Special attention is given to the process of bioprinting of artificial trachea and bronchi as well as to the creation of the air-blood barrier.

Key words: bioprinting, 3D bioprinting, trachea, bronchi, air-blood barrier, respiratory system.

Клеточная и тканевая инженерия, являются одними из последних достижений в области молекулярной и клеточной биологии. Эти подходы открывают широкие перспективы для создания эффективных биомедицинских технологий, с помощью которых становится возможным восстановление поврежденных тканей и органов человека.

Одной из вех третьей индустриальной революции служит цифровое аддитивное производство, как биологическая печать тканей и органов, или биопечать. Собственно, под биопечатью органов понимают роботическую послойную биофабрикацию органных кон-

струкций из тканевых сфероидов согласно цифровой модели. Из зарубежных и отечественных публикаций [7, 9, 11–14, 17, 20, 21] в российскую медицинскую литературу прочно вошел термин «биопринтинг», употребляющийся на равных правах с термином «биопечать». Использование определения «3D биопечать» отличается от определения «биопечать» лишь указанием, что биофабрикация органной конструкции идет в трех измерениях. Отметим также, что 3D биопечать отличается от 3D печати использованием в качестве расходных материалов живых клеток и клеточных конструкций, тогда как 3D печать осуществляется только материалами органической и неорганической природы [11, 12, 14, 17, 21].

В настоящее время разработано 5 технологий, которые применяются для 3D печати в медицине: печать методом температурного плавления, печать методом осаждения, печать методом селективного лазерного спекания, стереолитография и непосредственно печать живыми клетками – биопечать (рис. 1), в свою очередь, подразделяющаяся на акустическую, инъекционную, клапанную и лазерную [11, 17]. Среди наиболее широко используемых для печати клеток: струйная печать, лазерная печать прямого переноса и экструзия (выдавливание) нитей. Струйные принтеры, как правило, печатают клетки в суспензию или на питательные среды, лазерные принтеры фиксируют клетки в гель, и филаментная микроэкструзия размещает клетки в непрерывной нити материала в процессе, сходном с выдавливанием зубной пасты из тюбика. Каждая технология имеет свои преимущества в зависимости от практического применения. Струйная печать делает клетку более плотной и может производить большие клеточные агрегаты, чем другие технологии, в то время как лазерная печать стремится к печати почти на уровне отдельных клеток; микроэкструзия печатает что-то среднее между лазерной и струйной печатью.

Схематически процесс выглядит так: использование программного обеспечения для компьютерного проектирования, создание формы, которая воспроизводит макро и микроархитектонику. Биопринтер печатает одновременно клетки и компоненты гидрогеля, который временно действует в качестве каркаса для поддержки клетки, как слой, выстроенные по вертикали, или функцию в качестве наполнителя для создания каналов или пустот, чтобы имитировать свойства натуральной ткани. Клеточные агрегаты затем культивируют в среде, где они образуют свой собственный внеклеточный матрикс и развиваются, чтобы стать тканью.

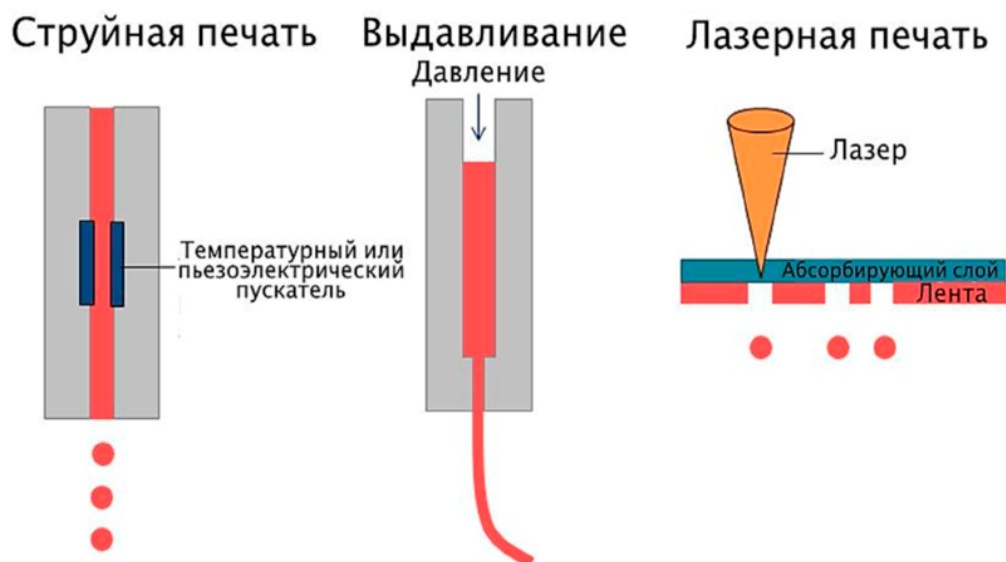


Рис. 1. Схематическое изображение некоторых видов биопечати.

Каркасы являются важным материалом тканевой инженерии, они вместо внеклеточного матрикса предоставляют начальную механическую прочность и жесткость, на которой клетки могут расти. Каркасы, как правило, состоят из материала с сообщающимися порами между собой, что делает возможным клеточные крепления, миграции, пролиферации и дифференцировки. Они также обеспечивают приток питательных веществ и отток отходов метаболизма. Гидрогели имеют преимущество над другими каркасными материалами в том, что они гидратированы аналогичным образом с биологическими тканями. Тем не менее, только они, вероятно, не смогут обеспечить достаточную механическую прочность для создания больших площадей тканей или органов. Несколько исследовательских групп работают над разными каркасными материалами и смесями гидрогелей и полимеров, чтобы компенсировать механические недостатки гидрогелей [1, 2, 8, 18, 19].

Одна из главных целей современной медицины сделать печать органов человека ординарным событием. К сожалению, эта цель далека от воплощения в жизнь. Однако в настоящее время процесс печати фрагментов ткани и небольших структур совершенствуется с внушающей оптимизм частотой.

Сегодня складывается впечатление, что количество направлений в медицине, в которых принтеры для биопечати могут изменить течение заболеваний, исчисляется десятками. Почти каждый месяц появляются сообщения о применении технологии биопечати клетками искусственных трахей, благодаря которым несколько пациентов смогли дышать [12], протезов носа [15]. Но данные органы и части органов далеки от полноценного замещения своих аналогов из тела, так как существуют проблемы с васкуляризацией и иннервированием. То есть технология позволяет создавать ткани человека, которые имеют примитивную организацию, неспособные выполнять сложные функции как целостная система. Создаваемые ткани по большей части используются для тестирования лекарственных

препаратов на токсичность и моделирование заболеваний.

В данном обзоре мы рассмотрим базовые принципы биопечати, а также передовые направления и достижения применения технологий 3D биопечати в области дыхательной системы.

Параметры печати

В мире существует несколько технологий для 3D биопечати, каждая выгодна в определенном секторе в зависимости от применения, пишет журнал Nature Biotechnology [17] (рис. 1). Общим между этими видами являются способ ввода и принцип печати. Все биопринтеры начинают печать с получения трехмерного изображения нужного объекта и затем создают 3D ткани путем укладки клеток слой за слоем (рис. 2).

Фундаментальным принципом технологии биопечати органов является феномен тканевого слияния, описанные еще Густавом Борном (Gustav Born, 1897) и Генри Вильсоном [11].

Для проектирования органа и ткани необходимо учитывать три уровня: макро, микро и наноорганизацию создаваемой области. Под макроархитектурой подразумевается форма, отражающая анатомические особенности и специфичность органа. Микроархитектура включает с 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, биомолекулярное взаимодействие для клеточной адгезии, пролиферации и дифференцировки. Некоторые работы в области тканевой инженерии продемонстрировали применение данных принципов для клинической медицины в создании частей черепа, костей пояса верхней и нижней конечности [13, 14, 21].

Для направления организации, поддержания роста и дифференцировки клеток в процессе реконструкции поврежденной ткани, необходим специальный носитель клеток – матрикс, представляющий из себя трех-

мерную сеть, похожую на губку или пензу. Для их создания применяют биологически инертные синтетические материалы (капролактон, модификации молочной кислоты), материалы на основе природных полимеров (хитозан, альгинат, коллаген, фибриноген, декстран, белки сои) и биокompозиты.

Трехмерные блоки клеток, созданные биопечатью, имеют размеры всего несколько сотен микрометров. Через них легко будут проникать питательные вещества и, соответственно, эти клетки легко будет культивировать в небольшие кусочки ткани. Но переход от

этих кусочков к большим структурам более сложен.

В процессе биопечати очень важно учитывать микроокружение клеток, чтобы регулировать процессы апоптоза, клеточной выживаемости и регенерации, в том числе и после окончания фабрикации целевой ткани. Это является одним из важнейших параметров для стандартизации технологии биопечати. На сегодняшний день были получены результаты 90%-й выживаемости клеток после биопринтинга, что является сравнимым с выживаемостью клеток при применении технологии клеточного культивирования без печати [7].

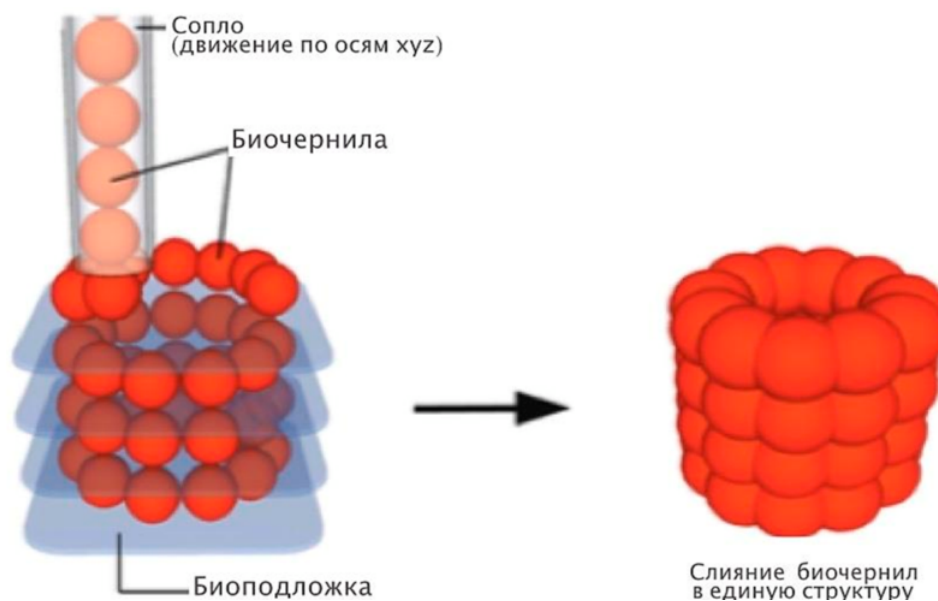


Рис. 2. Принципиальная схема биопечати ткани инъекционным методом (оригинал взят из Journal of Biological Engineering, 2015). Оранжевым цветом показаны биочернила (например, тканевые сфероиды), которые проходят через сопло биопринтера, движущееся по осям x, y, z. Биочернила наносятся на специальную адгезионную биоподложку и далее сливаются в ткань.

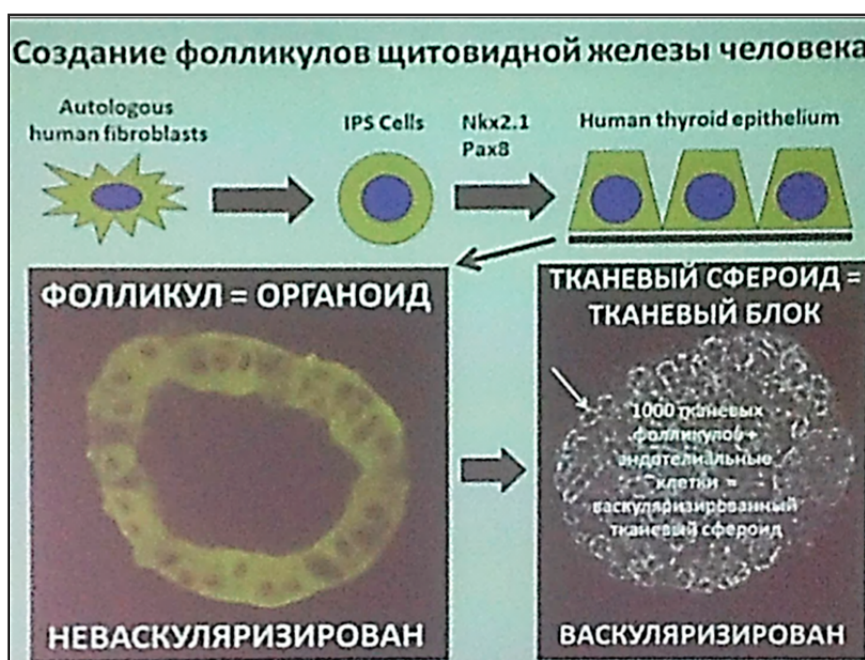


Рис. 3. Схема создания фолликулов щитовидной железы человека (адаптировано из презентации профессора В.А.Миронова, декабрь 2015, Москва).

Экспериментальное подтверждение принципов концепции трехмерной печати с использованием тканевых сфероидов как строительных блоков было показано на II Национальном конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 2015) профессором Владимиром Мироновым (рис. 3). Автор продемонстрировал создание фолликулов щитовидной железы на мультифункциональном трехмерном биопринтере «Фабрион». Биофабрикация васкуляризованных тканевых сфероидов как необходимых строительных блоков из клеток щитовидного эпителия, в свою очередь созданных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека (то есть клинически значимых клеток терапевтической шкалы), откроет в обозримом будущем реальные возможности для биопечати щитовидной железы человека и ее пересадки в клинику. Разработанный подход может быть использован для биопечати других органов человека [1, 2, 5, 16].

Применение биопечати в области дыхательной системы

Инженерия дыхательной ткани значительно продвинулась в последние годы, в том числе в области легочной эпителиальной ткани аэрогематического барьера от монокультур до 3D культур и ткани, с использованием каркасных структур из разных материалов. Например, коллаген или гидрогель (обычно сделанный из синтетических полимеров – полигликолевой кислоты или альгината, перекрестно сшитых с водой), которые не только обеспечивают поддержку клеток во время печати, но могут также служить в качестве удаляемого наполнителя для создания каналов или пустот в растущих тканях, через которые могут быть позже доставлены кислород и другие питательные вещества [1, 2, 19]. 3D культуры представляют из себя более сложные системы, в которые вовлечены межклеточные взаимодействия, что позволяет имитировать настоящие ткани, особенно среду микроокружения. В прошедшее десятилетие *in vitro* модели на клеточных культурах, точно имитирующие настоящие ткани, были представлены на рынке (продукты компании Epihelix Sa`rl, CellnTec GmbH).

3D принтеры уже стали важными инструментами биоинженерии, что наглядно продемонстрировано огромным количеством изошённых методов их применения. В начале 2014 года команда врачей и ученых в университете Мичиган в Анн-Арборе использовала 3D биопечать для изготовления заказного трахеального фиксатора из биоразлагаемого поликапролактона, который был обернут вокруг недоразвитого бронха и части трахеи двухмесячного младенца. Через неделю младенец был постепенно отучен от аппарата искусственного дыхания и начал дышать самостоятельно [18]. Сообщения о создании искусственных трахей уже не редкость. В феврале 2015 года команда ученых и инженеров из Филиппинского центра легких и Технологического университета Филиппин под руководством исполнительного директора Центра легких, доктора Джоза Дангуалина (Jose Luis Danguilan), сообщила о

создании биоинженерной трахеи из фибробластов пациента [3].

Трахея стала одним из ключевых объектов для печати не только потому, что существует потребность в искусственных органах, но и потому, что данная ткань имеет слабую васкуляризацию, и большую её часть составляет хрящ. Хрящевую ткань довольно просто печатать, потому что она не требует обширной сосудистой сети, а клетки во многих органах должны быть на расстоянии не более 150-200 микрометров (ширина нескольких человеческих волос) от капилляра, чтобы выжить.

Существуют подходы по введению сосудистой сети или сети невакуляризованных каналов для поступления питательных веществ. Некоторые научные группы используют нанокompозиты полиэтилентерефталата и полиуретана, так как они наиболее приближены к фиброзным нанометровым структурам, сформированным коллагеновыми и эластичными волокнами в природной трахее [8]. Известный трансплантолог, профессор Макирини использует в качестве каркаса децеллюлярную трахею от доноров, «заселяя» ее клетками пациента [10].

Создание биоинженерных легких представляет собой значительный вызов для исследователей в области широкого спектра дисциплин, включая клиницистов, клеточных биологов, инженеров. Сейчас биоинженеры относят создание легких к задачам долгосрочным, в отличие от создания мочевого пузыря, так как паренхиматозный орган, по своей структуре, заставляет конструировать большое количество алгоритмов в микро и макроархитектонике (рис. 4).

Существуют 4 ключевые зоны исследований, которые перспективны для создания биоинженерного легкого: реконструкция архитектуры легкого и биоматериалов, применение стволовых клеток, методы посева клеток на готовую конструкцию и математический подход. Использование готового децеллюлярного скелета, гарантирует, что имплант будет неиммуногенным. Но каждая процедура приготовления этой конструкции требует наличия донорского легкого, что не может решить проблему трансплантации органов в настоящее время, даже с использованием ксенографтов от животных.

В первую очередь, для успешного решения данной проблемы необходимо создать функционирующий аэрогематический барьер между кровью и воздухом. Нормальное легкое взрослого человека содержит 300-500 миллионов альвеол с общей площадью 100 м². Более того, альвеолярная стенка толщиной 0,5 мкм и легочные сосуды могут быть меньше чем 5 мкм в диаметре. В журнале Scientific Reports [6] была опубликована статья о первой в мире успешной 3D биопечати аэрогематического барьера *in vitro*, в которой авторы сообщают об успешном испытании платформы для биофабрикации объемной структуры аэрогематического барьера, состоящего из эндотелиальных клеток, базальной мембраны и эпителиального слоя. Это в дальнейшем позволит использовать наработки для био-

инженерии легкого, что частично решит проблему безопасного скрининга и тестирования лекарственных веществ. Клеточная основа, которая бралась для создания

аэрогематического барьера, была из клеточной культуры альвеолярных эпителиоцитов II типа.

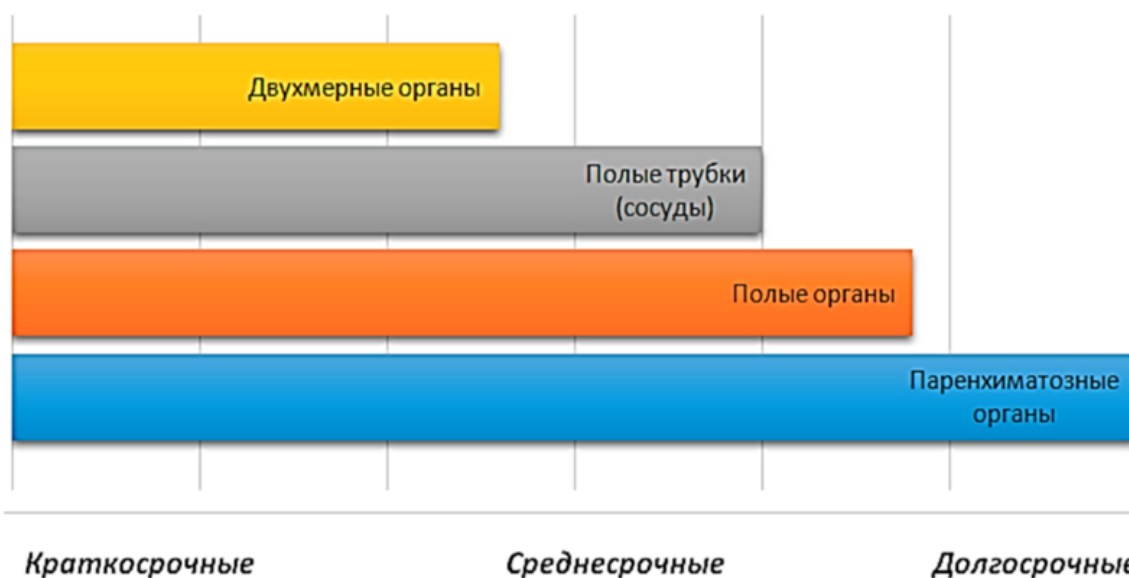


Рис. 4. Временные рамки развития различных типов биопечатных тканей (адаптировано из G.Sinha [17]). Существуют 4 типа тканей, которые можно упорядочить в следующем порядке: двухмерные ткани (кожа) – полые трубки (кровеносные сосуды) – полые органы (мочевой пузырь) – паренхиматозные органы (легкие, почки).

Но в легких есть и другие типы клеток, например, альвеолярные макрофаги, эндотелиоциты, гладкомышечные, тучные и жировые клетки, лимфатические сосуды, нервные волокна, не говоря уже о системе бронхиального дерева. Как спроектировать легкие, учитывая все эти нюансы?

Одним из выходов из сложившейся ситуации является заселение предшественников этих клеток непосредственно в имплантированные легкие из красного костного мозга.

Помимо этого, применение компьютерной томографии высокого разрешения может помочь в решении этих нюансов, и создать модель легкого, учитывающую все альвеолярные и микроваскулярные структуры.

Так как использование ксенографтов не является оптимальным путем для создания каркаса легких, то необходимо, чтобы существующие биоматериалы (полиэтиленгликоль, полилактат и т.д.) были биосовместимы, химически стабильны, нетоксичны и гарантировали прикрепление клеток методом посева. Причем сила адгезии клеток должна быть устойчива к гидродинамическому воздействию жидкостей и воздушного потока. Инкубирование посеянных клеток проводится с вовлечением вентиляции воздуха и перфузии сосудистого русла, в том числе кровью пациента [9].

Эпителиоциты и эндотелиоциты для посева возможно получать из красного костного мозга, посредством дифференцирования мезенхимальных или эмбриональных стволовых клеток человека. Прежде чем стволовые клетки будут применяться, необходимо разработать стандартные унифицированные протоколы для внедрения в клиническую практику.

Суммарно, комплексный подход способен осуще-

ствить компьютерное моделирование, служащее для симулирования клеточной адгезии, газового обмена, гидродинамических и воздушных сил, дающих оптимальное клеточное покрытие при применении метода посева. Это дает возможность рассчитать механический клеточный стресс, который трудно рассчитать экспериментально [7, 9, 13, 21].

Заключение

Технология 3D печати сегодня еще не на той стадии, когда она может выпускать полностью функциональные и устойчиво жизнеспособные ткани для трансплантации, проблема также в том, что для этой технологии остаются сложнейшие нормативные препятствия.

Возможно, что относительно быстрое внедрение биопечатных органов в клиническую практику помогут осуществить коммерческие компании, которые занимаются выводом на рынок лекарственных препаратов, из-за потенциального применения напечатанных клеток для анализов токсичности препаратов. Существующие двухмерные системы клеточных культур млекопитающих обеспечивают только приближенное представление о токсических эффектах препаратов и химических веществ в организме человека. Одной из первых в процессе культивирования теряется функция образования многих важнейших ферментов, таких как цитохром P450, ответственных за метаболизм лекарств, необходимых для анализов на токсичность при исследовании лекарств.

Большинство гидрогелей, используемых сейчас в биопечати, могут препятствовать миграции и пролиферации тканей, так как были разработаны для других целей. Помимо проблемы васкуляризации напечатан-

ного органа есть другой большой вопрос: что происходит на субклеточном уровне? Клетки сообщаются со своими соседями и с внеклеточным матриксом, а информация о том, как развивается ткань, не печатается вместе с ней, хотя в настоящее время существуют концепция о клеточной адаптивной самосборке [17].

После печати необходимо удостовериться о том, что клетки сформированной ткани и органа образовали архитектуру, максимально функционально приближенную к оригинальной ткани реципиента. Это одна из приоритетных задач в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bose S., Vahabzadeh S., Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing // *Mater. Today*. 2013. Vol.16, №12. P.496–504. doi: 10.1016/j.mattod.2013.11.017.
2. Chia H.N., Wu B.M. Recent advances in 3D printing of biomaterials // *J. Biol. Eng.* 2015. Vol.9. P.4. doi: 10.1186/s13036-015-0001-4.
3. Filipino students develop 3D printed trachea using stem cells from patients. URL: <http://www.3ders.org/articles/20150219-filipino-students-develop-3d-printed-trachea-using-stem-cells-from-patients.html> (дата обращения: 25.06.2016).
4. Fritsche C., Vacanti J., Sodian R., Lüders-Theuerkauf C., Stamm C., Hetzer R. Dual-compartment biocompatible polymer constructs with integrated vascular tree for pulmonary tissue engineering // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol.56, S.1. doi: 10.1055/s-2008-1037880.
5. Fullerton J., Frodsham G., Day R. 3D printing for the many, not the few // *Nat. Biotechnol.* 2014. Vol.32, №11. P.1086–1087. doi: 10.1038/nbt.3056.
6. 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. Vol.5. P.7974. doi: 10.1038/srep07974.
7. Jakab K., Norotte C., Marga F., Murphy K., Vunjak-Novakovic G., Forgacs G. Tissue engineering by self-assembly and bioprinting of living cells // *Biofabrication*. 2010. Vol.2, №2. P.022001. doi: 10.1088/1758-5082/2/2/022001.
8. Jungebluth P., Alici E., Baiguera S., Blomberg P., Bozóky B., Crowley C., Einarsson O., Gudbjartsson T., Le Guyader S., Henriksson G., Hermanson O., Juto J.E., Leindner B., Lilja T., Liska J., Luedde T., Lundin V., Moll G., Roderburg C., Strömblad S., Sutlu T., Watz E., Seifalian A., Macchiarini P. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study // *Lancet*. 2011. Vol.378, №9808. P.1997–2004. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61715-7.
9. Koch L., Deiwick A., Schlie S., Michael S., Gruene M., Coger V., Zychlinski D., Schambach A., Reimers K., Vogt P., Chichkov B. Skin tissue generation by laser cell printing // *Biotechnol. Bioeng.* 2012. Vol.109, №7. P.1855–1863. doi: 10.1002/bit.24455.
10. Macchiarini P., Jungebluth P., Go T., Asnaghi M.A., Rees L.E., Cogan T.A., Dodson A., Martorell J., Bellini S., Parnigotto P.P., Dickinson S.C., Hollander A.P., Mantero

S., Conconi M.T., Birchall M.A. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway // *Lancet*. 2008. Vol.372, №9655. P.2023–2030. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61598-6.

11. Martin I., Simmons P.J., Williams D.F. Manufacturing Challenges in Regenerative Medicine // *Sci. Transl. Med.* 2014. Vol.6, №232. P.232fs16. doi: 10.1126/scitranslmed.3008558.

12. Murphy S.V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs // *Nat. Biotechnol.* 2014. Vol.32, №8. P.773–785. doi: 10.1038/nbt.2958.

13. Ozbolat I.T., Yu Y. Bioprinting Toward Organ Fabrication: Challenges and Future Trends // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2013. Vol.60, №3. P.691–699. doi: 10.1109/tbme.2013.2243912.

14. Pati F., Jang J., Ha D., Won Kim S., Rhie J., Shim J., Kim D., Cho D. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink // *Nat. Commun.* 2014. №5. P.3935. doi: 10.1038/ncomms4935.

15. Reiffel A.J., Kafka C., Hernandez K.A., Popa S., Perez J.L., Zhou S., Pramanik S., Brown B.N., Ryu W.S., Bonassar L.J., Spector J.A. High-Fidelity Tissue Engineering of Patient-Specific Auricles for Reconstruction of Pediatric Microtia and Other Auricular Deformities // *PLoS ONE*. 2013. Vol.8, №2. P.e56506. doi: 10.1371/journal.pone.0056506.

16. Seitz H., Deisinger U., Leukers B., Detsch R., Ziegler G. Different Calcium Phosphate Granules for 3-D Printing of Bone Tissue Engineering Scaffolds // *Adv. Eng. Mater.* 2009. Vol.11, №5. P.B41–B46. doi: 10.1002/adem.200800334.

17. Sinha G. Cell presses // *Nat. Biotechnol.* 2014. Vol.32, №8. P.716–719. doi:10.1038/nbt.2983.

18. Song J., Ott H. Bioartificial Lung Engineering. *Am. J. Transplant.* 2011. Vol.12, №2. P.283–288. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03808.x.

19. Tasoglu S., Demirci U. Bioprinting for stem cell research // *Trends Biotechnol.* 2013. Vol.31, №1. P.10–19. doi: 10.1016/j.tibtech.2012.10.005.

20. Tseluyko S.S., Kushnarev V.A. Regenerative biological medicine: Achievements and Prospects // *Amur Medical Journal*. 2016. №1(13). P.7–15.

21. Zopf D., Hollister S., Nelson M., Ohye R., Green G. Bioresorbable Airway Splint Created with a Three-Dimensional Printer // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol.368, №21. P.2043–2045. doi: 10.1056/nejmc1206319.

REFERENCES

1. Bose S., Vahabzadeh S., Bandyopadhyay A. Bone tissue engineering using 3D printing. *Mater. Today* 2013; 16(12):496–504. doi: 10.1016/j.mattod.2013.11.017.
2. Chia H.N., Wu B.M. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J. Biol. Eng.* 2015; 9:4. doi: 10.1186/s13036-015-0001-4.
3. Filipino students develop 3D printed trachea using stem cells from patients. Available at: www.3ders.org/articles/20150219-filipino-students-develop-3d-printed-trachea-using-stem-cells-from-patients.html

4. Fritsche C., Vacanti J., Sodian R., Lüders-Theuerkauf C., Stamm C., Hetzer R. Dual-compartment biocompatible polymer constructs with integrated vascular tree for pulmonary tissue engineering. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008; 56(S.1). doi: 10.1055/s-2008-1037880.
5. Fullerton J., Frodsham G., Day R. 3D printing for the many, not the few. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32(11):1086–1087. doi:10.1038/nbt.3056.
6. 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.
7. Jakab K., Norotte C., Marga F., Murphy K., Vunjak-Novakovic G., Forgacs G. Tissue engineering by self-assembly and bio-printing of living cells. *Biofabrication* 2010; 2(2):022001. doi:10.1088/1758-5082/2/2/022001.
8. Jungebluth P., Alici E., Baiguera S., Blomberg P., Bozóky B., Crowley C., Einarsson O., Gudbjartsson T., Le Guyader S., Henriksson G., Hermanson O., Juto J.E., Leidner B., Lilja T., Liska J., Luedde T., Lundin V., Moll G., Roderburg C., Strömblad S., Sutlu T., Watz E., Seifalian A., Macchiarini P. Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *Lancet* 2011; 378(9808):1997–2004. doi: 10.1016/s0140-6736(11)61715-7.
9. Koch L., Deiwick A., Schlie S., Michael S., Gruene M., Coger V., Zychlinski D., Schambach A., Reimers K., Vogt P., Chichkov B. Skin tissue generation by laser cell printing. *Biotechnol. Bioeng.* 2012; 109(7):1855–1863. doi: 10.1002/bit.24455.
10. Macchiarini P., Jungebluth P., Go T., Asnagli M.A., Rees L.E., Cogan T.A., Dodson A., Martorell J., Bellini S., Parnigotto P.P., Dickinson S.C., Hollander A.P., Mantero S., Conconi M.T., Birchall M.A. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372(9655):2023–2030. doi: 10.1016/s0140-6736(08)61598-6.
11. Martin I, Simmons P, Williams D. Manufacturing Challenges in Regenerative Medicine. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(232):232fs16. doi: 10.1126/scitranslmed.3008558.
12. Murphy S.V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32(8):773–785. doi: 10.1038/nbt.2958.
13. Ozbolat I.T., 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.
14. Pati F., Jang J., Ha D., Won Kim S., Rhie J., Shim J., Kim D., Cho D. Printing three-dimensional tissue analogues with decellularized extracellular matrix bioink. *Nat. Commun.* 2014; 5: 3935. doi: 10.1038/ncomms4935.
15. Reiffel A.J., Kafka C., Hernandez K.A., Popa S., Perez J.L., Zhou S., Pramanik S., Brown B.N., Ryu W.S., Bonassar L.J., Spector J.A. High-Fidelity Tissue Engineering of Patient-Specific Auricles for Reconstruction of Pediatric Microtia and Other Auricular Deformities. *PLoS ONE* 2013; 8(2):e56506. doi: 10.1371/journal.pone.0056506.
16. Seitz H., Deisinger U., Leukers B., Detsch R., Ziegler G. Different Calcium Phosphate Granules for 3-D Printing of Bone Tissue Engineering Scaffolds. *Adv. Eng. Mater.* 2009; 11(5):B41–B46. doi: 10.1002/adem.200800334.
17. Sinha G. Cell presses. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32(8):716–719. doi:10.1038/nbt.2983.
18. Song J., Ott H. Bioartificial Lung Engineering. *Am. J. Transplant.* 2011; 12(2):283–288. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03808.x.
19. Tasoglu S., Demirci U. Bioprinting for stem cell research. *Trends Biotechnol.* 2013; 31(1):10–19. doi: 10.1016/j.tibtech.2012.10.005.
20. Tseluyko S.S., Kushnarev V.A. Regenerative biological medicine: Achievements and Prospects. *Amur Medical Journal* 2016; 1(13):7–15.
21. Zopf D., Hollister S., Nelson M., Ohye R., Green G. Bioresorbable Airway Splint Created with a Three-Dimensional Printer. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368(21):2043–2045. doi: 10.1056/nejmc1206319.

Поступила 06.07.2016

Контактная информация

Сергей Семенович Целуйко,

доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе,
заведующий кафедрой гистологии и биологии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: agma@nm.ru

Correspondence should be addressed to

Sergey S. Tseluyko,

MD, PhD, DSc, Professor, Vice Rector for Scientific Work,
Head of Department of Histology and Biology,
Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: agma@nm.ru