

ТЕХНОЛОГИЯ 3D-БИОПЕЧАТИ: ВОПРОСЫ БИОЭТИКИ

А. Л. Хохлов¹ ✉, Д. Ю. Белоусов²¹ Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия² ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Научные разработки 3D-биопечати стремительно развиваются. Ожидается, что биопечать активно внедрится в здравоохранение, произведя революцию в трансплантологии. Вместе с тем данная инновационная биотехнология включает множество этических и нормативных вопросов. Особое внимание уделено этическим проблемам, связанным с применением эмбриональных клеток, сохранением персональных данных, получением информированного согласия, особенностями клинических исследований. Уделено внимание вопросам безопасности, а также качества продукции. Затрагиваются аспекты равного доступа к технологиям, применения биотехнологии для «улучшения человека». Отдельно обсуждены в контексте данной технологии темы культуры и религии. Подчеркивается, что проблема этической оценки и правового регулирования заключается в том, что 3D-биопечать не может быть полностью оценена с помощью стандартных клинических исследований или действующих нормативных требований. В частности, в настоящее время как в России, так и во всем мире, нет ни подходящей нормативной базы, ни специальных нормативных документов, регулирующих трехмерную биопечать тканей и органов и их дальнейшую трансплантацию. В силу этого встает задача разработки требований к безопасности, качеству и эффективности технологических процессов и конечной продукции, получаемой с помощью 3D-биопечати, с максимальным учетом общепризнанных прав человека.

Ключевые слова: биопринтинг, биопечать, 3D-биопринтинг, биоэтика, биотехнология, информированное согласие, тканевая инженерия, трансплантация, регенеративная медицина

Вклад авторов: Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. — написание рукописи; Хохлов А. Л. — редактирование.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Леонидович Хохлов
ул. Революционная, д. 5, г. Ярославль, 150000, Россия; al460935@yandex.ru

Статья поступила: 20.01.2022 **Статья принята к печати:** 27.02.2022 **Опубликована онлайн:** 30.03.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.040

3D BIOPRINTING: ISSUES OF BIOETHICS

Khokhlov AL¹ ✉, Belousov DY²¹ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia² Center for Pharmacoeconomics Research, Moscow, Russia

Scientific development of 3D bioprinting is rapidly advancing. Bioprinting is expected to be actively implemented within the healthcare industry producing a revolutionary impact on transplantation. However, the innovative biotechnology involves numerous ethical and regulatory issues. Special attention is given to ethical issues associated with the use of embryonic cells, storage of personal data, obtaining informed consent, and peculiarities of clinical trials. The issues of safety and quality are reviewed. Equal access to technologies and use of biotechnologies to 'enhance a human being' are addressed. The issues of culture and religion are separately discussed within the context of this technology. It is stressed that as far as the issue of ethical estimation and legal regulation goes, 3D bioprinting can't be completely assessed with the help of regular clinical trials or acting regulatory requirements. In particular, no suitable regulatory system or special documents regulating 3D bioprinting of tissues and organs and their subsequent transplantation are currently available in Russia or globally. Thus, it's necessary to develop requirements to safety, quality and effectiveness of technological processes and end products obtained with the help of 3D bioprinting with the best interests of generally acknowledged human rights.

Keywords: bioprinting, 3D bioprinting, bioethics, biotechnology, informed consent, tissue engineering, transplantation, regenerative medicine

Compliance with ethical standards: Khokhlov AL, Belousov DY — writing a manuscript; Khokhlov AL — editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander L. Khokhlov
ul. Revoliutsionnaya, 5, Yaroslavl, 150000, Russia; al460935@yandex.ru

Received: 20.01.2022 **Accepted:** 27.02.2022 **Published online:** 30.03.2022

DOI: 10.24075/medet.2022.040

Время от времени появляются новости об органах, напечатанных на 3D-принтере. Исследователи во всем мире только работают над возможными технологическими решениями: от группы, которая напечатала миниатюрную почку [1], технологических решений, таких как BioAssemblyBot [2], и вплоть до совершенно новых методов, которые могут привести к печати тканей сердца для конкретных пациентов.

Технология биопечати может помочь преодолеть ограничения современных методов тканевой инженерии, включая проблему длительного ожидания трансплантации органов. В ближайшем будущем биопечать сможет удовлетворять потребности не только стареющего населения, но и детей, при этом биопринтиговая ткань или орган должны обладать способностью роста вместе с пациентом.

Однако данная инновационная биотехнология включает множество этических и нормативных вопросов. Как и все новые технологии, технология 3D-биопечати связана как с возможностями, так и с рисками, следовательно, необходимо решать одновременно множество научных и этических проблем, часть из которых будет обсуждена в данной статье.

ТЕХНОЛОГИЯ 3D-БИОПЕЧАТИ

Традиционная 3D-печать подразумевает создание трехмерных твердых объектов из CAD-файла (англ. computer aided design files, CAD-files) с использованием процесса наслоения. В его наиболее распространенной версии исходный материал, такой как пластик, сжижается,

а затем машина добавляет слой за слоем на платформу, пока вы не получите полностью сформированный объект.

Печатные органы «немного» сложнее. Трехмерная (англ. Three-Dimensional, 3D) биопечать — сборка тканей и органов из конгломератов клеток, подобна конструктору. Осуществляют такую сборку, или биопечать, на специально разработанных 3D-биопринтерах, подобно тому, как печатают на традиционных 3D-принтерах различные детали — послойно, по цифровой (компьютерной) трехмерной модели.

В начале 2000-х гг. исследователи обнаружили, что живые клетки можно распылять через сопла струйных принтеров, не повреждая их. Однако недостаточно иметь сами клетки, им нужна питательная среда. В настоящее время эти условия обеспечивает микрогель, представляющий желатин, обогащенный витаминами, белками и другими соединениями, поддерживающими жизнь. Картриджи принтеров при этом заправляют сфероиды — конгломератами клеток. Клетки контактируют друг с другом внутри клеточных сфероидов через рецепторы клеточной адгезии (лат. *adhaesio* — прилипание). Тканевые сфероиды сливаются так же, как, например, две капли масла в воде — под действием сил поверхностного натяжения, а также в результате клеточной перегруппировки и миграции. Тканеспецифичные сфероиды при слиянии образуют ткане- и органоспецифичные структуры с «нормальной» морфологией. Сфероиды высаживают («капают») на специальную подложку — трехмерный каркас, сделанный из биоразлагаемых полимеров или коллагена, чтобы они могли вырасти в полностью функциональную ткань. Напечатав один слой из клеточных сфероидов, сверху наносят второй, который «срастается» с первым. Так постепенно получают объемный живой объект — ткань или орган [3].

Возьмем, к примеру, мочевого пузырь, более простой орган, состоящий всего из двух типов клеток. Сначала исследователи сканируют орган пациента, чтобы определить индивидуальный размер и форму. Затем они создают каркас, чтобы дать клеткам опору для роста в трех измерениях, и добавляют клетки пациента к этому каркасу. Это кропотливая и трудоемкая работа, которая может занять до восьми недель. Наконец, биореактор создает оптимальную среду для роста клеток в орган. Когда врачи помещают орган пациенту, каркас уже разложился или исчезнет вскоре после операции.

В идеале должны быть включены все типы клеток. Например, при печати почки можно исключить нервные и гранулярные клетки, клетки лимфатической системы, поскольку основные функции почки — фильтрация и реабсорбция — могут выполняться и без этих клеток [3].

Развитие технологии биопечати более сложных органов во многом зависит от эффективного решения проблемы формирования в них сосудистой сетки (васкуляризации). Иннервация «печатного» органа или ткани, конечно, желательна, но не обязательна, по крайней мере на первых этапах. Более того, теоретически возможна и постимплантационная реиннервация. Напечатанные органы не консервируются. Их жизнеспособность поддерживается в специальном растворе в так называемом перфузионном биореакторе. Что касается «срока годности» органа, то если говорить о периоде до пересадки его человеку, это по крайней мере несколько дней. Если речь идет о жизнеспособности уже имплантированного органа, то до конца жизни [3].

Несколько компаний, которые специализируются на биопечати тканей или имплантатов, а не самих органов, уже имеют готовые к продаже продукты, такие как Organovo [4], CELLINK [5], 3D Биопринтинг Солюшенс [6], Particle3D [7], Aspect Biosystems [8], ROKIT Healthcare [9], Viscient Biosciences [10], Dimension Inx [11], Poietis [12].

ПРАВОВАЯ ОСНОВА

В российском законодательстве отсутствуют нормы, регулирующие область создания и имплантации биопринтных человеческих органов [13]. Текущая редакция Федерального закона № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [14] пока не может регулировать использование биологических органов человека, так как этот Закон не регулирует вопросы трансплантации органов. В то же время Закон РФ № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» [15] не может регулировать использование 3D-биопринтных органов, так как они являются искусственными [13].

Однако, как сам 3D-биопринтер, так и получаемые с его помощью биопринтные органы и ткани, могут быть отнесены к медицинским изделиям, поскольку отношения по поводу их использования непосредственно связаны с областью охраны здоровья граждан (ст. 38 Федерального закона № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» [16], ГОСТ 31508–2012 «Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения» [17]).

Стоит заметить, что специальное программное обеспечение также отнесено законодателем к категории медицинских изделий. Таким образом, специальное разрешение необходимо получать не только для проведения клинических исследований, производства и имплантации биопринтных человеческих органов, но и для создания их шаблонов (CAD-файлов) с использованием специального программного обеспечения.

Проведение испытаний самих 3D-биопринтеров и специального программного обеспечения, клинических исследований биопринтных органов и тканей должно регламентироваться Приказом Министерства здравоохранения РФ от 9 января 2014 г. № 2н «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» [18].

3D-БИОПЕЧАТЬ — НОВЫЕ ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Возможность изготовления живых тканей для исследований и терапевтических целей, включая восстановление, замену тканей, создает ранее неизвестные этические проблемы, не имеющие четко установленных регуляторных путей. Например, если все органы в теле человека можно будет создать искусственно и заменить, можно ли считать данного человека все еще субъектом права или он превращается в объект?

Тип используемых клеток играет ключевую роль в определении характеристик ткани с биопечатью. В случае трансплантации аллогенных клеток мы сталкиваемся с классическими этическими проблемами, связанными с донорством:

- конфиденциальность донора;
- информированное согласие донора;
- право собственности на донорские клетки.

Стволовые клетки часто используются в качестве «строительных блоков» для биопроизводства человеческих тканей и органов. Основная этическая проблема стволовых клеток — это их «источник». Использование человеческих эмбриональных стволовых клеток (ЭСК) подвергалось резкой критике и имеет соответствующие ограничения, как юридические в Федеральном законе от 23.06.2016 № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах» [14], так и моральные [19]. Основным источником этих клеток являются эмбрионы или плоды, поэтому проблема получения ЭСК находится на пересечении биоэтических проблем определения морального «статуса эмбриона», законного прерывания беременности и участия человека в экспериментах.

Другой вариант источника клеток для биопечати — ксеногенные клетки. В этом случае необходимо учитывать социальные и религиозные аспекты использования клеток животных. Пациенты с ксенотрансплантацией могут испытывать психосоциальные проблемы, связанные с их личностью. Более того, пациенты с религиозными убеждениями могут не согласиться с использованием клеток определенных видов животных [20].

Возникающие возможности перепрограммирования дифференцированных клеток и получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (ИПСК) устраняют этические проблемы использования ЭСК или ксеногенных клеток. ИПСК можно целенаправленно дифференцировать в любые конкретные типы клеток взрослого организма, от клеток кожи до кардиомиоцитов и нейронов. Однако технология 3D-печати человеческих органов с использованием аутологичных ИПСК тоже не является этически нейтральной [21].

Технология перепрограммирования клеток также очень далека от совершенства. Сегодня одна из основных задач — разработать методы, которые обеспечат правильную дифференцировку всех стволовых клеток перед трансплантацией. Риск онкогенности является серьезной проблемой при использовании ИПСК [22]. Для обеспечения безопасности терапии на основе ИПСК необходимо проводить генетическое тестирование линий стволовых клеток, потенциально пригодных для клинического применения [23], однако это приводит к дополнительным этическим и юридическим вопросам, связанным со сбором, хранением и использованием персональной генетической информации [21].

ЦИФРОВИЗАЦИЯ

Еще один аспект, который необходимо учитывать при этической оценке биопечати, заключается в том, что технология задается цифровой моделью. Развитие технологии 3D-печати ведет к «цифровизации» объектов материального мира, происходит стирание границ между физическим миром и цифровым пространством. Если 3D-принтинг оцифровывает объекты материального мира, то биопринтинг оцифровывает тело человека. Человек начинает зависеть от цифрового воплощения своего тела или его отдельных органов в соответствующих электронных 3D-моделях [13]. Печать органы, изготовленные методом биотехнологии на основе цифровых моделей, заменят натуральные, а значит, модели заменят природу. Поэтому возникает вопрос об ответственности за разработку, оценку 3D-моделей (CAD-файлов), получение законных прав и использование.

ПЕРСОНАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

В связи с оцифровкой человека актуальны вопросы конфиденциальности и неприкосновенности частной жизни, поскольку цифровая 3D-модель технологии биопечати будет представлять собой персональные данные, что потребует особых правил, регулирующих получение согласия на хранение, обработку и применение такой информации, согласно Федеральному закону № 152-ФЗ «О персональных данных» [24].

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Основополагающим принципом защиты прав человека в области биомедицинских исследований является принцип добровольного информированного согласия. При трехмерной биопечати проблемы могут возникнуть в случае получения информированного согласия в экстренных ситуациях, когда пациент не может выразить свое информированное согласие. Получение информированного согласия также может быть затруднено в ситуациях, когда участник не имеет полной возможности принять решение о донорстве (например, некоторые пациенты могут находиться в отделениях интенсивной терапии) [25].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для внедрения технологии 3D-биопечати в рутинную клиническую практику и устранения связанных с ней рисков необходимы клинические исследования [25]. Поскольку технология 3D-биопечати развивается в рамках парадигмы персонализированной медицины, каждый биотехнологический продукт разрабатывается индивидуально для конкретного человека и может потребовать дополнительных изменений в дизайне эксперимента в каждом конкретном случае. Таким образом, стандартные подходы к клиническим исследованиям, такие как двойные слепые рандомизированные контрольные исследования, не могут быть применены к технологии трехмерной биопечати [21]. Хотя биоматериалы индивидуализированы, критерии и протоколы процедур могут быть стандартизированы на основе первых клинических исследований [21].

Организация экспериментальных исследований 3D-биопечати человеческих органов — сложная задача, поскольку эффективность и безопасность органов, изготовленных по индивидуальному заказу, нельзя проверить на других людях, следовательно, каждый пациент становится и первым испытуемым [21]. Возникают вопросы о соотношении рисков и выгод, критериях включения, например, об участии в экспериментах неизлечимо больных пациентов [21].

В отличие от стандартных клинических исследований, например, когда дозировку лекарственного средства можно постепенно корректировать, пациенты, участвующие в исследовании 3D-биопечати, могут испытывать трудности с осуществлением своего права на отказ от исследования после имплантации искусственного биопринтного органа. Вмешательства в процедуры 3D-биопечати могут быть ограничены с точки зрения обратимости процедуры (удаление имплантата и всех клеток, которые выросли из него), а попытки деимплантации могут привести к дальнейшему ущербу для пациентов. Кроме того, пациент может потерять шанс на альтернативное лечение из-за участия в исследовании биопечати [25].

БЕЗОПАСНОСТЬ

Поскольку 3D-биопечать остается клинически непроверенной технологией, любое новое лечение с использованием 3D-принтеров рискованно, поэтому пациенты должны быть хорошо осведомлены о последствиях для их здоровья.

Большинство исследований показали краткосрочный успех, однако необходимы более долгосрочные исследования *in vivo*, чтобы показать, могут ли возникнуть нежелательные реакции. Очевидно, что потребность в источнике клеток для биопечати поднимает этические проблемы, связанные с эмбриональными стволовыми клетками, в соответствии с более распространенными этическими дебатами об их использовании. Подобно донорству органов, клетки должны совпадать генетически, иначе тело реципиента отторгнет будущий орган. Стволовые клетки человека должны использоваться для изготовления органа для конкретного пациента. Чтобы продвигать эту технологию, медицина должна найти способ проверить и стандартизировать такое производство органов.

Кроме того, существуют риски развития тератомы и рака, смещения и миграции имплантата, что, вероятно, необратимо.

КАЧЕСТВО

Ключевые аспекты управления биопечатью включают ответственность за качество продукции, в связи с этим очень важными могут быть вопросы, связанные с контролем качества, ответственностью за эксплуатационную надежность и сервис, гарантией качества.

РАВНЫЙ ДОСТУП К ЛЕЧЕНИЮ

Поскольку трехмерная биопечать скоро станет реальностью, она поднимает этические вопросы по лечению болезней у людей с низким достатком.

Биопринтинг — это дорогое научно-техническое решение, которое, вероятно, принесет пользу только некоторым членам определенной подгруппы общества. Поэтому выдвигается на первый план доступность такой медицинской помощи.

3D-биопечать — это еще одно решение, которое не изменит правила игры для всех и, конечно, оно не для большинства. Несмотря на обещание печати органов по запросу для всех, вполне вероятно, что возникнет социальное расслоение биологического производства, при котором выиграют те, кто может позволить себе платить за «собственные» органы.

Многоуровневая система терапевтической замены органов вероятно у тех, кто может позволить себе платить за более длительную жизнь собственных органов; возможно, у них то и будет значительно более высокое качество жизни, поскольку, применяя биопринтные органы можно избежать негативных последствий приема иммунодепрессантов. В то время как другие пациенты будут ждать, пока не станет доступен донорский орган для трансплантологии, а затем будут вынуждены всю оставшуюся жизнь принимать иммунодепрессанты, чтобы предотвратить эпизоды отторжения трансплантата, другие, кто не может позволить себе платить, будут довольствоваться «подержанными» органами от другого живого или умершего донора, когда они будут доступны.

Биопечать ориентирована на индивидуальную медицинскую помощь, а не на разработку универсального плана лечения для всех пациентов. Персонализированная медицина стоит дорого, и она увеличивает разрыв между богатыми и бедными.

Право собственности на печатные биообъекты. Юристы предполагают, что биопечать выходит на новую территорию, отличную от прежнего правового регулирования медицины или традиционной 3D-печати в отношении юридических представлений о теле. Так, встают вопросы с принадлежностью имплантированных биопринтных органов, правом и/или возможностью «выращивать» свои собственные органы.

«УЛУЧШЕНИЕ ЧЕЛОВЕКА»

Биопечать можно использовать для повышения работоспособности, силы, скорости или выносливости человека. Например, биопечать можно использовать для изготовления усиленных, более прочных и гибких костей для замены обычных человеческих. 3D-биопринтер также можно использовать для увеличения производительности мышц.

«Улучшение человека» будет иметь опасное, но невероятное влияние на общество; биопечать может создать культуру без болезней и несовершенств. Возникает этический вопрос, связанный с возможностью печати уникального человеческого органа, что в развитии темы имеет отношение к созданию «сверхчеловека».

ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВО

Биопечать сталкивается с серьезными проблемами не только с технологической, финансовой, но и регуляторной практики. Товары с биопечатью должны попадать под государственное регулирование.

Поскольку биопринтные органы не соответствуют текущему правилу проведения клинических исследований, существующие правила необходимо будет переосмыслить и, возможно, переработать, чтобы гарантировать безопасность данной продукции.

Кроме того, биопечать — это новая тема для изучения, и правила биобезопасности в этой области еще не установлены. Нежелательные реакции при биопечати редко рассматривались, включая такие вопросы, как деградация биоматериалов и интеграция тканей, биосовместимость и непрерывный синтез тканей во время разложения материала.

ЗАЩИТА ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ

Обмен данными в исследовательских целях увеличивает количество людей, которые могут получить доступ к личным геномным данным, что, в свою очередь, увеличивает вероятность утечки данных и их злонамеренного использования, в том числе с целью совершения преступления.

Российское законодательство не регулирует организацию и проведение исследований, связанных с данными генома человека и деятельностью соответствующих генетических компаний. Требования к получению согласия донора на участие в исследовании, а также требования к обработке и передаче генетической информации как особой категории персональных данных в действующем законодательстве не определены [26].

Кроме того, действующее законодательство не регулирует оборот биологических материалов, изъятых у доноров для целей проведения научных исследований, не обеспечивает гарантий защиты прав доноров и не предусматривает обязательную процедуру предварительного одобрения исследований комитетами по этике [27].

Биопечать столкнется с выбором между ограниченным и открытым использованием технологии. Если оставить рынок биопечати нерегулируемым, то это может привести к процветанию «черного» рынка.

Более того, существуют препятствия для коммерциализации и, следовательно, применения технологии 3D-печати на основе ЭСК, поскольку согласно подпункту 3 пункта 4 статьи 1349 Гражданского кодекса РФ «не может быть объектом патентных прав ... использование человеческих эмбрионов в промышленных и коммерческих целях» [28].

ВЫВОДЫ

1. 3D-биопечать — это слишком сложная технология со множеством социальных, юридических и этических проблем. Скорость развития исследований и увеличения технологических возможностей во многом опережает скорость нашего понимания моральных

и правовых последствий их развития. В настоящее время в России и во всем мире нет ни подходящей нормативной базы, ни специальных нормативных документов, регулирующих трехмерную биопечать тканей и органов и их дальнейшую трансплантацию.

2. Проблема этической оценки и правового регулирования 3D-биопечати заключается в том, что данная технология не может быть полностью оценена с помощью стандартных клинических исследований или с учетом действующих нормативных требований.
3. Для увеличения доступности 3D-биопечати необходимо принять правила проведения клинических исследований. Необходимо разработать информированное согласие на дарение, манипулирование материалами, хранение и их дальнейшее использование, в том числе в коммерческих и исследовательских целях.
4. Следует разработать требования к безопасности, качеству и эффективности технологических процессов и конечной продукции, получаемой с помощью 3D-биопечати, с учетом прав и достоинства человека.
5. Необходимо установить правила оборота и пределы коммерциализации технологий трехмерной биопечати органов и тканей человека, а также возможные санкции за незаконный оборот искусственных органов.

Литература

1. Aussie research on bioprinting mini kidney raises hope for lab-grown transplantation. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtnX>
2. BioAssemblyBot. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtnw>
3. Миронов В. Биопечать вместо донорских органов. Наука и жизнь. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtpD>
4. Organovo. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtpT>
5. CELLINK. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtpj>
6. 3D Биопринтинг Солюшенс. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtpw>
7. Particle3D. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtq4>
8. Aspect Biosystems. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtr9>
9. ROKIT Healthcare. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtrV>
10. Viscient Biosciences. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtru>
11. Dimension Inx. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtsJ>
12. Poietis. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtsY>
13. Богданов Д. Е. Технология биопринтинга как легальный вызов: определение модели правового регулирования. Lex russica (Русский закон). 2019;(6):80–91. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtsx>
14. Федеральный закон от 23.06.2016 № 180-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «О биомедицинских клеточных продуктах». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/SXpdI>
15. Закон РФ от 22.12.1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (с изменениями на 8 декабря 2020 г.). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URFWa>
16. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изменениями на 31 июля 2020 г.) (редакция, действующая с 1 сентября 2020 г.). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/U6fkm>
17. ГОСТ 31508–2012 Изделия медицинские. Классификация в зависимости от потенциального риска применения. Общие требования. Дата введения 2015–01–01. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/UCDXp>
18. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 9 января 2014 г. № 2н г. Москва «Об утверждении Порядка проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий» (с изменениями на 7 июля 2020 г.). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/U78Fz>
19. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, Armstrong L, Djonov V, Lako M, Stojkovic M. Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. Int J Med Sci. 2018 Jan 1; 15(1): 36–45. DOI: 10.7150/ijms.21666. PMID: 29333086; PMCID: PMC5765738. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URu5P>
20. Гуляев В. А., Хубутия М. Ш., Новрузбеков М. С., Миронов А. С., Олисов О. Д., Луцык К. Н., Журавель С. В., Магомедов К. М., Ахметшин Р. Б., Яремин Б. И. Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития. Трансплантология. 2019; 11(1): 37–54. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URttq>
21. Kirillova A, Bushev S, Abubakirov A, et al. Bioethical and Legal Issues in 3D Bioprinting. Int J Bioprint. 2020; 6(3): 272. DOI: 10.18063/ijb.v6i3.272. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/UQzff>
22. Tang W. Challenges and Advances in Stem Cell Therapy. BioScience Trends. 2019; 13: 286–286.
23. Jo HY, Han HW, Jung I, et al. Development of Genetic Quality Tests for Good Manufacturing Practice-compliant Induced Pluripotent Stem Cells and their Derivatives. Sci Rep. 2020; 10(1): 3939. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URtU>
24. Федеральный закон от 27.07.2006 № 152-ФЗ «О персональных данных». Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/DWym4>

25. Gilbert F, O'Connell CD, Mladenovska T, Dodds S. Print Me an Organ? Ethical and Regulatory Issues Emerging from 3D Bioprinting in Medicine. *Sci Eng Ethics*. 2018 Feb; 24(1): 73–91. DOI: 10.1007/s11948-017-9874-6. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28185142. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URGN0>
26. Этическая экспертиза биомедицинских исследований: руководство для комитетов по этике под общей ред. Хохлова А. Л.; Абросимова М. В., Асатрян А. Г., Белозерцева И. В., Белоусов Д. Ю., Береговых В. В. и др. М. Издательство ОКИ. 2021; 792 с.
27. Васильев С. А., Осавелюк А. М., Бурцев А. К., Суворов Г. Н., Сарманаев С. Х., Широков А. Ю. Проблемы правового регулирования диагностики и редактирования генома человека в Российской Федерации. *Lex russica (Русский закон)*. 2019; (6): 71–79. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URty2>
28. Гражданский кодекс Российской Федерации (часть первая) от 30.11.1994 № 51-ФЗ (ред. от 09.03.2021). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/MB4VK>

References

1. Aussie research on bioprinting mini kidney raises hope for lab-grown transplantation. Available from URL: <https://clck.ru/URtnX>
2. BioAssemblyBot. Available from URL: <https://clck.ru/URtnw>
3. Mironov V. Biopechat' vmesto donorskikh organov. *Nauka i zhizn'*. Available from URL: <https://clck.ru/URtpD> Russian.
4. Organovo. Available from URL: <https://clck.ru/URtpT>
5. CELLINK. Available from URL: <https://clck.ru/URtpj>
6. 3D Bioprinting Solyushens. Available from URL: <https://clck.ru/URtpw> Russian.
7. Particle3D. Available from URL: <https://clck.ru/URtp4>
8. Aspect Biosystems. Available from URL: <https://clck.ru/URtr9>
9. ROKIT Healthcare. Available from URL: <https://clck.ru/URtrV>
10. Viscient Biosciences. Available from URL: <https://clck.ru/URtru>
11. Dimension Inx. Available from URL: <https://clck.ru/URtsJ>
12. Poietis. Available from URL: <https://clck.ru/URtsY>
13. Bogdanov DE. Tekhnologiya bioprintinga kak legal'nyy vyzov: opredelenie modeli pravovogo regulirovaniya. *Lex russica (Russkiy zakon)*. 2019; (6): 80–91. Available from URL: <https://clck.ru/URtsx> Russian.
14. Federal'nyy zakon ot 23.06.2016 № 180-FZ (red. ot 03.08.2018) «O biomeditsinskikh kletochnykh produktakh». Available from URL: <https://clck.ru/SXpdi> Russian
15. Zakon RF ot 22.12.1992 № 4180-1 «O transplantatsii organov i (ili) tkaney cheloveka» (s izmeneniyami na 8 dekabrya 2020 g.). Available from URL: <https://clck.ru/URFWa> Russian
16. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» (s izmeneniyami na 31 iyulya 2020 g.) (redaktsiya, deystvuyushchaya s 1 sentyabrya 2020 goda). Available from URL: <https://clck.ru/U6fkm> Russian
17. GOST 31508-2012 Izdeliya meditsinskie. Klassifikatsiya v zavisimosti ot potentsial'nogo riska primeneniya. Obshchie trebovaniya. Data vvedeniya 2015-01-01. Available from URL: <https://clck.ru/UCDXp> Russian
18. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii (Minzdrav Rossii) ot 9 yanvarya 2014 g. № 2n g. Moskva «Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya otsenki sootvetstviya meditsinskikh izdeliy v forme tekhnicheskikh ispytaniy, toksikologicheskikh issledovaniy, klinicheskikh ispytaniy v tselyakh gosudarstvennoy registratsii meditsinskikh izdeliy» (s izmeneniyami na 7 iyulya 2020 g.). Available from URL: <https://clck.ru/U78Fz> Russian
19. Volarevic V, Markovic BS, Gazdic M, Volarevic A, Jovicic N, Arsenijevic N, Armstrong L, Djonov V, Lako M, Stojkovic M. Ethical and Safety Issues of Stem Cell-Based Therapy. *Int J Med Sci*. 2018 Jan 1; 15(1): 36–45. DOI: 10.7150/ijms.21666. PMID: 29333086; PMCID: PMC5765738. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/URu5P>
20. Gulyaev VA, Khubutiya MSh, Novruzbeikov MS, Mironov AS, Olisov OD, Lutsyk KN, Zhuravel' SV, Magomedov KM, Akhmetshin RB, Yaremin BI. Ksenotransplantatsiya: istoriya, problemy i perspektivy razvitiya. *Russian Transplantologiya*. 2019; 11(1): 37–54. Available from URL: <https://clck.ru/URttq>
21. Kirillova A, Bushev S, Abubakirov A, et al. Bioethical and Legal Issues in 3D Bioprinting. *Int J Bioprint*. 2020; 6(3): 272. DOI: 10.18063/ijb.v6i3.272. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://clck.ru/UQzff> Russian
22. Tang W. Challenges and Advances in Stem Cell Therapy. *BioScience Trends*. 2019; 13: 286–286.
23. Jo HY, Han HW, Jung I, et al. Development of Genetic Quality Tests for Good Manufacturing Practice-compliant Induced Pluripotent Stem Cells and their Derivatives. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 3939. Available from URL: <https://clck.ru/URtuU>
24. Federal'nyy zakon ot 27.07.2006 № 152-FZ «O personal'nykh dannyykh». Available from URL: <https://clck.ru/DWym4>
25. Gilbert F, O'Connell CD, Mladenovska T, Dodds S. Print Me an Organ? Ethical and Regulatory Issues Emerging from 3D Bioprinting in Medicine. *Sci Eng Ethics*. 2018 Feb; 24(1): 73–91. DOI: 10.1007/s11948-017-9874-6. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28185142. Available from URL: <https://clck.ru/URGN0>
26. Eticheskaya ekspertiza biomeditsinskikh issledovaniy: rukovodstvo dlya komitetov po etike pod obshchey red. AL Khokhlova; Abrosimova MV, Asatryan AG, Belozertseva IV, Belousov DYU, Beregovykh VV i dr. M.: Izdatel'stvo OKI. 2021; 792 s. Russian
27. Vasil'ev CA, Osavelyuk AM, Burtsev AK, Suvorov GN, Sarmanaev SKh, Shirokov AYU. Problemy pravovogo regulirovaniya diagnostiki i redaktirovaniya genoma cheloveka v Rossiyskoy Federatsii. *Lex russica (Russkiy zakon)*. 2019; (6): 71–79. Available from URL: <https://clck.ru/URty2> Russian
28. Grazhdanskiy kodeks Rossiyskoy Federatsii (chast' pervaya) ot 30.11.1994 № 51-FZ (red. ot 09.03.2021). Available from URL: <https://clck.ru/MB4VK> Russian