



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-130-136>

## Ранозаживляющие технологии: пути развития (обзор литературы)

**Чеботарев Вячеслав Владимирович** — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии и косметологии с курсом ДПО, e-mail: [sgtmukvd@mail.ru](mailto:sgtmukvd@mail.ru), тел.: +79624475355, [orcid.org/0000-0002-7026-9166](https://orcid.org/0000-0002-7026-9166)  
**Хисматуллина Зарема Римовна** — д.м.н., профессор, кафедра дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО, e-mail: [hzi07@mail.ru](mailto:hzi07@mail.ru), тел.: 8987 2554301, [orcid.org/0000-0001-8674-2803](https://orcid.org/0000-0001-8674-2803)  
**Насырова Лиана Камилевна** — врач-терапевт, e-mail: [ufaliana2025@yandex.ru](mailto:ufaliana2025@yandex.ru), тел.: 8-9677458360, [orcid.org/0000-0003-3442-9684](https://orcid.org/0000-0003-3442-9684)

*В.В. Чеботарев<sup>1</sup>, З.Р. Хисматуллина<sup>2</sup>, Л.К. Насырова<sup>2,3</sup>*

<sup>1</sup>Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, Ставрополь

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 13, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

**Контакты:** Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: [hzi07@mail.ru](mailto:hzi07@mail.ru), тел.: 89872554301

### Аннотация

Тканевая инженерия является одной из областей медицинской науки, главная задача которой состоит в производстве биологических эквивалентов тканей и органов. Эта область медицины открывает возможности создания органов и тканей с помощью биоматериалов и наноструктур с целью их развития, поддержания и восстановления функционирования в живом организме. Главная цель тканевой инженерии — искусственно воссоздать наиболее точную структуру ткани. Для достижения данной цели необходимо наличие источника (донора) клеток, искусственного внеклеточного матрикса и ростового фактора. Первым органом, который удалось создать экстракорпорально, а также успешно применить в медицинских практиках, является кожа. В последние годы в технологии 3D-производства биологических структур произошел большой скачок. Большое внимание исследователи начали уделять технологии, которая позволяет создать регулируемое проектирование и производство 2D–3D-структур, состоящих из биологических материалов и жизнеспособных клеток. Такой процесс называется биопроизводством или биопрототипированием. Кожные заменители, полученные в результате применения технологии биопрототипирования, могут быть задействованы в широком спектре медицинских практик, но в первую очередь для замещения дефицита кожных покровов раневой поверхности.

**Ключевые слова:** тканевая инженерия, регенеративная медицина, биосовместимые материалы, трехмерная печать, кожа, абсорбируемые импланты, ткани поддерживающие структуры, биопринтинг

**Для цитирования:** Чеботарев В.В., Хисматуллина З.Р., Насырова Л.К. Ранозаживляющие технологии: пути развития (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):130–136. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-130-136>

## Outlook for Wound Healing Technologies (a Review)

Vyacheslav V. Chebotarev<sup>1</sup>, Zarema R. Khismatullina<sup>2</sup>, Liana K. Nasyrova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup> City Clinical Hospital No. 13, Ufa, Russian Federation

**Contacts:** Zarema R. Khismatullina, e-mail: hzr07@mail.ru, tel.: 89872554301

### Abstract

Tissue engineering is a medical science dealing with reproduction of biological tissues and organs. This area of medicine opens avenues for creation of organs and tissues using biomaterials and nanostructures to sustain their development, maintenance and function repair in a living organism. The scope of tissue engineering is an artificial recreation of tissues at the finest structural level. Prerequisite requirements are a cell source (a donor), artificial extracellular matrix and growth factor. The first organ, which was extracorporally created and successfully introduced in medical practice, is skin. Recent years have witnessed a major leap in 3D technology for reproduction of biological structures. Increasing attention is being paid towards controlled design and production of 2D–3D structures consisting of biological materials and viable cells, the procedure defined as bioproduction or bioprototyping. Skin substitutes obtained with the bioprototyping technology possess a wide range of medical applications, primarily to compensate for resident skin deficiency in wound healing.

**Keywords:** tissue engineering, regenerative medicine, biocompatible materials, 3D printing, skin, absorbable implants, tissue supporting structures, bioprinting

**For citation:** Chebotarev V.V., Khismatullina Z.R., Nasyrova L.K. Outlook for Wound Healing Technologies (a Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):130–136. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-130-136>

**Vyacheslav V. Chebotarev** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology with a course of Advanced Professional Education, e-mail: sgmukvd@mail.ru, men.: +79624475355, orcid.org/0000-0002-7026-9166

**Zarema R. Khismatullina** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology with Advanced Professional Education Courses in Dermatovenereology and Cosmetology, e-mail: hzr07@mail.ru, tel.: 8 987 2554301, orcid.org/0000-0001-8674-2803

**Liana K. Nasyrova** — Internist, e-mail: ufaliana2025@yandex.ru, tel.: 89677458360, orcid.org/0000-0003-3442-9684

## Введение

Сам термин «тканевая инженерия» введен в научное сообщество в 1960 году ввиду широкого применения клеток ткани в сочетании с другими различными материалами. Под данным термином было принято понимать науку междисциплинарного характера, находящуюся на стыке биологии и инженерии, целью которой является воссоздание живых тканей с целью замены или улучшения функционирования органов [1, 2]. Тканевая инженерия является одной из областей медицинской науки, главная задача которой состоит в воспроизведении биологических эквивалентов тканей и органов. Эта область медицины открывает возможности создания органов и тканей с помощью биоматериалов и наноструктур с целью их развития, поддержания и восстановления функционирования в живом организме [3, 4]. Главная цель тканевой инженерии — искусственно воссоздать наиболее точную структуру ткани. Для достижения данной цели необходимо наличие источника (донора) клеток, искусственного внеклеточного матрикса (ВКМ) и ростового фактора. Чтобы создать биологический суррогат, который бы прижился в организме при процессе регенерации кожи, используются клетки и ВКМ, а также клеточные структуры, которые можно было бы использовать при процедуре клеточной терапии.

Первым органом, который удалось создать экстракорпорально, а также успешно применить в медицинских практиках, является кожа. Возможность генерации кожного покрова открыла горизонты для хирургов и трансплантологов. Однако тканевая инженерия привносит большой вклад не только в лечение раневой поверхности, но также и в лечение различных заболеваний (например, кожных), оказывающих влияние на качество жизни человека [5, 6].

## Обзор современных ранозаживляющих технологий

Прежде чем описать современные технологии регенеративной кожной терапии, уточним, что кожные сурраты создаются в натуральных растворах биоразлагаемых синтетических полимеров. Пористая структура данных материалов обеспечивает нормальное протекание неспецифической адгезии клеток в матриксе, а их способность поглощать влагу способствует транспортировке низкомолекулярных растворов и питательных веществ в клетки тканей [7].

Необходимые биоматериалы должны обладать целым арсеналом свойств, что обуславливает сложность их подбора. В частности, последние должны обладать нетоксичной деградацией, а также способствовать пролиферации клеток, неспецифичной клеточной адгезии и клеточной деятельности.

В рамках технологии тканевой инженерии одними из первых материалов для взращивания клеток стали натуральные полимеры, такие как желатин или агар [8]. Сейчас потенциальными биологическими материалами для регенерации кожи могут служить «гидрогели» (альгинат, метиллцеллюлоза, агароза, желатин,

фибрин, коллаген, плуроник, тропоэластин, матригель, фиброин шелка и др.). Их гидрофильная функция обеспечивает концентрирование воды в коже. Так, коллаген часто используется в качестве основы для клеточной культуры, однако он может использоваться, подобно свойствам гиалуроновой кислоты, и для лечения раневых поверхностей. Также последние исследования показали возможность использования в тканевой инженерии минорных белков, изъятых из натуральной костной ткани (например, фибронектин и остеокальцин) [9].

В настоящее время появилась возможность использования биоматериалов, содержащих подсаженные стволовые клетки. Это позволило внедрять в технологию биотипирования кожи все функции, характерные для стволовых клеток (опорная, регенеративная, пролиферативная, дифференцировка, интеграция и др.) и улучшать качество регенерации [10].

В дополнение к биоматериалам в тканевой инженерии могут быть использованы также и некоторые синтетические материалы. Эти технологии внедряются с целью повышения способности организма к регенерации путем подсаживания синтетического материала к материалам клетки для формирования «неокожи». Синтетические полимеры имеют ряд преимуществ. Во-первых, их состав полностью известен и предсказуем. Во-вторых, они создаются с учетом минимизации иммунной реакции. Наконец, их коллоидная химическая составляющая в виде скаффолдов (матрицы пористой или волокнистой структуры в виде каркаса для клеток) способствует приживанию и разрастанию клеточных структур. Приводим наиболее часто используемые синтетические полимеры при создании 3D-скаффолдов: полилактид-ко-гликолид, трикальцийфосфат, хитозан, гидроксипатит, коллаген, поликапролактон, поликапролактон-поливиниловый спирт, полигликолиевая кислота, полилактидная кислота и др. [11].

Так, любой скаффолд должен иметь следующие характеристики: биосовместимость, нетоксичная биоразлагаемость, способность к воссозданию оптимальных биологических и химических условий для пролиферации и дифференциации клеток. Также очень важным свойством «идеального» скаффолда является его пористость [11, 12].

Технология биопрототипирования может выполняться при низких температурах, что позволяет использовать большой набор различных биосовместимых материалов. Однако одним из недостатков биопечати является отсутствие возможности воспроизведения твердых конструкций ввиду применения в технологии гидрогелей [13].

Одним из главных прорывов в области тканевой инженерии стало создание современных тонких тканей, которые уже были не раз успешно трансплантированы реципиентам с острой недостаточностью последних. Однако воссоздание более толстых тканей (например, мышцы или печеночная ткань) может осложняться ограничением диффузии кислорода внутри созданных массивов клеток, из-за чего исследователям прихо-

дится прибегать к имитации сосудистой сети внутри искусственной ткани, что уже осложняет саму технологию.

В последние годы в технологии 3D-производства биологических структур произошел значительный скачок. Большое внимание исследователи начали уделять технологии, которая позволяет создать регулируемое проектирование и производство 2D–3D-структур, состоящих из биологических материалов и жизнеспособных клеток. Такой процесс и называется биопроизводством или биопрототипированием. Главной целью дальнейшего развития данной технологии является совершенствование 3D-принтера и системы наблюдения, а также контроля производства органов и тканей с помощью чернилоподобной жидкости, называемой «биочернилами» [14–16].

Прообразом известной нам 3D-печати послужила методика стереолитографии Ч. Халла (1986 г.). Она представляла собой послойное нанесение материала, который впоследствии отвердевал под воздействием ультрафиолетовых лучей [17]. Таким образом, процесс биопрототипирования представляет собой производство клеточных слоев с целью создания 2D–3D-функционирующего тканевого пласта при использовании клеточных сфероидов в качестве «кирпичей». Данный процесс управляется компьютерной программой, которая конструирует 2D–3D-модели, используя системы автоматизированного проектирования и производства. Сам аппарат для биологического моделирования состоит из трех регулировочных приводов углового перемещения и медицинского шприца, выпускающего биочернила. В качестве исходной информации для биопрототипирования органов или тканей выступает цифровая трехмерная модель, для проектирования которой могут быть использованы данные, полученные с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. Такая цифровая модель способствует более точному соответствию структуре суррогатного материала [18].

Используя смешанный раствор кератиноцитов, фибробластов, меланоцитов и стволовых клеток, биопринтер может создать адекватную модель системы лечения различных раневых состояний. Данная технология в настоящее время уже применяется в тканевой инженерии кожных покровов. Лазерный сканер, помещенный в устройство печати, собирает информацию и формирует модель повреждения, а поступающий из картриджей раствор гидрогелей и живых клеток формирует (слой за слоем) поверхность кожи [19, 20].

Гидрогель — суррогат природного внеклеточного матрикса (ВКМ) ткани, которую необходимо воссоздать. Гидрогель представляет собой комплекс белков и протеогликанов. Данный комплекс способствует подсаживанию и приживанию клеточных структур за счет своих механических свойств, наличия определенных факторов роста и молекул клеточной адгезии. В современной науке набирают популярность так называемые «смарт-гидрогели». Они, в отличие от обычных гидрогелей, обладают характеристиками «золь-гель» перехо-

да, имеющего уникальное свойство памяти и способность к самокомплектации [20].

Следует отметить, что при процессе биопрототипирования сохраняется жизнеспособность клеток независимо от того, какой именно используется материал [21]. Также преимуществом биопрототипирования в сравнении с традиционной трансплантацией тканей является возможность культивирования новых тканевых структур, содержащих клетки самого реципиента. Последнее значительно сокращает риск отторжения трансплантата [22].

Возможность перехода от 2D- к 3D-технологии позволило контролировать геометрию скаффолда на микроклеточном уровне, тем самым создавая идеальную среду для взаимодействия клеток в искусственной среде [23, 24]. Такая автоматизированная система востребована там, где нужно воссоздать «свободное» формирование тканей, что идентично сложной структуре живых тканей. Это способствует контролируемой предсказуемости фазового изменения гидрогелей и высокой жизнеспособности клеток во время протекания растворного фактора [25]. Создание клеток кожи с помощью 3D-печати требует изоляции аутологических клеток, которые потом пролиферируются в лаборатории для достижения нужного их количества, а далее следует наложение этих клеток слой за слоем с помощью самого принтера. Именно эта современная технология (3D) имеет высокую эффективность в области тканевой инженерии кожи, так как она позволяет ученым воссоздать ее точную сложную матрицу, воспроизводя ткань слой за слоем и имитируя натуральный кожный покров. Поскольку кожа имеет несколько слоев, она является прекрасным примером для демонстрации преимуществ и превосходства технологии 3D-производства тканей над традиционными способами культивирования тканей [26].

Однако, несмотря на все преимущества, которыми стала обладать тканевая инженерия с приходом 3D-биомоделирования, все же оставался ряд нерешенных вопросов, которые еще предстояло решить исследователям. Одной из таких трудностей было воссоздание точной иерархии внутри самой новой ткани. Так, изобретение лазерно-опосредованной биопечати оказалось решением данной проблемы, поскольку данная технология позволяет печатать высококачественные соединения, объединяя различные линии клеточных структур. В рамках эксперимента кожа, воссозданная с помощью данной технологии, была подсажена некоторым животным, и новый покров подтвердил способность имитировать поведение натуральных клеточных структур. В результате данного исследования лазерно-опосредованная биопечать показала себя как один из лучших способов генерирования искусственной кожи [27, 28].

В рамках 3D-биопечати существует такая методика, как биомимикрия. Для успешного применения данной технологии орган должен быть воссоздан на микромасштабном уровне. Этот метод может быть использован для создания любого органа или ткани, однако требует точного понимания функционирования воссозда-

ваемого органа (ткани). То есть для прорыва в данной области необходимо получить достаточно полную научную информацию в области биофизики, инженерии и клеточной биологии [29, 30].

Несколько слов о такой технологии лазерной печати «искусственной кожи», как прямой лазерно-индуцированный перенос. Интересно, что ранее данная технология использовалась в основном в производстве («печати») металлов, но, как показали исследования, она может также применяться и в области биопечати кожи. В рамках данного эксперимента были выбраны такие клетки, как фибробласты и мезенхимальные стволовые клетки, поскольку последние обладают высокой степенью регенерации и просты в применении (в рамках регенеративной медицины). В результате исследования было получено результаты, что 98 % фибробластов и около 90 % мезенхимальных стволовых клеток пережили трансплантацию. Более того, два этих вида клеток нормально развивались и после пересадки. Данный эксперимент показал, что прямой лазерно-индуцированный перенос может быть успешно применен в тканевой инженерии, а в будущем использоваться при создании и пересадке не только кожи, но и других органов [31, 32].

Интересны перспективы биопрототипирования в таких областях медицины, как дерматология и косметология. Например, культивированные меланоциты могли бы быть успешно использованы при лечении витилиго [33]. В частности, предполагается, что система биопрототипирования могла бы доставлять меланоциты прямо на депигментированную поверхность, обеспечивая дополнительный лечебный эффект при одновременном воздействии стволовых клеток, росткового фактора и цитокинов. Гипертрофические и атрофические рубцы также бывают гипопигментированными ввиду гибели меланоцитов, и система 3D-биопрототипирования могла бы контролировать эту гипопигментацию, поставляя определенное количество меланоцитов и стволовых клеток в очаги рубцовой ткани. Также дальнейшее развитие данной технологии может привести к лечению различных видов алопеций. В частности, благодаря стимуляции регенерации волосяных фолликулов при использовании стволовых клеток можно обеспечить стойкий фолликулогенез. Однако, чтобы достигнуть этой цели, необходимо тщательное изучение вопросов генерирования волосяного фолликула при внутрикожной трансплантации с учетом функциональной регенерации волос (стимуляция роста волосяного стержня в волосяных фолликулах, цикл развития волоса, связь с прилежащими тканями, регенерация стволовых клеток и др.) [34, 35].

Однако методика 3D-биопечати также сталкивается с рядом трудностей, пришедших из области тканевой инженерии. Такой проблемой является обеспечение созданного суррогата требуемой васкуляризацией, чтобы обеспечить создаваемой модели продолжительную жизнеспособность. И несмотря на то что ряд исследований показал возможность конструирования сосудистого древа для «печатных» органов, вопрос

о совместимости данного процесса с остальными компонентами печатной системы остается открытым. Также результаты исследования показали, что жизнеспособность клеток может быть значительно меньше того времени, что требуется для созревания рабочей васкулярной системы [36–38].

Также существует альтернативный способ пересадки печатных моделей тканей. Таким является биопечать *in vivo*, при которой клеточные структуры печатаются непосредственно на поверхность или внутри тела реципиента. Данная методика уже активно применялась в ряде экспериментальных исследований, например внутри раневой или ожоговой поверхностей, а также в местах повреждения черепной коробки у мышей. Если добиться более высокой скорости работы и разрешения 3D-биопринтера, данная методика может быть применена сразу после получения травмы и даже стать обыденной частью медицинских операций по восстановлению раневой или ожоговой поверхностей. Таким образом, интересным и перспективным направлением в рамках данного подхода является внедрение биопринтеров в хирургические инструменты [39].

## Заключение

Таким образом, можно резюмировать, что кожные заменители, полученные в результате применения технологии биопрототипирования, могут быть задействованы в широком спектре медицинских практик, но в первую очередь для замещения дефицита кожных покровов раневой поверхности. Эти технологии могут различаться по составу и, соответственно, области применения последних. Результаты исследований доказали, что применяемые тканевые эквиваленты имеют длительный срок хранения и относительно просты в применении, что выдвигает их в ряд передовых технологий современной медицинской науки. Необходимо учитывать, что конструкции искусственной кожи должны включать в себя донорские клетки кожи (во избежание иммунной реакции организма) и быть совместимыми с тканями пациента. Перед трансплантацией таких заменителей необходимо провести обследование пациента на изучение биологических свойств его организма, результаты которого должны учитываться при проведении процессов кожного биотипирования [38].

В заключение хотелось бы добавить, что, несмотря на огромный прогресс в технологии культивирования тканей *in vitro*, на современном этапе ранозаживляющих технологий не существует коммерчески успешного, доступного и упрощенного в производстве инженерного заменителя кожных покровов. Однако стремительный прогресс в области тканевой инженерии оставляет надежду, что в скором будущем такой продукт будет обязательно создан [30] и применен в хирургии, трансплантологии, дерматологии и других областях медицины, где практическая деятельность врачей связана с моделированием кожных покровов.

**Информация о конфликте интересов.** Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.** Данная работа не финансировалась.



## Список литературы

- 1 Яценко А.А., Борозда И.В., Кушнарев В.А., Леонов Д.В., Кислицкий В.М., Устинов Е.М. Возможности использования желатин-глутаровых скаффолдов для культивирования дермальных фибробластов в целях тканевой инженерии для лечения ожоговых повреждений. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;4:146–52.
- 2 Sharma P, Kumar P, Sharma R, Bhatt V.D., Dhot P.S. Tissue engineering; current status & futuristic scope. *J Med Life*. 2019;12(3):225–9. DOI: 10.25122/jml-2019-0032
- 3 Velasquillo C., Galue E., Rodriquez L., Ibarra C., Guillermo Ibarra-Ibarra C. Skin 3D bioprinting: applications in cosmetology. *J Cosmet Dermatol Sci Applicat*. 2013;3(1A):85–9. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.31A012
- 4 Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., et al. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(5):615–23. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
- 5 Смирнова Н.В., Колбе К.А., Дресвянина Е.Н., Добровольская И.П., Юдин В.Е. Оптимизация механических свойств и биоактивности композитных матриц на основе хитозана и наночитина для тканевой инженерии. *Цитология*. 2019;61(5):385–92. DOI: 10.1134/S0041377119050043
- 6 Митрошин А.Н., Федорова М.Г., Латынова И.В., Нефедов А.А. Современные представления о применении скаффолдов в регенеративной медицине (обзор литературы). *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2019;2(50):133–43. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-12
- 7 Maher P.S., Keatch R.P., Donnelly K., Paxton J.Z. Formed 3D bio-scaffolds via rapid prototyping technology. In: Vander Sloten J., Verdonck P., Nyssen M., Hauelsen J., (eds) IFMBE Proceedings: 4th European conference of the international federation for medical and biological engineering. New York: Springer; 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-89208-3\_526
- 8 Pataky K., Braschler T., Negro A., Renaud P, Lutolf M.P., Brugger J. Microdrop printing of hydrogel bioinks into 3d tissue-like geometries. *Adv Mater*. 2012;24(3):391–6. DOI: 10.1002/adma.201102800
- 9 Won J.E., Yun Y.R., Jang J.H., Yang S.H., Kim J.H., Chrzanowski W., et al. Multifunctional and stable bone mimic proteinaceous matrix for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2015;56:46–57. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.022.
- 10 Shakoori P., Zhang Q., Le A.D. Applications of mesenchymal stem cells in oral and craniofacial regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;29(1):19–25. DOI: 10.1016/j.coms.2016.08.009
- 11 Skardal A., Devarasetty M., Kang H.W., Mead I., Bishop C., Shupe T., et al. A hydrogel bioink toolkit for mimicking native tissue biochemical and mechanical properties in bioprinted tissue constructs. *Acta Biomater*. 2015;25:24–34. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.07.030
- 12 Lee J.S., Hong J.M., Jung J.W., Shim J.H., Oh J.-H., Cho D.W. 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. *Biofabrication*. 2014;6(2):024103. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024103
- 13 Holmes B., Bulusu K., Plesniak M., Zhang L.G. A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair. *Nanotechnology*. 2016;27(6):064001. DOI: 10.1088/0957-4484/27/6/064001
- 14 Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2015;17(2):127–30. DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-127-130
- 15 Pryjmaková J., Kaimlová M., Hubáček T., Švorčík V., Siegel J. Nano-structured materials for artificial tissue replacements. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2521. DOI: 10.3390/ijms21072521
- 16 Nyame T.T., Chiang H.A., Leavitt T., Ozambela M., Orgill D.P. Tissue-engineered skin substitutes. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):1379–88. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001748
- 17 Калюжная Л.И., Земляной Д.А., Товпеко Д.В., Чеботарев С.В. Анализ мирового опыта использования биоматериалов пуповины в тканевой инженерии и 3d-биопечати. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019;4(1):40–55.
- 18 Карякин Н.Н., Малышев Е.Е., Горбатов Р.О., Ротич Д.К. Эндопротезирование коленного сустава с применением индивидуальных направителей, созданных с помощью технологий 3D печати. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(3):110–8. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118
- 19 Li J., Wu Ch., Chu P.K., Gelinsky M. 3D printing of hydrogels: Rational design strategies and emerging biomedical applications. *Materials Sci Engineering: R: Reports*. 2020;140:100543. DOI: 10.1016/j.msler.2020.100543
- 20 Montheil T., Maumus M., Valot L., Lebrun A., Martinez J., Amblard M., et al. Inorganic sol-gel polymerization for hydrogel bioprinting. *ACS Omega*. 2020;5(6):2640–7. DOI: 10.1021/acsomega.9b03100
- 21 Васютин И.А., Люндуп А.В., Винаров А.З., Бутнару Д.В., Кузнецов С.Л. Реконструкция уретры с помощью технологий тканевой инженерии. *Вестник РАМН*. 2017;72(1):17–25. DOI: 10.15690/vramn771
- 22 Li X., Su X. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy. *J Mater Chem B*. 2018;6(29):4714–30.
- 23 Gardien K.L.M., Middelkoop E., Ulrich M.M.W. Progress towards cell-based wound treatments. *Regen Med*. 2014;9(2):201–18. DOI: 10.2217/rme.13.97
- 24 Atala A. Engineering organs. *Curr Opin Biotech*. 2009;20(5):575–92. DOI: 10.1016/j.copbio.2009.10.003
- 25 Singh D., Singh D., Han S.S. 3D Printing of scaffold for cells delivery: advances in skin tissue engineering. *Polymers (Basel)*. 2016;8(1):19. DOI: 10.3390/polym8010019
- 26 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
- 27 Michael S., Sorg H., Peck C.T., Koch L., Deiwick A., Chichkov B., et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One*. 2013;8(3):e57741. DOI: 10.1371/journal.pone.0057741
- 28 Jorgensen A.M., Varkey M., Gorkun A., Clouse C., Xu L., Chou Z., et al. Bioprinted skin recapitulates normal collagen remodeling in full-thickness wounds. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(9–10):512–26. DOI: 10.1089/ten.TEA.2019.0319
- 29 Pamuditha N.S., Green B.J., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. A microfluidic device designed to induce media flow throughout pancreatic islets while limiting shear-induced damage. *Lab Chip*. 2013;13(22):4374–84. DOI: 10.1039/c3lc50680k
- 30 Sankar K.S., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. Hypoxia induction in cultured pancreatic islets enhances endothelial cell morphology and survival while maintaining beta-cell function. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222424. DOI: 10.1371/journal.pone.0222424
- 31 Koch L., Kuhn S., Sorg H., Gruene M., Schlie S., Gaebel R., et al. Laser printing of skin cells and human stem cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16(5):847–54. DOI: 10.1089/ten.TEC.2009.0397
- 32 Koch L., Gruene M., Unger C., Chichkov B. Laser assisted cell printing. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14(1):91–7. PMID: 23570054
- 33 Zokaei S., Farhud D.D., Keykhaei M., Zarif Yeganeh M., Rahimi H., Moravvej H. Cultured epidermal melanocyte transplantation in vitiligo: a review article. *Iran J Public Health*. 2019;48(3):388–99. PMID: 31223565
- 34 Redondo P., Gímenez de Azcarate A., Núñez-Córdoba J.M., Andreu E.J., García-Guzman M., Aguado L., et al. Efficacy of autologous melanocyte transplantation on amniotic membrane in patients with stable leukoderma: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):897–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0299
- 35 Jiménez-Acosta F., Ponce-Rodríguez I. Follicular unit extraction for hair transplantation: an update. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):532–7. DOI: 10.1016/j.ad.2017.02.015
- 36 Zito P.M., Raggio B.S. Hair Transplantation. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
- 37 Murphy S., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32:773–85. DOI: 10.1038/nbt.2958
- 38 Константинова М.В., Хайцев Н.В., Кравцова А.А., Балашов Л.Д. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи. *Педиатр*. 2015;6(2):85–95. DOI: 10.17816/PED6285-95
- 39 Мелешина А.В., Быстрова А.С., Роговая О.С., Воротеляк Е.А., Васильев А.В., Загайнова Е.В. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2017;9(1):198–218. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24

## References

- 1 Yacenko A.A., Borozda I.V., Kushnarev V.A., Leonov D.V., Kislitskiy V.M., Ustinov E.M. Possibilities of gelatin-glutar scaffolds using for cultivation of dermal fibroblasts for tissue engineering for treatment of burn injuries. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2019;4:146–52 (In Russ.).
- 2 Sharma P, Kumar P, Sharma R, Bhatt V.D., Dhot P.S. Tissue engineering; current status & futuristic scope. *J Med Life*. 2019;12(3):225–9. DOI: 10.25122/jml-2019-0032
- 3 Velasquillo C., Galue E., Rodriquez L., Ibarra C., Guillermo Ibarra-Ibarra C. Skin 3D bioprinting. applications in cosmetology. *J Cosmet Dermatol Sci Applicat*. 2013;3(1A):85–9. DOI: 10.4236/jcdsa.2013.1A012
- 4 Tarassoli S.P., Jessop Z.M., Al-Sabah A., Gao N., Whitaker S., Doak S., et al. Skin tissue engineering using 3D bioprinting: An evolving research field. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2018;71(5):615–23. DOI: 10.1016/j.bjps.2017.12.006
- 5 Smirnova N.V., Dresvyanina E.N., Dobrovolskaya I.P., Yudin V.E., Kolbe K.A. Optimization of mechanical properties and bioactivity of composite matrices based on chitosan and chitin nanofibril for tissue engineering. *Cell and Tissue Biology*. 2019;13(5):382–7 (In Russ.). DOI: 10.1134/S0041377119050043
- 6 Mitroshin A.N., Fedorova Ma.G., Latynova I.V., Nefedov A.A. Modern ideas about the use of scaffolds in the regenerative medicine (literature review). *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2019;2(50):133–43 (In Russ.). DOI: 10.21685/2072-3032-2019-2-12
- 7 Maher P.S., Keatch R.P., Donnelly K., Paxton J.Z. Formed 3D bio-scaffolds via rapid prototyping technology. In: Vander Sloten J., Verdonck P., Nyssen M., Hauelsen J., (eds) IFMBE Proceedings: 4th European conference of the international federation for medical and biological engineering. New York: Springer; 2009. DOI: 10.1007/978-3-540-89208-3\_526
- 8 Pataky K., Braschler T., Negro A., Renaud P, Lutolf M.P., Brugger J. Microdrop printing of hydrogel bioinks into 3d tissue-like geometries. *Adv Mater*. 2012;24(3):391–6. DOI: 10.1002/adma.201102800
- 9 Won J.E., Yun Y.R., Jang J.H., Yang S.H., Kim J.H., Chrzanowski W., et al. Multifunctional and stable bone mimic proteinaceous matrix for bone tissue engineering. *Biomaterials*. 2015;56:46–57. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.022
- 10 Shakoori P., Zhang Q., Le A.D. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Oral and Craniofacial Regeneration. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;29(1):19–25. DOI: 10.1016/j.coms.2016.08.009
- 11 Skardal A., Devarasetty M., Kang H.W., Mead I., Bishop C., Shupe T., et al. A hydrogel bioink toolkit for mimicking native tissue biochemical and mechanical properties in bioprinted tissue constructs. *Acta Biomater*. 2015;25:24–34. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.07.030
- 12 Lee J.S., Hong J.M., Jung J.W., Shim J.H., Oh J.-H., Cho D.W. 3D printing of composite tissue with complex shape applied to ear regeneration. *Biofabrication*. 2014;6(2):024103. DOI: 10.1088/1758-5082/6/2/024103
- 13 Holmes B., Bulusu K., Plesniak M., Zhang L.G. A synergistic approach to the design, fabrication and evaluation of 3D printed micro and nano featured scaffolds for vascularized bone tissue repair. *Nanotechnology*. 2016;27(6):064001. DOI: 10.1088/0957-4484/27/6/064001
- 14 Sevastianov V.I. Cell-engineered constructs in tissue engineering and regenerative medicine. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;17(2):127–30 (In Russ.). DOI: 10.15825/1995-1191-2015-2-127-130
- 15 Pryimaková J., Kaimlová M., Hubáček T., Švorčík V., Siegel J. Nanostructured materials for artificial tissue replacements. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2521. DOI: 10.3390/ijms21072521
- 16 Nyame T.T., Chiang H.A., Leavitt T., Ozambela M., Orgill D.P. Tissue-engineered skin substitutes. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136(6):1379–88. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001748
- 17 Kalyuzhnaya L.I., Zemlyanov D.A., Tovpeko D.V., Chebotarev S.V. Analysis of the world experience in the use of umbilical cord biomaterial in tissue engineering and 3D bioprinting. *Medicine and health care organization*. 2019;4(1):40–55 (In Russ.).
- 18 Karyakin N.N., Malyshev E.E., Gorbатов R.O., Rotich G.K. 3D printing technique for patient-specific instrumentation in total knee arthroplasty. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(3):110–8 (In Russ.). DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-110-118
- 19 Li J., Wu Ch., Chu P.K., Gelinsky M. 3D printing of hydrogels: Rational design strategies and emerging biomedical applications. *Materials Sci Engineering: R: Reports*. 2020;140:100543. DOI: 10.1016/j.msre.2020.100543
- 20 Montheil T., Maumus M., Valot L., Lebrun A., Martinez J., Amblard M., et al. Inorganic sol-gel polymerization for hydrogel bioprinting. *ACS Omega*. 2020;5(6):2640–7. DOI: 10.1021/acsomega.9b03100
- 21 Vasyutin I.A., Lyundup A.V., Vinarov A.Z., Butnaru D.V., Kuznetsov S.L. Urethra reconstruction with tissue-engineering technology. *Annals of the Russian academy of medical*. 2017;72(1):17–25 (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn771
- 22 Li X., Su X. Multifunctional smart hydrogels: potential in tissue engineering and cancer therapy. *J Mater Chem B*. 2018;6(29):4714–30.
- 23 Gardien K.L.M., Middelkoop E., Ulrich M.M.W. Progress towards cell-based wound treatments. *Regen Med*. 2014;9(2):201–18. DOI: 10.2217/rme.13.97
- 24 Atala A. Engineering organs. *Curr Opin Biotech*. 2009;20(5):575–92. DOI: 10.1016/j.copbio.2009.10.003
- 25 Singh D., Singh D., Han S.S. 3D Printing of scaffold for cells delivery: advances in skin tissue engineering. *Polymers (Basel)*. 2016;8(1):19. DOI: 10.3390/polym8010019
- 26 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
- 27 Michael S., Sorg H., Peck C.T., Koch L., Deiwick A., Chichkov B., et al. Tissue engineered skin substitutes created by laser-assisted bioprinting form skin-like structures in the dorsal skin fold chamber in mice. *PLoS One*. 2013;8(3):e57741. DOI: 10.1371/journal.pone.0057741
- 28 Jorgensen A.M., Varkey M., Gorkun A., Clouse C., Xu L., Chou Z., et al. Bioprinted skin recapitulates normal collagen remodeling in full-thickness wounds. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(9–10):512–26. DOI: 10.1089/ten.TEA.2019.0319
- 29 Pamuditha N.S., Green B.J., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. A microfluidic device designed to induce media flow throughout pancreatic islets while limiting shear-induced damage. *Lab Chip*. 2013;13(22):4374–84. DOI: 10.1039/c3lc50680k
- 30 Sankar K.S., Altamentova S.M., Rocheleau J.V. Hypoxia induction in cultured pancreatic islets enhances endothelial cell morphology and survival while maintaining beta-cell function. *PLoS One*. 2019;14(10):e0222424. DOI: 10.1371/journal.pone.0222424
- 31 Koch L., Kuhn S., Sorg H., Gruene M., Schlie S., Gaebel R., et al. Laser printing of skin cells and human stem cells. *Tissue Eng Part C Methods*. 2010;16(5):847–54. DOI: 10.1089/ten.TEC.2009.0397
- 32 Koch L., Gruene M., Unger C., Chichkov B. Laser assisted cell printing. *Curr Pharm Biotechnol*. 2013;14(1):91–7. PMID: 23570054
- 33 Zokaei S., Farhud D.D., Keykhaei M., Zarif Yeganeh M., Rahimi H., Moravvej H. Cultured epidermal melanocyte transplantation in vitiligo: a review article. *Iran J Public Health*. 2019;48(3):388–99. PMID: 31223565
- 34 Redondo P., Gimenez de Azcarate A., Núñez-Córdoba J.M., Andreu E.J., García-Guzman M., Aguado L., et al. Efficacy of autologous melanocyte transplantation on amniotic membrane in patients with stable leukoderma: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):897–9. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0299
- 35 Jiménez-Acosta F., Ponce-Rodríguez I. Follicular unit extraction for hair transplantation: an update. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108(6):532–7. DOI: 10.1016/j.ad.2017.02.015
- 36 Zito P.M., Raggio B.S. Hair Transplantation. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
- 37 Murphy S., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32:773–85. DOI: 10.1038/nbt.2958
- 38 Konstantinova M.V., Khaytsev N.V., Kravtsova A.A., Balashov L.D. Skin wounds' healing basic problems and the use of skin substitutes. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2015;6(2):85–95 (In Russ.). DOI: 10.17816/PED6285-95
- 39 Meleshina A.V., Bystrova A.S., Rogovaya O.S., Vorotelyak E.A., Vasiliev A.V., Zagaynova E.V. Skin tissue-engineering constructs and stem cells application for the skin equivalents creation (Review). *Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(1):198–218 (In Russ.). DOI: 10.17691/stm2017.9.1.24