

ХИРУРГИЯ

УДК 338.27:004

3D-биопечать в реконструктивной хирургии: возможности и перспективы

*Е. И. Субботина¹, А. М. Черкиев², В. А. Лендыч²,
Е. А. Чижова³, Ю. В. Макарова³*

¹ Российский университет медицины,

Российская Федерация, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4

² Кубанский государственный медицинский университет,

Российская Федерация, 350063, Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4

³ Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова,

Российская Федерация, 428000, Чебоксары, Московский пр., 15

Для цитирования: *Субботина Е. И., Черкиев А. М., Лендыч В. А., Чижова Е. А., Макарова Ю. В.* 3D-биопечать в реконструктивной хирургии: возможности и перспективы // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 3. С. 249–264.
<https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.305>

3D-биопечать является одной из передовых технологий, которая активно изменяет подходы к реконструктивной пластической хирургии, предлагая новые возможности для создания персонализированных, биосовместимых и функциональных тканей и органов. Это направление позволяет создавать сложные тканевые структуры, значительно улучшая качество восстановления после травм и хирургических вмешательств. В данном обзоре рассматриваются ключевые принципы и технологии 3D-биопечати, ее применение в реконструктивной хирургии, а также перспективы дальнейшего развития этой методики. Отдельное внимание уделено материалам, которые используются для создания 3D-структур, включая биочернила, синтетические и натуральные полимеры, а также внеклеточные матрицы, обеспечивающие формирование тканей, аналогичных природным. Технологии послойного построения тканей, такие как струйная, лазерная печать и экструзия, используются для создания индивидуализированных анатомических моделей, которые помогают хирургам тщательно планировать операции. Несмотря на значительные успехи, существуют задачи, такие как разработка новых биоматериалов, повышение точности моделей и снижение стоимости оборудования, что ограничивает широкое внедрение 3D-биопечати в клиническую практику. Тем не менее ее потенциал для значительного улучшения хирургических результатов и качества жизни пациентов не вызывает сомнений.

Ключевые слова: 3D-биопечать, реконструктивная пластическая хирургия, биологические матрицы, клеточные материалы, биосовместимые полимеры, тканевая инженерия, реконструкция тканей.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2024

Введение

Компьютерные трехмерные (three-dimensional — 3D) технологии и создание 3D-моделей различных органов человека становятся все более эффективными в процессе планирования и выполнения хирургических операций [1]. Стремительное развитие 3D-моделирования открывает новые возможности для медицины, благодаря созданию индивидуальных изделий из различных материалов [2].

Идея использования 3D-изображений в медицине, таких как данные компьютерной томографии (КТ), для создания физических моделей была впервые предложена в 1979 г. [3]. Технология стереолитографии (stereolithography — SLA), при которой управляемый компьютером лазерный луч полимеризует жидкий полимер или смолу, послойно создавая необходимую структуру, была запатентована Чарльзом Халлом в 1980-х гг. [4]. Данная методика стала первой доступной технологией 3D-биопечати и нашла свое применение в биомедицине в 1994 г. Ортопедическая хирургия, стоматология и челюстно-лицевая хирургия стали первыми областями медицины, где была применена данная технология. Подобное применение объясняется тем, что 3D-печать лучше всего подходит для создания сложных объемных объектов [5]. Первые 3D-принтеры могли печатать только твердыми материалами, одним из основных используемых материалов ранее являлся термопластик. Однако в настоящее время 3D-печать возможна с использованием металлов, тканей, керамики и даже живых клеток, что значительно расширяет область применения данной технологии.

Выбор материала для изготовления медицинских модели определяет ее функциональность и безопасность. Большинство пластмасс, применяемых в промышленности, обладают высокой токсичностью, что затрудняет их использование в медицине. Разработка биоинертных материалов (материалы, которые не взаимодействуют с биологическими тканями) и их применение при создании различных имплантатов позволили создавать прототипы и изучать их свойства в условиях живого организма. В настоящее время могут быть напечатаны как индивидуальные анатомические модели с выявленными патологическими изменениями, так и индивидуальное медицинское оборудование: хирургические устройства, имплантаты, аппараты внешней фиксации, протезы и шины [6].

Цель данного обзора — осветить актуальную информацию о возможностях и перспективах применения 3D-биопечати при подготовке и проведении реконструктивных хирургических вмешательств. Кроме того, использование персонализированной 3D-модели для подготовки к оперативному вмешательству позволяет хирургу тщательно отработать ключевые этапы предстоящей операции, учитывая индивидуальные анатомические особенности строения органов, системы кровоснабжения и иннервацию.

Особенности 3D-биопечати

3D-биопечать тканей и органов включает роботизированную послойную биофабрикацию (сборку биологических и биоматериальных компонентов в заранее заданные 3D-структуры, которые имитируют природные ткани и органы) органических конструкций из тканевых сфероидов в соответствии с цифровой мо-

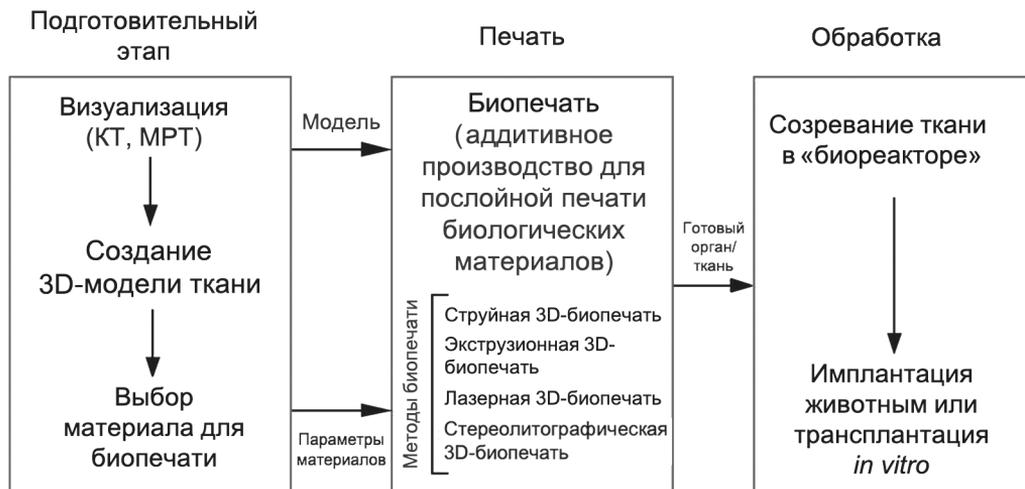


Рис. 1. Схема процесса 3D-биопечати [12]

делью [7–8]. В отличие от 3D-печати, биопечать [9] использует живые клетки и клеточные конструкции в качестве расходных материалов, что делает ее уникальным и перспективным методом в медицине.

Схематически процесс создания 3D-модели органа или ткани представлен на рис. 1. В процессе работы при помощи программного обеспечения создается модель, которая воспроизводит макро- и микроархитектонику необходимой ткани [10–12].

Для проектирования органа или ткани необходимо учитывать три уровня организации клеток: макро-, микро- и наноорганизацию создаваемой области [13]. Макроархитектура охватывает форму, которая отражает анатомические особенности и специфичность органа. Микроархитектура включает структуру ткани, такие как размер пор, их форму, проницаемость, пространственное распределение клеток и соединение между порами. Наноархитектура сосредоточена на поверхностных модификациях клеток, биомолекулярных взаимодействиях, обеспечивающих клеточную адгезию, пролиферацию и дифференцировку. Применение данных принципов в тканевой инженерии уже продемонстрировано в создании частей черепа, костей верхнего и нижнего поясов конечностей для клинической медицины.

Затем происходит процесс биопечати представленного органа или ткани. Биопри́нтер печатает одновременно клетки и компоненты гидрогеля, который временно действует как каркас для поддержки клеток [14]. Слои клеток выстраиваются вертикально или используются в качестве наполнителя для создания каналов и пустот, имитируя свойства натуральной ткани. Затем клеточные агрегаты культивируются в подходящей среде, где они образуют собственный внеклеточный матрикс (комплекс молекул, образующих структурную и функциональную опору для тканей и органов) и развиваются в полноценную ткань.

Для направления организации, поддержания роста и дифференцировки клеток в процессе реконструкции поврежденной ткани необходим специальный носитель клеток — матрикс [15]. Он представляет собой 3D-сеть, похожую на губку.

Для его создания применяются биологически инертные синтетические материалы (капролактон, модификации молочной кислоты), материалы на основе природных полимеров (хитозан, альгинат, коллаген, фибриноген, декстран, белки сои) и биокомпозиты.

Трехмерные блоки клеток, созданные методом биопечати [16], имеют размеры всего несколько сотен микрометров, что позволяет питательным веществам легко проникать через них и упрощает культивирование клеток в небольшие лоскуты ткани. Однако переход от этих фрагментов к большим структурам является более сложной задачей для специалиста. Также в процессе биопечати крайне важно учитывать микроокружение клеток, чтобы регулировать процессы апоптоза, клеточной выживаемости и регенерации, включая период после завершения фабрикации целевой ткани. По состоянию на 2024 г. уже достигнуты результаты с 90%-й выживаемостью клеток после биопринтинга, что сопоставимо с выживаемостью клеток при использовании традиционных технологий клеточного культивирования.

В настоящее время в медицине применяются следующие методы печати: струйная печать, лазерная печать прямого переноса и экструзия (выдавливание) нитей [16].

Струйная 3D-биопечать представляет собой метод [16], при котором материалы в виде жидкостей или твердых суспензий (твердые частицы равномерно распределены в какой-либо вязкой среде) наносятся послойно с использованием струйных принтеров. Данный процесс позволяет создавать сложные биологические структуры (ткани и органы) с высокой точностью. Технология работает при низких показателях температуры и давления, что позволяет использовать широкий спектр биоматериалов, включая клетки и биополимеры. Каждый слой материала наносится с помощью небольших форсунок и затем быстро отверждается, что делает подобный метод особенно подходящим для создания функциональных тканей и медицинских устройств без необходимости последующей обработки.

Лазерная 3D-биопечать (Laser-assisted bioprinting — LAB) — метод создания биологических структур с использованием лазера в качестве источника энергии. Технология включает три основных компонента: импульсный лазерный источник, ленту, покрытую жидкими биологическими материалами, которые наносятся на металлическую пленку, и принимающий субстрат.

Принцип работы LAB заключается в том, что лазерное излучение вызывает испарение жидких биологических материалов с ленты и их осаждение в виде капель на принимающий субстрат (рис. 2).

Принимающий субстрат, как правило, покрыт биополимером или средой для клеточной культуры, что обеспечивает адгезию и рост клеток после переноса с ленты. Применяемые лазеры имеют наносекундные импульсы с ультрафиолетовым или ближним ультрафиолетовым диапазоном длин волн, что позволяет печатать гидрогели, клетки, белки и керамические материалы с высокой разрешающей способностью.

Процесс 3D-биопечати на основе экструзии (Extrusion-based 3D-bioprinting), является одним из самых распространенных и доступных методов (рис. 3–4).

Процесс печати начинается с создания 3D-модели. После этого модель обрабатывается в программе для нарезки, где она делится на отдельные слои, а также генерируется G-код для управления принтером. Специфический материал (полилактид

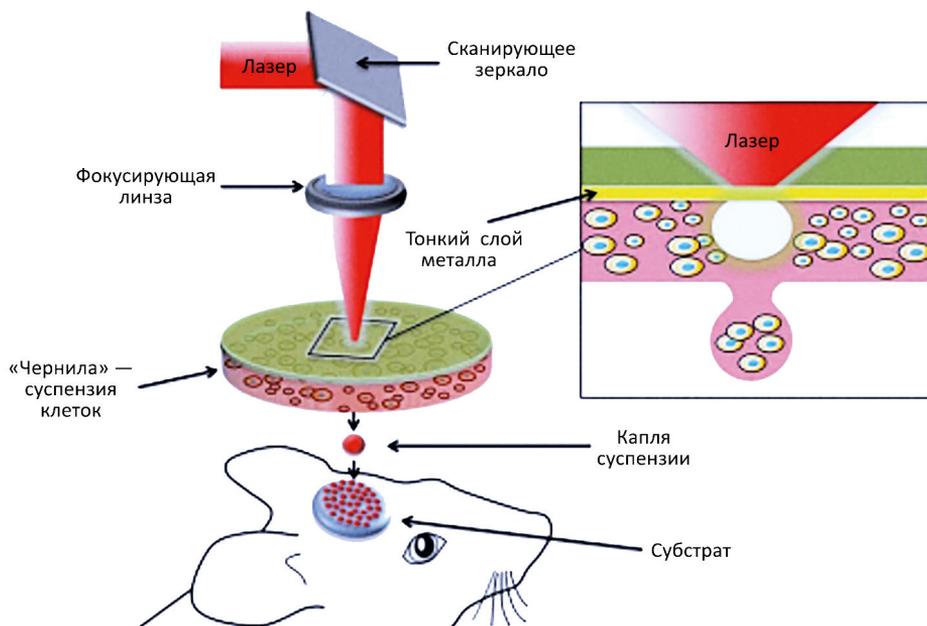


Рис. 2. Лазерная печать

Источник: Кацман Э. Как работают биопринтеры и что можно напечатать живыми клетками // n + 1. URL: <https://nplus1.ru/material/2023/09/11/bioprint-queue>

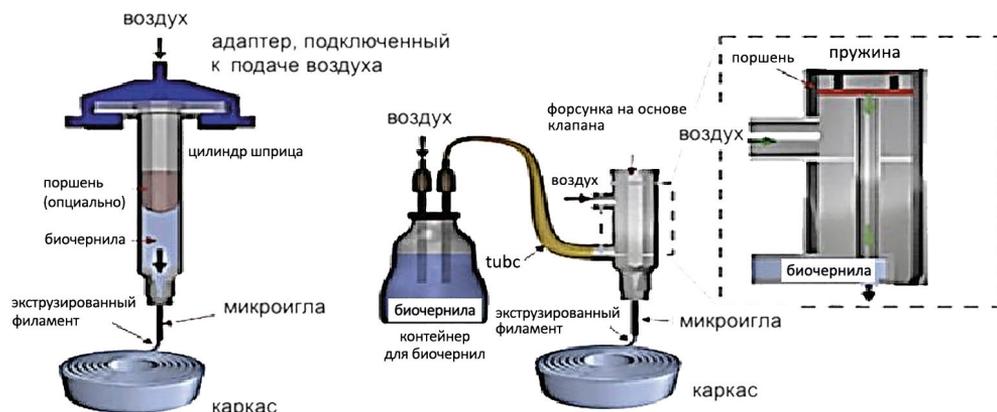


Рис. 3. Пневматическая печать на основе экструзии

или акрилонитрилбутадиенстирол) загружается в экструдер, который нагревает его до температуры плавления и экструдировать через сопло. Экструдер перемещается по осям X и Y, выкладывая материал на печатную платформу, слой за слоем. Платформа опускается (или экструдер поднимается) на толщину слоя, и процесс повторяется. После завершения печати модель снимается и может потребовать постобработки, такой как удаление поддержек или шлифовка. Метод экструзии позволяет создавать сложные геометрические объекты с высокой степенью детализации и точности.

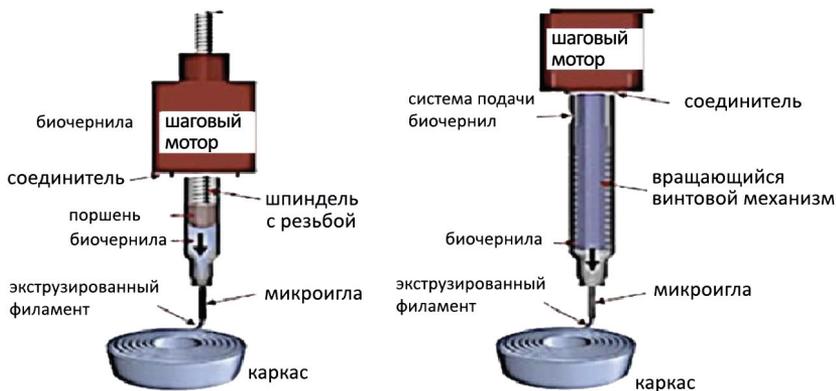


Рис. 4. Механическая печать на основе экструзии

Таблица 1. Сравнение методов 3D-биопечати

Технология	Описание	Преимущества	Недостатки
Струйная печать	Используются капли жидкого материала или клеточной суспензии	Высокая скорость печати, способность создавать очень точные и сложные структуры	Трудности с вязкими материалами, ограниченная совместимость с некоторыми клеточными типами
Лазерная печать прямого переноса	Используется лазер для точного переноса клеток и материалов на поверхность. При этом материал нагревается, что приводит к его переносу на целевую подложку	Высокая точность и возможность работы с живыми клетками без значительного повреждения	Высокие затраты на оборудование, сложности в управлении тепловым воздействием на клетки
Экструзия	Материалы выдавливаются через сопло под давлением для создания слоев структуры	Способность обрабатывать широкий спектр биоматериалов, возможность создания более крупных структур	Сложность достижения высокой точности, возможность повреждения клеток из-за давления экструзии

Каждый из методов печати имеет свои преимущества и недостатки, которые представлены в табл. 1.

Материалы, применяемые в 3D-биопечати

В 3D-биопечати используется широкий спектр материалов, которые могут быть разделены на несколько основных категорий: биочернила, синтетические полимеры, натуральные полимеры и ацеллюлярные внеклеточные матрицы [17].

А. Биочернила.

1. Gelatin Methacryloyl (GelMa) — натуральный гидрогель, полученный из желатина, который обладает отличными биологическими и механическими свойствами. Он содержит клеточные связывающие мотивы и может быть фотополимеризован для создания стабильных 3D-структур. GelMa подходит для печати фибробластов, мезенхимальных стволовых клеток, миобластов и хондроцитов.

2. Альгинат натрия — полисахарид, который образует гидрогель при контакте с ионами кальция. Он широко используется для инкапсуляции клеток и биопечати благодаря своей низкой токсичности и стоимости.

В. Синтетические полимеры. В качестве такого полимера используется плуроник F-127 — синтетический кополимер, часто используемый в качестве поддерживающего материала. Он может создавать временные структуры, которые удаляются после завершения печати, что полезно для создания сложных форм и каналов внутри конструкций.

С. Натуральные полимеры. Чаще всего используется желатин. Полученный из коллагена желатин является водорастворимым и биосовместимым материалом, который поддерживает клеточную адгезию и обладает биоразлагаемыми свойствами. Модифицированные формы желатина, такие как тиолированный желатин, также широко используются в биопечати.

Д. Деклеточная внеклеточная матрица (dECM). Внеклеточная матрица, лишенная клеток, сохраняет композицию и структуру родной ткани и используется для создания биочернил. Это позволяет создавать биосовместимые конструкции, имитирующие природные ткани и органы.

Реконструктивная хирургия и 3D-биопечать

Аддитивные технологии, которые представляют собой методы производства, при которых изделия создаются путем последовательного добавления материала слой за слоем, представляют ключевой аспект в реконструктивной пластической хирургии. С помощью данных технологий происходит создание индивидуальных имплантатов [17], которые могут быть адаптированы к конкретным потребностям пациента. К примеру, 3D-биопечать позволяет создавать точные модели костей и суставов для планирования операций по восстановлению их функциональности после травм или болезней, а также для создания имплантатов и протезов при восстановлении мягких тканей, таких как кожа и мышцы (табл. 2).

Пациенты с тяжелыми ожогами, диабетическими язвами, опухолями сталкиваются с серьезными дефектами кожи, поскольку снижена, а порой полностью или частично утрачена способность к саморегенерации [18]. В подобных случаях пластическая хирургия предлагает аутологичную эпидермальную пересадку и трансплантацию костного лоскута в зависимости от характера кожного дефекта. С появлением аутологичной эпителиальной трансплантации появилась возможность клинического лечения ожогов, покрывающих более 60 % тела. Однако, несмотря на эффективность этого метода для восстановления эпидермальной ткани, терапевтический эффект на глубокие структуры и слои кожи остается ограниченным.

Например, для решения этой проблемы применяется гидрогель GelMA [19], который получил широкое применение в инженерии кожных тканей благодаря отличной биосовместимости и свойствам фотополимеризации. Исследовательская группа под руководством Y. Shi [20] предложила использовать новый вид биочернил, состоящий из смеси GelMA и коллагена с тирозиназой, для формирования эпидермиса и дермы.

Кроме того, исследования, проведенные F.S. Lin и соавт. [21], показали, что Si-GelMA, полученный путем включения кремния (Si) в GelMA, обладает замедленной

Таблица 2. Преимущества 3D-биопечати для пациентов

Критерий	Традиционные методы	Биопечать
Индивидуальный подход	Стандартные протоколы и материалы, которые не учитывают анатомические особенности пациента	Создание точных 3D-моделей анатомических структур пациента позволяет хирургам точно планировать операцию, учитывая индивидуальные особенности каждого случая
Точность и предсказуемость	Ручное моделирование и имплантация, что может привести к большей вероятности ошибок и менее предсказуемым результатам операции	Возможность создавать точные копии тканей и органов повышает точность и предсказуемость результатов операции, снижая риск ошибок и осложнений
Сокращение времени операции	Увеличение времени оперативного вмешательства из-за отсутствия предварительных моделей и планов	Предварительное планирование с использованием 3D-моделей позволяет сократить время операции, повышая ее результативность и сокращая риски для пациента
Улучшение результатов	Использование стандартных имплантатов и протезов может привести к менее удовлетворительным результатам и более длительному восстановлению	Создание индивидуальных имплантатов и протезов, соответствующих анатомическим особенностям пациента, улучшает результаты операции и качество жизни после восстановления
Экономическая эффективность	Более высокая вероятность повторных операций и длительный реабилитационный период могут увеличивать общие затраты на лечение	Применение 3D-печати может значительно сокращать необходимость повторных операций и реабилитационный период благодаря более точному планированию операции

скоростью разложения и повышает активность человеческих дермальных фибробластов. M. J. Jang и соавт. [22] также доказали терапевтический эффект гидрогеля GelMA, содержащего миметический пептид фактора роста эндотелия сосудов, при заживлении ран в экспериментах на животных.

Хитозан (chitosan — CHO) также признан перспективным биоматериалом в области восстановления кожной ткани. С. Intini и соавт. [23] оценили поведение CHO в отношении биосовместимости, цитосовместимости и токсичности для человеческих фибробластов и кератиноцитов в экспериментах *in vitro*, продемонстрировав его значительный потенциал в области регенерации кожи. Аналогично, G. Sandri и соавт. [24] создали успешные биопрепараты на основе CHO и гликозаминогликанов для заживления тяжелых повреждений кожи, вновь подтвердив высокие физико-химические характеристики материалов CHO для инженерии кожных тканей. В ходе изучения физико-химических свойств и ранозаживляющей активности стентов CHO, содержащих SDF-1, было установлено, что терапевтические стенты SDF-1 усиливают неоваскуляризацию в местных ранах и способствуют заживлению кожных тканей.

В исследовании [25] выделили стволовые клетки из жировой ткани (Adipose-Derived Stem Cells — ADSC) и интегрировали их в трехмерный гелевый каркас, созданный с помощью 3D-биопринтера. Морфология и свойства клеточной адгезии этих каркасов были оценены с помощью окрашивания гематоксилин-эозином

и сканирующей электронной микроскопии. Жизнеспособность клеток проверялась анализом метилтиазолил-дифенил-тетразолия бромидом. Эксперименты на крысах показали, что трехмерные гелевые каркасы с ADSC способствовали более быстрому сокращению и заживлению ран, причем эпителизация происходила раньше у крыс, получавших каркасы с биочернилами, нагруженными ADSC. Технология 3D-биопечати в сочетании со стволовыми клетками открывает новые перспективы для заживления тяжелых кожных поражений.

Реконструктивная хирургия ушной раковины

С помощью 3D-биопечати можно создавать не только кожные ткани, но и хрящевые культуры клеток, которые в совокупности могут образовывать целый орган [26]. В реконструктивной пластической хирургии метод аддитивного производства используется для создания наружного уха, а именно ушной раковины. Использование тонкого аутогенного реберного хряща было золотым стандартом реконструкции уха на протяжении долгого времени, однако данная процедура требует высокого уровня хирургических навыков в получении реберного хряща пациента. Также необходимы навыки точной визуализации для получения эстетичного реконструированного каркаса ушной раковины после введения реберного хряща в кожный карман в области деформированного уха. Внедрение технологии 3D-биопечати может значительно упростить процесс хирургического вмешательства и сделать возможным изготовление пресс-форм по индивидуальному заказу для пациентов (рис. 5).

Данная технология сначала использует КТ-изображения DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine — цифровая визуализация и коммуникации в медицине) для воссоздания внешней анатомии ушной раковины, затем необходимо выбрать подходящие материалы для 3D-биопечати соответствующего изделия. В 2018 г. командой G. Zhou [27] был достигнут глобальный клинический прорыв за счет возможности использования тканеинженерного уха, изготовленного из полигликолевой или полимолочной кислоты и хондроцитов. Однако после-



Рис. 5. Индивидуальный макет ушной раковины, изготовленный с помощью 3D-биопечати

Источник: Силиконовые 3D-печатные модели помогут готовиться к операциям по реконструкции ушей // 3D Pulse. URL: <https://www.3dpulse.ru/news/meditsina/silikonovye-3d-pechatnye-modeli-pomogut-gotovitsya-k-operatsiyam-po-rekonstruktsii-ushei/>

операционная деформация и воспаление продемонстрировали незрелость метода. В 2022 г. L. Jia и соавт. [28] предложили новый подход к устранению воспалительной реакции и структурных деформаций, которые могут возникать в реконструированных структурах. Исследователи использовали биоактивные материалы на основе аурикулярных хондроцитов и биомиметический микропористый метакрилат, модифицированный децеллюляризованным матриксом хряща с помощью GelMA, полиэтиленоксида и поликапролактона (PCL — Polycaprolactone) для получения биологических аурикулярных структур точной формы, низкой иммуногенности и превосходных механических свойств с использованием интегрированной технологии биопечати с несколькими соплами.

J. R. Brennan и соавт. [29] провели исследование альтернативного метода 3D-биопечати хряща уха. Они изготовили несколько каркасов ушных раковин, используя PCL-лазерное спекание, и имплантировали их под кожу крыс без тимуса. Ежедневно они наблюдали за животными на предмет язв, инфекций и деформации стента в области операции. Спустя восемь недель стенты были удалены и проанализированы с помощью микрокомпьютерной томографии и гистологического окрашивания. Разработанный каркас демонстрирует высокие показатели легкости имплантации и эстетической привлекательности, а также обеспечивает физиологическую васкуляризацию и низкий уровень осложнений при лечении поверхностных ран на животных моделях. Кроме того, они предполагают, что технология совместного культивирования может стать эффективным способом решения проблемы дефицита ушных хондроцитов при 3D-биопечати.

X. Dong и соавт. [30] культивировали ушные хондроциты с мезенхимальными стволовыми клетками (МСК) человека в различных пропорциях в течение шести месяцев и получили здоровый эластичный хрящ человека. S. Posniak и соавт. [31] использовали каркас для 3D-биопечати, изготовленный из геля, метакриловой и гиалуроновой кислот, и выявили различия в результатах монокультуры и совместного культивирования хондроцитов человека и МСК костного мозга человека. Данные исследования показывают возможность получения большого количества эластичного хряща *in vitro*, что является ключевым шагом во внедрении тканевой инженерии ушной раковины в клинику.

Проблема выживаемости ушных хондроцитов остается актуальной в области инженерии хрящевой ткани. Исследовательская группа X. Xie и соавт. разработала метод сшивания частиц децеллюляризованного матрикса с гидрогелями GelMA для получения материала из микротканей [32]. Данная биоинъекция обладает идеальными механическими свойствами и скоростью набухания, не влияя практически на пригодность для печати. Они также создали тонкие структуры ушной раковины, используя биоинъекцию из микроткани на основе остаточных клеток ушного хряща. Остаточные ушные хондроциты в продуктах для печати продемонстрировали отличные показатели как в пролиферации клеток *in vitro*, так и в регенерации ушного хряща *in vivo*. Композитный материал из микротканей позволяет собирать строительные блоки органов и обеспечивает 3D-нишу для клеток, обеспечивая их жизнеспособность. Данная технология значительно улучшила пролиферацию и дифференцировку хондроцитов в 3D-аурикулярных конструкциях и, вероятно, будет широко исследована и применена в других областях инженерии хрящевой ткани.

Реконструктивная хирургия и ринопластика

Ринопластика является одной из наиболее часто выполняемых операций в пластической хирургии [33]. В современной ринопластике обычно используются аутологичные хрящи или синтетические имплантаты для восстановления носовой структуры, так как носовой хрящ не способен к самовосстановлению. Аутологичный хрящ, взятый из собственного организма пациента, считается предпочтительным вариантом из-за низкого риска иммунного отторжения.

Технология 3D-биопечати потенциально может значительно снизить сложность хирургической ринопластики путем создания индивидуальных структур носового хряща. Данный процесс аналогичен методу 3D-биопечати, используемому при реконструкции ушной раковины, где точные данные изображения пациента используются для создания индивидуальных моделей носового хряща с помощью компьютерной биоинъекции. X. Lan и соавт. [34] исследовали влияние времени культивирования на формирование межклеточного матрикса (ECM) и механические свойства 3D-биопечатных структур гидрогелей типа I COL, загруженных назальными хондроцитами человека, как *in vitro*, так и *in vivo*. Их эксперименты показали, что 3D-биопечатная структура носового хряща является жизнеспособным вариантом для ринопластики.

Некоторые ученые, такие как Y. J. Choi и соавт., T. M. Suszynski и соавт., а также G. De Greve и соавт., успешно использовали методы 3D-моделирования и 3D-печати для моделирования внешнего вида носа и структуры хряща до и после операции [35–37]. Пластические хирурги могут использовать имитационные модели в качестве конечного результата, чтобы снизить сложность операции и повысить удовлетворенность пациентов.

L. Ruiz-Cantu и соавт. провели экспериментальное исследование [38], направленное на изучение влияния различных параметров, таких как температура, расстояние между иглами, время воздействия ультрафиолета и состав клеточного носителя (GelMA), на выживаемость и функциональность хондроцитов в конструкциях для биопечати. Исследование показало, что оптимальная концентрация GelMA для 3D-биопечати хондроцитов составляет 20 % масс./об. Данное исследование подтверждает возможность использования материала из хондроцитов/GelMA/PCL для печати структур носового хряща.

S. S. Lee и соавт. [39] показали важность микроокружения на хондроциты и его влияние на качество печатного продукта. Они использовали метод сверхкритического углекислого газа для извлечения децеллюляризованного свиного носового хряща и разработали биоактивную 3D-конструкцию на тканевой основе, содержащую различные соотношения стволовых клеток из жировой ткани, хондроцитов и децеллюляризованного свиного носового хряща. Их исследование показало, что децеллюляризованный свиной носовой хрящ является отличным матриксным каркасом, обеспечивающим подходящее микроокружение для хондроцитов и способным печатать соответствующие структуры носового хряща.

Реконструктивная хирургия в челюстно-лицевой области

Челюстно-лицевая область (ЧЛО), состоящая из челюстно-лицевой кости, скелетных мышц, десен и периодонтальных связок, представляет собой сложную систему, подверженную различным патологическим процессам, таким как опухоли

и травмы [43]. Восстановление тканей ЧЛО часто требует хирургического вмешательства с применением аутологических, аллотрансплантационных или ксенотрансплантационных методов. Технология 3D-биопечати активно исследуется для применения в пластической хирургии для восстановления челюстно-лицевой костной ткани.

При решении проблемы костных дефектов в ЧЛО необходимо учитывать состояние дефекта и размеры. Для небольших дефектов возможно применение метода с использованием надкостницы, так как она способна к регенерации и дифференцировке в остеогенную кость. Для крупных дефектов обычно используется комбинация стволовых клеток и биологического каркаса. Для стимуляции пролиферации и дифференцировки стволовых клеток часто добавляют биоактивные компоненты в каркасы.

Исследования показывают [44], что с использованием 3D-пористых биокерамических каркасов и стволовых клеток можно достичь полного восстановления челюстно-лицевой кости. Также исследования показывают, что гидрогелевые биоматериалы на основе альгината обладают хорошей биоразлагаемостью, биосовместимостью и способностью к osteoconдуктивности. Однако важно отметить, что использование жестких 3D-каркасов может затруднить адаптацию к структуре костной ткани челюстно-лицевой области. Поэтому разработка каркасов, способных вводить полутвердые и гелеобразные материалы, становится приоритетной задачей. Новые методы получения пористых каркасов из матриц, полученных из кожи, показывают перспективы для дальнейшего исследования в области восстановления челюстно-лицевой костной ткани.

Обсуждение

Технологические достижения в биопринтинге предоставляют новые возможности для создания сложных тканевых структур, способных к интеграции с существующими органами и тканями пациента. Однако, несмотря на достигнутые успехи, существуют несколько аспектов, требующих дальнейших исследований и улучшений.

Одним из критических аспектов является точность и качество данных для создания 3D-моделей тканей и органов. Методы сбора данных, такие как КТ и магнитно-резонансная томография, должны быть усовершенствованы для обеспечения более высокой точности и детализации моделей. Даже незначительные отклонения в моделировании могут привести к нежелательным результатам и потребности в повторении хирургического вмешательства, что подчеркивает необходимость дальнейшего развития технологий визуализации.

3D-биопечать требует использования разнообразных материалов, включая биочернила, синтетические и натуральные полимеры, а также деклеточные внеклеточные матрицы. Каждый из этих материалов обладает уникальными свойствами, которые необходимо учитывать при создании тканевых структур. Важно продолжать исследования по разработке новых биосовместимых материалов, которые могут повысить качество и функциональность напечатанных тканей.

Одной из ключевых проблем остается высокая стоимость 3D-биопечати. Как и любая молодая технология, 3D-биопечать требует значительных финансовых

и технических ресурсов. Кроме того, успешное применение биопечати требует высокой квалификации операторов и доступа к передовым технологиям. Необходимо продолжать работы по упрощению процесса биопечати и снижению его стоимости, чтобы сделать эту технологию более доступной для широкого применения в клинической практике.

Заключение

Технология 3D-биопечати открывает новые возможности в реконструктивной медицине, предлагая индивидуальные подходы к созданию анатомических моделей и протезов. Данная технология значительно улучшает предоперационное планирование и повышает точность вмешательств. Применение различных методов биопечати, таких как струйная, лазерная и экструзионная, а также разработка новых биоматериалов позволяют расширить возможности восстановления как твердых, так и мягких тканей. Однако остаются проблемы, связанные с высокой стоимостью оборудования, сложностью его применения и ограниченной доступностью в клинической практике. Для дальнейшего развития 3D-биопечати требуется не только улучшение качества печатных материалов, но и стандартизация процессов, что позволит сделать их более доступными для массового использования в медицине.

Литература/References

1. Wang Z., Wang L., Li T., Liu S., Guo B., Huang W., Wu Y. 3D bioprinting in cardiac tissue engineering. *Theranostics*, 2021, vol. 11, no. 16, pp. 7948–7969.
2. Matai I., Kaur G., Seyedsalehi A., McClinton A., Laurencin C. T. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials*, 2020, vol. 226, p. 119536.
3. Ostrovidov S., Salehi S., Costantini M., Suthiwanich K., Ebrahimi M., Sadeghian R. B., Fujie T., Shi X., Cannata S., Gargioli C., Tamayol A., Dokmeci M. R., Orive G., Swieszkowski W., Khademhosseini A. 3D bioprinting in skeletal muscle tissue engineering. *Small*, 2019, vol. 15, no. 24, e1805530.
4. Dey M., Ozbolat I. T. 3D bioprinting of cells, tissues and organs. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, p. 14023.
5. Gungor-Ozkerim P. S., Inci I., Zhang Y. S., Khademhosseini A., Dokmeci M. R. Bioinks for 3D bioprinting: an overview. *Biomater Sci.*, 2018, vol. 6, no. 5, pp. 915–946.
6. Zhang J., Wehrle E., Rubert M., Müller R. 3D bioprinting of human tissues: biofabrication, bioinks, and bioreactors. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 8, p. 3971.
7. Shukla P., Yeleswarapu S., Heinrich M. A., Prakash J., Pati F. Mimicking tumor microenvironment by 3D bioprinting: 3D cancer modeling. *Biofabrication*, 2022, vol. 14, no. 3.
8. Murphy S. V., De Coppi P., Atala A. Opportunities and challenges of translational 3D bioprinting. *Nat. Biomed. Eng.*, 2020, vol. 4, no. 4, pp. 370–380.
9. Yarikov A. V., Gorbatov R. O., Denisov A. A., Smirnov I. I., Fraerman A. P., Sosnin A. G., Perlmutter O. A., Kalinkin A. A. Application of additive 3D printing technologies in neurosurgery, vertebrology, traumatology and orthopedics. *Clinical practice*, 2021, vol. 12, no. 1, pp. 90–104. (In Russian)
10. Chobulov S. A., Kravchuk A. D., Potapov A. A., Likhtherman L. B., Maryahin A. D., Sinbukhova E. V. Modern aspects of reconstructive surgery of skull defects. *Burdenko's Journal of Neurosurgery*, 2019, vol. 83, no. 2, pp. 115–124. (In Russian)
11. Baindurashvili A. G., Vissarionov S. V., Poznovich M. S., Ovechkina A. V., Zaletina A. V. Application of three-dimensional printing in spine surgery and other bone pathologies. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 2019, no. 6. (In Russian)
12. Zennifer A., Manivannan S., Sethuraman S., Kumbar S. G., Sundaramurthi D. 3D bioprinting and photocrosslinking: emerging strategies & future perspectives. *Biomater. Adv.*, 2022, vol. 134, p. 112576.
13. Shavandi A., Hosseini S., Okoro O. V., Nie L., Eghbali F., Melchels F. 3D bioprinting of lignocellulosic biomaterials. *Adv. Healthc. Mater.*, 2020, vol. 9, no. 24, e2001472.

14. Zheng X., Huang J., Lin J., Yang D., Xu T., Chen D., Zan X., Wu A. 3D bioprinting in orthopedics translational research. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2019, vol. 30, no. 13, pp. 1172–1187.
15. Hong N., Yang G. H., Lee J., Kim G. 3D bioprinting and its in vivo applications. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2018, vol. 106, no. 1, pp. 444–459.
16. Lam E. H. Y., Yu F., Zhu S., Wang Z. 3D bioprinting for next-generation personalized medicine. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 7, p. 6357.
17. Gupta S., Bit A. 3D bioprinting in tissue engineering and regenerative medicine. *Cell Tissue Bank*, 2022, vol. 23, no. 2, pp. 199–212.
18. Decante G., Costa J. B., Silva-Correia J., Collins M. N., Reis R. L., Oliveira J. M. Engineering bioinks for 3D bioprinting. *Biofabrication*, 2021, vol. 13, no. 3, p. 032001.
19. Yang P., Ju Y., Hu Y., Xie X., Fang B., Lei L. Emerging 3D bioprinting applications in plastic surgery. *Biomater. Res.*, 2023, vol. 27, no. 1, p. 1.
20. Shi Y., Xing T. L., Zhang H. B., Yin R. X., Yang S. M., Wei J., Zhang W. J. Tyrosinase-doped bioink for 3D bioprinting of living skin constructs. *Biomed. Mater.*, 2018, vol. 13, no. 3, p. 035008.
21. Lin F. S., Lee J. J., Lee A. K., Ho C. C., Liu Y. T., Shie M. Y. Calcium silicate-activated gelatin methacrylate hydrogel for accelerating human dermal fibroblast proliferation and differentiation. *Polymers (Basel)*, 2020, vol. 13, no. 1, pp. 70.
22. Jang M. J., Bae S. K., Jung Y. S., Kim J. C., Kim J. S., Park S. K., Suh J. S., Yi S. J., Ahn S. H., Lim J. O. Enhanced wound healing using a 3D printed VEGF-mimicking peptide incorporated hydrogel patch in a pig model. *Biomed. Mater.*, 2021, vol. 16, no. 4.
23. Intini C., Elviri L., Cabral J., Mros S., Bergonzi C., Bianchera A., Flammini L., Govoni P., Barocelli E., Bettini R., McConnell M. 3D-printed chitosan-based scaffolds: an in vitro study of human skin cell growth and an in-vivo wound healing evaluation in experimental diabetes in rats. *Carbohydr. Polym.*, 2018, vol. 199, pp. 593–602.
24. Sandri G., Rossi S., Bonferoni M. C., Miele D., Faccendini A., Del Favero E., Di Cola E., Icaro Cornaglia A., Boselli C., Luxbacher T., Malavasi L., Cantu' L., Ferrari F. Chitosan/glycosaminoglycan scaffolds for skin reparation. *Carbohydr. Polym.*, 2019, vol. 220, pp. 219–227.
25. Roshangar L., Rad J. S., Kheirjou R., Khosroshahi A. F. Using 3D-bioprinting scaffold loaded with adipose-derived stem cells to burns wound healing. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 2021, vol. 15, no. 6, pp. 546–555.
26. Li W., Sheng K., Ran Y., Zhang J., Li B., Zhu Y., Chen J., He Q., Chen X., Wang J., Jiang T., Yu X., Ye Z. Transformation of acellular dermis matrix with dicalcium phosphate into 3D porous scaffold for bone regeneration. *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, 2021, vol. 32, no. 16, pp. 2071–2087.
27. Zhou G., Jiang H., Yin Z., Liu Y., Zhang Q., Zhang C., Pan B., Zhou J., Zhou X., Sun H., Li D., He A., Zhang Z., Zhang W., Liu W., Cao Y. In vitro regeneration of patient-specific ear-shaped cartilage and its first clinical application for auricular reconstruction. *EBioMedicine*, 2018, vol. 28, pp. 287–302.
28. Jia L., Hua Y., Zeng J., Liu W., Wang D., Zhou G., Liu X., Jiang H. Bioprinting and regeneration of auricular cartilage using a bioactive bioink based on microporous photocrosslinkable acellular cartilage matrix. *Bioact. Mater.*, 2022, vol. 16, pp. 66–81.
29. Brennan J. R., Cornett A., Chang B., Crotts S. J., Nourmohammadi Z., Lombaert I., Hollister S. J., Zopf D. A. Preclinical assessment of clinically streamlined, 3D-printed, biocompatible single- and two-stage tissue scaffolds for ear reconstruction. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, 2021, vol. 109, no. 3, pp. 394–400.
30. Dong X., Askinas C., Kim J., Sherman J. E., Bonassar L. J., Spector J. A. Efficient engineering of human auricular cartilage through mesenchymal stem cell chaperoning. *J. Tissue Eng. Regen. Med.*, 2022, vol. 16, no. 9, pp. 825–835.
31. Posniak S., Chung J. H. Y., Liu X., Mukherjee P., Gambhir S., Khansari A., Wallace G. G. Bioprinting of chondrocyte stem cell co-cultures for auricular cartilage regeneration. *ACS Omega*, 2022, vol. 7, no. 7, pp. 5908–5920.
32. Xie X., Wu S., Mou S., Guo N., Wang Z., Sun J. Microtissue-based bioink as a chondrocyte microshelter for DLP bioprinting. *Adv. Healthc. Mater.*, 2022, vol. 11, no. 22, e2201877.
33. Suszynski T. M., Serra J. M., Weissler J. M., Amirlak B. Three-dimensional printing in rhinoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2018, vol. 141, no. 6, pp. 1383–1385.
34. Lan X., Liang Y., Erkut E. J. N., Kunze M., Mulet-Sierra A., Gong T., Osswald M., Ansari K., Seikaly H., Boluk Y., Adesida A. B. Bioprinting of human nasoseptal chondrocytes-laden collagen hydrogel for cartilage tissue engineering. *FASEB J.*, 2021, vol. 35, no. 3, e21191.

35. Choi Y.J., Cho D.W., Lee H. Development of silk fibroin scaffolds by using indirect 3D-bioprinting technology. *Micromachines* (Basel), 2021, vol. 13, no. 1, p. 43.
36. Klosterman T., Romo T. III. Three-dimensional printed facial models in rhinoplasty. *Facial Plast. Surg.*, 2018, vol. 34, no. 2, pp. 201–204.
37. De Greve G., Malka R., Barnett E., Robotti E., Haug M., Hamilton G., Lekakis G., Hellings P.W. Three-dimensional technology in rhinoplasty. *Facial Plast. Surg.*, 2022, vol. 38, no. 5, pp. 483–487.
38. Ruiz-Cantu L., Gleadall A., Faris C., Segal J., Shakesheff K., Yang J. Multi-material 3D bioprinting of porous constructs for cartilage regeneration. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 2020, vol. 109, pp. 110578.
39. Lee S.S., Wu Y.C., Huang S.H., Chen Y.C., Srinivasan P., Hsieh D.J., Yeh Y.C., Lai Y.P., Lin Y.N. A novel 3D histotypic cartilage construct engineered by supercritical carbon dioxide decellularized porcine nasal cartilage graft and chondrocytes exhibited chondrogenic capability in vitro. *Int. J. Med. Sci.*, 2021, vol. 18, no. 10, pp. 2217–2227.
40. Hasani-Sadrabadi M.M., Sarrion P., Pouraghaei S., Chau Y., Ansari S., Li S., Aghaloo T., Moshaverinia A. An engineered cell-laden adhesive hydrogel promotes craniofacial bone tissue regeneration in rats. *Sci. Transl. Med.*, 2020, vol. 12, no. 534, eaay6853.
41. Todorova D., Simoncini S., Lacroix R., Sabatier F., Dignat-George F. Extracellular vesicles in angiogenesis. *Circ. Res.*, 2017, vol. 120, no. 10, pp. 1658–1673.
42. Tong J., Mou S., Xiong L., Wang Z., Wang R., Weigand A., Yuan Q., Horch R.E., Sun J., Yang J. Adipose-derived mesenchymal stem cells formed acinar-like structure when stimulated with breast epithelial cells in three-dimensional culture. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 10, e0204077.
43. Säljö K., Apelgren P., Stridh Orrhult L., Li S., Amoroso M., Gatenholm P., Kölby L. Long-term in vivo survival of 3D-bioprinted human lipoaspirate-derived adipose tissue: proteomic signature and cellular content. *Adipocyte*, 2022, vol. 11, no. 1, pp. 34–46.
44. Cox B.L., Ludwig K.D., Adamson E.B., Eliceiri K.W., Fain S.B. An open source, 3D printed preclinical MRI phantom for repeated measures of contrast agents and reference standards. *Biomed. Phys. Eng. Express*, 2018, vol. 4, no. 2, p. 027005.

Статья поступила в редакцию 6 июня 2024 г.;
рекомендована к печати 30 августа 2024 г.

Контактная информация:

Субботина Елизавета Игоревна — специалист; kachalaliza@rambler.ru
 Черкиев Адам Магамедович — специалист; cherkiev56@mail.ru
 Лендыч Виктор Александрович — специалист; lendychakbooks@gmail.com
 Чижова Екатерина Алексеевна — специалист; Ch-katya@bk.ru
 Макарова Юлиана Ваилевна — специалист; YulianaWest@yandex.ru

3D-bioprinting in reconstructive surgery: Opportunities and prospects

E. I. Subbotina¹, A. M. Cherkiev², V. A. Lendych², E. A. Chizhova³, Yu. V. Makarova³

¹ Russian University of Medicine,
4, ul. Dolgorukovskaya, Moscow, 127006, Russian Federation

² Kuban State Medical University,
4, ul. Mitrofana Sedina, Moscow, 350063, Russian Federation

³ I. N. Uliyanov Chuvash State University,
15, Moskovskiy pr., Cheboksary, 428000, Russian Federation

For citation: Subbotina E. I., Cherkiev A. M., Lendych V. A., Chizhova E. A., Makarova Yu. V. 3D-bioprinting in reconstructive surgery: Opportunities and prospects. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 3, pp. 249–264. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.305> (In Russian)

3D bioprinting is one of the advanced technologies that is actively transforming approaches to reconstructive plastic surgery, offering new opportunities for the creation of personalized,

biocompatible, and functional tissues and organs. This field allows the fabrication of complex tissue structures, significantly improving the quality of recovery after trauma and surgical interventions. This review covers the key principles and technologies of 3D bioprinting, its application in reconstructive surgery, as well as the prospects for further development of this method. Special attention is given to the materials used in creating 3D structures, including bioinks, synthetic and natural polymers, as well as extracellular matrices that enable the formation of tissues similar to natural ones. Layered tissue construction technologies, such as inkjet, laser printing, and extrusion, are used to create individualized anatomical models that help surgeons carefully plan surgeries. Despite significant achievements, challenges remain, such as the development of new biomaterials, improving model accuracy, and reducing equipment costs, which limit the widespread adoption of 3D bioprinting in clinical practice. Nevertheless, its potential to significantly improve surgical outcomes and enhance patients' quality of life is undeniable.

Keywords: 3D bioprinting, reconstructive plastic surgery, biological matrices, cell materials, biocompatible polymers, tissue engineering, tissue reconstruction.

Received: June 6, 2024
Accepted: August 30, 2024

Authors' information:

Elizaveta I. Subbotina — Specialist; kachalaliza@rambler.ru
Adam M. Cherkiev — Specialist; cherkiev56@mail.ru
Viktor A. Lendych — Specialist; lendychakbooks@gmail.com
Ekaterina A. Chizhova — Specialist; Ch-katya@bk.ru
Yuliana V. Makarova — Specialist; YulianaWest@yandex.ru