

<https://doi.org/10.22363/2313-2337-2023-27-1-21-40>

Научная статья / Research Article

Правовое регулирование аддитивных технологий в современной биомедицине

О.В. Романовская^{ORCID}✉, Г.Б. Романовский^{ORCID}

Пензенский государственный университет, г. Пенза, Российская Федерация

✉pgu-gpd@yandex.ru

Аннотация. Раскрываются юридические проблемы, которые возникают в силу быстрых темпов развития аддитивных технологий (3D-печати) в биомедицине (биопринтинг). Цель исследования — проанализировать законодательство, определяющее правовой режим аддитивных технологий, выявить основные пробелы в регулировании, осуществить сравнительно-правовое исследование, на основе которого сформулировать рекомендации по совершенствованию российского законодательства. В качестве объекта компаративистского исследования выступили также специальные стратегии, согласно которым закрепляется приоритетное развитие 3D-печати. Основу исследования составили методы: анализа нормативно-правового регулирования, сравнительно-правовой и формально-юридический. Рассмотрены основные тренды и риски прогресса в данном направлении: децентрализация производства; повышение его эффективности и сокращение отходов; сокращение времени разработок и их внедрения в серийное производство с одновременным ростом качества готового изделия; расширение доступа населения к материальным благам; минимизация государственного контроля. Особое внимание уделено правовой оценке применимости биопринтинга в трансплантологии, изготовлении имплантов, хирургическом планировании, использовании напечатанных органов для проведения над ними экспериментов. Выводы: при корректировке правовой базы следует учитывать институциональную готовность — способность всей системы российского здравоохранения использовать аддитивные технологии надлежащим образом (что потребует значительных изменений законодательства в сфере здравоохранения); самостоятельным направлением выступает применение биопринтинга при тестировании лекарственных препаратов; с помощью трехмерной печати создаются органоподобные структуры небольшого размера (они получили название органойды), на которых можно проводить эксперименты для скрининга фармацевтических препаратов; это потребует изменений правового режима оборота лекарственных препаратов, а также основных функций государственного регулятора (Минздрава России и Росздравнадзора). Отмечается, что аддитивные технологии позволяют изготавливать лекарственные средства, но мировой опыт свидетельствует об осторожном отношении к такому типу производства. Отстаивается необходимость следования риск-ориентированному подходу в правовом регулировании биопринтинга, а также внедрения общего подхода Hospital Exemption (фармацевтического исключения), используемого в странах Европейского Союза, а также некоторых других странах, нацеленных на развитие регенеративной медицины.

Ключевые слова: аддитивные технологии, биопечать, биомедицина, правовое регулирование, донорство органов, регенеративная медицина

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Романовская О.В., Романовский Г.Б., 2023



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Информация о вкладе авторов: Романовская О.В. — ведение, концепция, научный анализ материалов; Романовский Г.Б. — научное руководство, теоретическое обоснование исследования, обобщение полученных результатов, заключение.

Дата поступления в редакцию: 09 июля 2022 г.

Дата принятия к печати: 15 января 2023 г.

Для цитирования:

Романовская О.В., Романовский Г.Б. Правовое регулирование аддитивных технологий в современной биомедицине // RUDN Journal of Law. 2023. Т. 27. № 1. С. 21—40. <https://doi.org/10.22363/2313-2337-2023-27-1-21-40>

Legal regulation of additive technologies in modern biomedicine

Olga V. Romanovskaya  , Georgy B. Romanovskiy 

Penza State University, Penza, Russian Federation

 pgu-gpd@yandex.ru

Abstract. Research reveals the legal problems that arise due to the rapid pace of development of additive technologies (3D printing) in biomedicine (bioprinting). The purpose of the research is to analyze the legislation that defines the legal regime of additive technologies, identify the main gaps in regulation, carry out a comparative legal study, which allows to formulate recommendations to improve Russian legislation. Special strategies are used as an object of comparative research; they contribute to fix the priority development of 3D printing. The employed methods are as follows: the method of analysis of legal regulation, comparative legal and formal legal. Results. Attention is paid to the main trends and risks of progress in this direction, which are reflected in decentralization of production; improving its efficiency and reducing waste; reduction of development time and their introduction into mass production with a simultaneous rise in quality of the finished product; expanding the population's access to material goods; minimizing the state control. Particular attention is paid to the legal assessment of the applicability of bioprinting in transplantology, the manufacture of implants, surgical planning, and the use of printed organs for experiments. Conclusions: when adjusting the legal framework, institutional readiness should be taken into account — the ability of the entire Russian healthcare system to use additive technologies properly (which will require significant changes in healthcare legislation). An independent direction is the use of bioprinting in the testing of drugs. 3D printing creates small organ-like structures (they are called organoids) on which experiments can be carried out for the screening of pharmaceuticals. This will require changes in the legal regime for the circulation of medicines, as well as the main functions of the state regulator (the Russian Ministry of Health and Roszdravnadzor). It is noted that additive technologies make it possible to manufacture medicines, but world experience indicates a cautious attitude towards this type of production. Research argues for the need to follow a risk-based approach in the legal regulation of bioprinting, as well as to introduce the general approach of Hospital Exemption (pharmaceutical exclusion) used in the countries of the European Union, as well as some other countries aimed at the development of regenerative medicine.

Key words: additive technologies, bioprinting, biomedicine, legal regulation, organ donation, regenerative medicine

Conflicts of interest. The authors declare no conflict of interest.

The participation of the authors: Romanovskaya O.V. — introduction, concept, scientific analysis of materials; Romanovskiy G.B. — scientific leadership, theoretical substantiation of the study, generalization of the results obtained, conclusion

Article received 09th July 2022

Article accepted 15th January 2023

For citation:

Romanovskaya, O.V., Romanovskiy, G.B. (2023) Legal regulation of additive technologies in modern biomedicine. *RUDN Journal of Law*. 27 (1), 21—40. <https://doi.org/10.22363/2313-2337-2023-27-1-21-40>

Введение

Аддитивные технологии все больше становятся во главу повестки при обсуждении перспектив современного прогресса. Однако подобное наименование не известно массовому потребителю. Наиболее распространенным термином, их характеризующим, является трехмерная печать, 3D-печать. Это такой метод производства, при котором необходимые трехмерные объекты изготавливаются слоями путем наплавления или напыления материалов, таких как пластик, металл, керамика, различные порошки, жидкости. Он имеет революционные последствия, поскольку не требует создания больших производственных мощностей, но его результатом могут быть сложные технологические изделия. Уже сейчас на ведущих автосалонах мира представлены первые автомобили, созданные с помощью трехмерной печати, среди которых некоторые могут претендовать на массовое изготовление. В 2015 г. в Женеве немецкая компания EDAG представила концепт-кар Light Coooon, практически полностью напечатанный на специальных принтерах¹. В 2019 г. американский исследователь С. Бакус в собственном гараже (со своим 11-летним сыном) «напечатал» спорт-кар Lamborghini Aventador, потратив на это около 20 тыс. дол. (при его заводской стоимости в 300 тыс. дол.)². Впервые апробирована и трехмерная печать домов (причем как в России, так и за рубежом³).

Технологии не стоят на месте. В качестве материала используются живые клетки, что стало основой биопринтинга, когда с помощью 3D-принтера возможно производство тканей, органов человека, либо специальных изделий, включающих в себе живые клетки. Определенным толчком в развитии биопринтинга можно считать успешные эксперименты с индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (iPS) и мультипотентными стволовыми клетками, которые могут использоваться для дифференциации клеток различных линий взрослого пациента (Volkova & Ermakov, 2016:257). Это решает значительное число этических проблем, поскольку ранние эксперименты проводились с эмбриональными стволовыми клетками (ЭСК), приводящими к гибели эмбриона. К тому же основной источник ЭСК — абортированный материал, что вызывало серьезные дискуссии о моменте начала жизни и достоинстве nasciturusa

¹ В Женеву приедет напечатанный на 3D-принтере концепт-кар EDAG LightCoooon. Режим доступа: http://www.autode.net/news/EDAG_Light_Coooon (дата обращения: 10.06.2022).

² Ченур А. Автомобили, напечатанные на принтере. Режим доступа: <https://www.computerra.ru/241280/avtomobili-napechatannye-na-printere/> (дата обращения: 10.06.2022).

³ Александров Д., Сергеева Д. От ночлежек до дворцов: десять напечатанных на 3D-принтере зданий. РБК. Режим доступа: <https://trends.rbc.ru/trends/innovation/60f5ad5f9a7947a81f1e63cf> (дата обращения: 10.06.2022).

(нерожденного). Но даже этот аспект использования аддитивных технологий в биомедицине — далеко не единственный. В 2016 г. в биомедицине была впервые представлена 4D-печать (четырёхмерная) на основе стереолитографии, благодаря которой стало возможным нейронная инженерия (Miao, et al., 2018).

Впечатляют и экономические показатели 3D-бипечати: мировой рынок оценивался в 724,17 млн дол. США в 2020 г. В 2026 г. прогнозируется на уровне 2398,27 млн дол. США. Среднегодовой темп роста — 21,91 %. Самым быстрорастущим рынком является Азиатско-Тихоокеанский регион (лидеры — Китай, Япония, Сингапур, Южная Корея)⁴.

Стратегии развития аддитивных технологий и их нормативная основа

Распространение аддитивных технологий способствует:

— децентрализации производства (не требуется создания больших производственных мощностей и концентрации людских и иных ресурсов) (Ben-Ner & Siemsen, 2017);

— повышению эффективности производства и сокращению отходов (что в значительной мере обеспечивает поддержку со стороны правозащитных организаций экологической направленности) (Ahn, 2016);

— сокращению времени разработок и их внедрения в серийное производство с одновременным ростом качества готового изделия (Mies, Marsden & Warde, 2016:114—142);

— расширению доступа населения к материальным благам (аддитивные технологии удешевляют производство, позволяя создавать различные объекты материального мира практически в домашних условиях) (Chen, et al., 2017:3652);

— минимизации государственного контроля и отсутствию жестких регламентирующих документов (что только ускоряет распространение технологий и дальнейшее экспериментирование) (Calderaro, Lacerda & Veit, 2020).

Подобные тренды приводят к тому, что многие государства (или по их поручению и при поддержке негосударственные организации) выстраивают стратегии развития. Так, еще в начале 1990-х гг. в Швеции группой ученых была представлена Концепция стратегического устойчивого развития (Framework for Strategic Sustainable Development — FSSD), которая периодически пересматривается и дополняется. Начиная с 2015 г. в этом документе аддитивным технологиям уделяется все большее значение (Villamil, et al., 2018:1384).

В Великобритании был создан Национальный центр аддитивных технологий, который предложил собственную Стратегию⁵. До этого инициатива по формированию программного документа шла от бизнес-структур, которые благодаря активному продвижению со стороны исследователей из Ноттингемского

⁴ 3D Bioprinting Market — Growth, Trends, COVID-19 Impact, and Forecasts (2021 — 2026). Режим доступа: https://www.reportlinker.com/p06079791/3D-Bioprinting-Market-Growth-Trends-COVID-19-Impact-and-Forecasts.html?utm_source=PRN (дата обращения: 10.06.2022).

⁵ Additive Manufacturing National Strategy for the UK. Режим доступа: <https://hvm.catapult.org.uk/news/additive-manufacturing-national-strategy-sets-out-to-establish-the-uk-as-a-world-leader/> (дата обращения: 10.06.2022).

и Кембриджского университетов сформировали рабочую группу, провели семинары, создали сайт по аккумулярованию предложений (за два года свои рекомендации представили около 150 заинтересованных организаций), провели консультации с отраслевыми сообществами предпринимателей (Minshall & Featherston, 2019). В результате были выработаны 12 направлений развития аддитивных технологий (не связанных с отраслевым регулированием, но с выделением так называемых «точек активности»⁶). Примерно таким же путем пошла Австрия, где принята Дорожная карта развития аддитивных технологий, а главным двигателем идей обозначена специально созданная Ассоциация содействия аддитивному производству⁷.

В Индии Национальная стратегия аддитивного производства была выработана Министерством электроники и информационных технологий (проект опубликован в декабре 2020 г., утверждена в июне 2021 г.)⁸. Во главу угла были поставлены такие цели, как развитие собственной аддитивной промышленности, укрепление международного сотрудничества (в том числе путем локализации производства мировых лидеров данного производства), продвижение инновационной и исследовательской инфраструктуры, стимулирование производителей и т.д. Особое внимание уделено использованию технологий в биомедицине, подчеркивается, что это приведет к снижению затрат на здравоохранение, быстрому реагированию при возникновении чрезвычайных ситуаций, персонализации лечения и подбора лекарственных средств.

В Китае был разработан Межведомственный План поддержки развития индустрии аддитивного производства⁹. В Объединенных Арабских Эмиратах аддитивные технологии стали элементом в плане перехода к индустрии 4.0 в партнерстве с компанией Siemens¹⁰. Кстати, подобный подход по формированию общей стратегии развития индустрии 4.0 характерен для многих европейских стран, где в числе прорывных направлений обозначаются как раз аддитивные технологии.

В нашей стране Распоряжением Правительства РФ от 14 июля 2021 г. № 1913-р утверждена Стратегия развития аддитивных технологий в Российской Федерации на период до 2030 г., что следует признать значимым фактором, учитывая скорость развития аддитивных технологий и перспективы их внедрения в различные отрасли российской экономики. Однако приведенные цифры об экономическом эффекте от их внедрения пока выглядят весьма скромно в сравнении

⁶ Среди которых: развитие аддитивных технологий для малого и среднего бизнеса; формирование требований к профессиональным навыкам и умениям; поддержка экспертной группы; повышение осведомленности о новых технологиях и т.д.

⁷ Additive Manufacturing Austria (AM Austria). Режим доступа: <https://produktionderzukunft.at/en/platforms/additive-manufacturing-austria.php> (дата обращения: 10.06.2022).

⁸ National Strategy on Additive manufacturing (AM). Режим доступа: <https://www.meity.gov.in/writereaddata/files/National%20Strategy%20for%20Additive%20Manufacturing.pdf> (дата обращения: 10.06.2022).

⁹ Веб-сайт Правительства КНР. Режим доступа: http://www.gov.cn/xinwen/2017-12/14/content_5246754.htm (дата обращения: 10.06.2022).

¹⁰ Mansoor Z. UAE's Ministry of Industry and Advanced Technology, Siemens partner to underpin digital transformation. Режим доступа: <https://gulfbusiness.com/uaes-ministry-of-industry-and-advanced-technology-siemens-partner-to-underpin-digital-transformation/> (дата обращения: 10.06.2022).

с приведенными выше странами. Хотя мировой опыт указывает на 30-процентный рост данной отрасли, что создает перспективы и для российской индустрии. В Стратегии отсутствует указание на пробелы в российском законодательстве, что есть в зарубежных документах. Нет и специальных разъяснений по перспективам биопринтинга. Можно лишь сослаться на распределение доли потребителей аддитивных технологий, где, согласно Стратегии, медицина занимает 11 %.

Отсутствие нормативных правил, определяющих порядок использования 3D-печати, приводило к радикальным предложениям, чему служат и некоторые факты, получившие известность. В 2012—2013 гг. в США группа Defense Distributed заявила о создании пистолета с помощью новой технологии. Одновременно были размещены специальные чертежи в сети Интернет, чтобы каждый мог воспользоваться их достижением. Это привело к тому, что ряд штатов выступил с законодательной инициативой о полном запрете аддитивных технологий (потом была корректировка о запрете печатания оружия), но она не нашла необходимой поддержки¹¹. В январе 2022 г. перед Королевским судом Шеффилда предстала «фашистская террористическая ячейка», создавшая специальный чат по распространению радикальных правых идей, и пытавшаяся с помощью 3D-печати снабдить своих сторонников оружием. Для этого в Интернете занимались поиском чертежей, приобрели специальный принтер¹².

Основные направления развития биопринтинга и проблемы их правового обеспечения

Биопринтинг (как одно из направлений аддитивных технологий) все чаще представляет определенные достижения, которые несут в себе значительный потенциал новых открытий и новых подходов в лечении тех или иных заболеваний. Изначально в рамках развития регенеративной медицины происходили попытки наслаивания клеточного материала на каркас (который мог быть из органического сырья или нейтрального неорганического). Подобная технология приобрела несколько скандальную известность из-за неординарной деятельности весьма противоречивой личности — Паоло Маккиарини. Будучи профессором Каролинского университета (Стокгольм, Швеция) опробовал трансплантацию искусственной трахеи, сформированной из клеток самого пациента (метод тканевой инженерии). О проведении успешного эксперимента было заявлено в 2008 г., в 2011 г. опубликована соответствующая статья в журнале «The Lancet». В 2014 г. также в журнале «The Lancet» на основе пятилетнего наблюдения указывалось на серьезный прорыв и улучшение качества жизни пациента Клиники торакальной хирургии Университета Барселоны (Gonfiotti, et al., 2014). Однако выводы команды П. Маккиарини были опровергнуты (Molins, 2019:1099),

¹¹ Morelle R. Working gun made with 3D printer. BBCnews. 6 May 2013. Режим доступа: <https://www.bbc.com/news/science-environment-22421185> (дата обращения: 10.06.2022).

¹² Dearden L. 'Extreme fascist terror cell' recruited children while making explosives and 3D-printed gun, court hears. The Independent. 21 Jan 2022. Режим доступа: <https://www.independent.co.uk/news/uk/crime/far-right-terror-cell-3d-guns-b1997185.html> (дата обращения: 10.06.2022).

а статья 2011 г. была ретрагирована из-за нарушений принципов этики и научных исследований¹³. Кстати, П. Маккиарини был приглашенным профессором в Кубанском государственном медицинском университете (г. Краснодар), где участвовал в реализации мегагранта Правительства России. Но и там операция по его методике не имела успеха. Сама же идея создания трехмерного трансплантата не отрицается, тем более что именно биопринтинг внушает надежду на ее успешную реализацию (Damiano, et al., 2021).

Таким образом, значительные перспективы в 3D-печати видятся в создании органов и тканей человека. Уже сейчас можно констатировать биопринтинг человеческого уха (например, в Австралии и США¹⁴). Быстрыми темпами развивается биопечать хрящевых тканей (Arguchinskaya, et al., 2021) и биопечать кожи (учитывая распространенность ее повреждений — от ожогов до различных ран и язвенных образований). В последнем случае возможна биопечать в различных видах для последующей пересадки (в том числе с использованием искусственных материалов), так и биопечать кожи *in situ*, то есть на месте. В последнем случае специально созданный принтер «печатает» клетки кожи непосредственно в поврежденной ране, «доставляя дермальные фибробласты и эпидермальные кератиноциты в определенные места раны, воспроизводя слоистую структуру кожи и ускоряя формирование нормальной структуры и функций кожи» (Albanna, et al., 2019). Биопринтинг позволяет также печать кожи с сохранением сосудистой сети, а также с функцией пигментации, реконструкцией волосяных фолликулов, развитием потовых желез. Пока есть сложности с регенерацией нервной системы, позволяющей сохранять чувствительность восстановленного участка (Weng, et al., 2021). В Российской Федерации отставание в развитии технологий во многом связано с отсутствием специальных 3D-принтеров, но и здесь есть успешные проекты. Так, в Санкт-Петербургском государственном университете в мае 2021 г. представлен принтер для печати тканей человека (в потенциале и органов)¹⁵.

Биопечать органов — перспективное направление. Дефицит органов — мировая проблема. Показатель смертности в период ожидания трансплантации органа в 2020 г. составил от 1,8 % (ожидание донорской почки) до 7,5 % (ожидание донорского сердца). Коронавирусная инфекция внесла свои коррективы, в 2020 г. произошло снижение числа «эффективных доноров», хотя в целом трансплантология в Россия не понесла существенных потерь (Gautier & Khomyakov, 2021). С учетом такой актуальности решение главного вопроса — нехватки донорских органов — строится по различным направлениям, где

¹³ Retraction — Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. *The Lancet*. 2018. Vol. 392. № 10141. P. 11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31558-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31558-7). Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)31558-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31558-7/fulltext) (дата обращения: 10.06.2022).

¹⁴ Hitti N. University of Wollongong uses stem cells to 3D-print human ears. Режим доступа: <https://www.dezeen.com/2019/03/25/3d-printing-human-ears-university-of-wollongong/> (дата обращения: 10.06.2022).

¹⁵ В Петербурге разработали принтер для 3D-печати тканей человека. Режим доступа: <https://nauka.tass.ru/nauka/11438111> (дата обращения: 10.06.2022).

биопринтинг занимает свое определенное место. Весной 2019 г. ученые Тель-Авивского университета напечатали трехмерное сердце (оно небольшого размера, но с кровеносными сосудами, желудочками и камерами)¹⁶. В России осуществлены попытки биопринтинга щитовидной железы (Khesuani¹⁷, 2020:186). Несмотря на выстраиваемые перспективы, реальное появление таких полноценных органов пока прогнозируется в отдаленном будущем. Однако уже сейчас биопринтинг органов имеет свое конкретное применение.

Во-первых, это — хирургическое планирование. Сложность некоторых операций обуславливает необходимость ее тщательной подготовки. Уже апробировано моделирование при операциях на сердце (Yang, et al., 2015: 300), печени (Zein, et al., 2013:1305), почках (Tejo-Otero, Buj-Corral & Fenollosa-Artés, 2020:537). Так, хирурги из больницы Университета Кобе (Япония) рутинно используют 3D-модели для планирования трансплантации печени. Копии органов пациента служат полигоном для планирования изъятия части донорской печени с минимальной потерей ткани и максимальным соответствием брюшной полости реципиента (Ventola, 2014:704—711).

Во-вторых, использование напечатанных органов для проведения над ними экспериментов и изучения реакции на воздействие со стороны того или иного вещества. Так, ученые компании Nano3D Biosciences и Хьюстонского научно-исследовательского института разработали трехмерную модель молочной железы для имитации гетерогенных опухолей, что позволило моделировать влияние микроокружения опухоли на эффективность лекарственных средств (Jaganathan, et al., 2014). Подобные союзы производителей биопринтеров и научных учреждений дают определенный успех. В начале 2021 г. в рамках европейского проекта ENLIGHT швейцарский производитель биопринтеров Readily3D¹⁸ объединяет усилия с ведущими академическими центрами и компаниями по всей Европе, чтобы разработать живую модель поджелудочной железы, чтобы улучшить тестирование лекарств от диабета (европейская программа Horizon 2020, предусматривающая выделение нескольких миллиардов долларов на развитие прорывных научных технологий)¹⁹.

Отдельное направление — биопечать имплантов. В 2012 г. 83-летняя бельгийка стала первым человеком, которому пересадили челюстную кость, изготовленную специально для ее лица с помощью 3D-принтера (из титанового порошка, нагретого и сплавленного лазером)²⁰. Созданные подобным образом

¹⁶ Efrati I. Israeli Scientists Print World's First 3-D Heart. Режим доступа: <https://www.haaretz.com/science-and-health/premium-israeli-scientists-print-world-s-first-3-d-heart-1.7124321> (дата обращения: 10.06.2022).

¹⁷ Ю. Хесуани — исполнительный директор лаборатории 3D Bioprinting Solutions, которая совместно с «ИНВИТРО» и Роскосмосом наиболее активно ведет себя в России на ниве исследований биопринтинга.

¹⁸ Readily3D. Режим доступа: <https://readily3d.com/> (дата обращения: 10.06.2022).

¹⁹ Anusci V. Readily3D's volumetric bioprinters will make pancreatic tissue for ENLIGHT project. Режим доступа: <https://www.3dprintingmedia.network/readily3ds-volumetric-bioprinters-will-make-pancreatic-tissue-for-enlight-project/> (дата обращения: 10.06.2022).

²⁰ Moscaritolo A. Woman Receives 3D Printer-Created Transplant Jaw. Режим доступа: <https://in.pcmag.com/printers/88979/woman-receives-3d-printer-created-transplant-jaw> (дата обращения: 10.06.2022).

импланты изготавливаются именно под нужды конкретного пациента (с детализацией рельефа, отходя от стандартных размеров, используемых в промышленном производстве) (Javaid & Haleem, 2018). Таким образом биопринтинг имеет серьезные перспективы в ортопедии и протезировании. А в стоматологии передовые компании используют аддитивные технологии для изготовления уникальных брекет-систем. Так Invisalign ежедневно производит около 50 000 съёмных ортодонтических скоб²¹.

Приведенные успехи в развитии аддитивных технологий обуславливают внесение изменений в здравоохранительное законодательство, которое пока совсем не учитывает новеллы прогресса. Так, потребуется внести общее правило о биопринтинге в статью 47 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», посвященную донорству органов и тканей человека и их трансплантации (пересадке). Детальные уточнения потребуются для Закона РФ от 22 декабря 1992 г. № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека», а именно:

— закрепление допустимости биопринтинга органов и тканей человека для их последующей пересадки, а также понятия органа и ткани человека, изготовленного с помощью аддитивных технологий (оно может формально подпадать под понятие медицинского изделия, имеющего свое нормативное закрепление, но вряд ли отражающее целевое предназначение вновь созданного органа);

— определение специальных требований к организациям, осуществляющим биопринтинг органов и тканей человека, к принтерам для печати органов тканей человека, к «биочернилам», а также к специалистам в области аддитивных технологий, применяемых в биомедицине;

— изменение порядка получения согласия реципиента, который должен предусматривать согласие именно на напечатанный орган, а не на предоставленный донором (с учетом вариативности «биочернил» должно различаться и содержание согласия);

— либерализация оборота органов и тканей человека, изготовленных с помощью аддитивных технологий (отказ от абсолютности принципа недопустимости продажи органов и (или) тканей человека, предусмотренного статьей 15 Закона «О трансплантации органов и (или) тканей человека»).

Необходимо расширить регулятивные полномочия Министерства здравоохранения Российской Федерации (в части принятия подзаконных нормативных актов) и, по-видимому, Росздравнадзора (в части осуществления контрольных функций). Внедрение определенных стандартов потребуется для всех этапов процесса биопринтинга: от разработки модели будущего органа (ткани), выбора «биочернил» и метода биопечати до самого процесса биопринтинга (с проверкой слоя печати, отдельных частей органа (ткани)), точности печати, оценки соответствия готового объекта утвержденным стандартам и его биосовместимости, постимплантационной функциональности. Как отмечают большинство авторов в области биопринтинга: «Идеальный рабочий процесс биопечати должен начинаться с получения специфических для пациента клеток с помощью биопсии,

²¹ Invisalign. Режим доступа: <https://www.invisalign.com/> (дата обращения: 10.06.2022).

проектирования морфологии органа или ткани, подлежащей замещению, и возвращения к пациенту в конце для трансплантации функционального органа» (Santoni, et al., 2022).

На ткани, созданные с помощью аддитивных технологий, в ряде стран предлагают распространить правовой режим биомедицинского клеточного продукта (Derakhshanfara, et al., 2018:149). Однако по такой модели регулирования отсутствует единство мнений, все находится на стадии обсуждения. Если использовать подобный путь, то следует учитывать, что в Российской Федерации действует Федеральный закон от 23 июня 2016 г. № 180-ФЗ «О биомедицинских клеточных продуктах», который предусматривает достаточно бюрократизированную процедуру регистрации БКП и его выхода на рынок (Posulikhina, 2020:163). Тем более что многие стандартные процедуры, характерные для лекарственных средств и БКП, будут неприменимы для органов и тканей человека, созданных благодаря биопринтингу.

Внедрение биопринтинга в клиническую практику потребует внесения изменений в Порядки и Стандарты оказания медицинской помощи, а также в соответствующие клинические рекомендации (это связано с организацией оказания медицинской помощи, установленной статьей 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»). К тому же аддитивные технологии на настоящем этапе развития не отличаются финансовой доступностью для российского гражданина, что обуславливает принятие целевой платформы, предусматривающей как экономические стимулы их внедрения, так и их включение в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Необходимо учитывать и организационно-правовые моменты, отталкивающиеся от концепции институциональной готовности — способности всей системы российского здравоохранения использовать аддитивные технологии надлежащим образом. Новая индустрия потребует значительных финансовых ресурсов, которые могут быть получены благодаря государственно-частному партнерству и интересу со стороны коммерческих организаций. С учетом лидерства некоторых стран в этой технологии требования к институциональной готовности при определении приоритетов могут иметь решающее значение в шкале ценностей потенциальных инвесторов. В указанные требования должны входить различные параметры: от подготовки специалистов до этической оценки применяемых результатов биопринтинга. Должна быть выстроена соответствующая логистика (Varkey, et al., 2019), в рамках которой потребуются вносить и иные изменения и дополнения в российское законодательство. Например, производство биочернил обусловит забор донорского клеточного материала (Lowdell & Thomas, 2017), что, в свою очередь, приведет к уточнениям упомянутого выше Закона «О биомедицинских клеточных продуктах» и Федерального закона от 20 июля 2012 г. № 125-ФЗ «О донорстве крови и ее компонентов».

Биомедицина, вторгаясь в чувствительную сферу сущности самого человека, испытывает на себе значительное влияние со стороны этических документов, формируемых различными неправительственными организациями, где особое место принадлежит Всемирной медицинской ассоциации (ВМА). Под ее

этикой приняты базовые документы: Международный кодекс медицинской этики (принят в 1949 г., дополнялся в августе 1968 г. и в октябре 1983 г.), Декларация о трансплантации человеческих органов (Мадрид, октябрь 1987 г.), Резолюция по вопросам поведения врачей при осуществлении трансплантации человеческих органов (Стокгольм, сентябрь 1994 г.). Нетрудно предположить, что в скором времени перед ВМА возникнет задача о принятии общего документа о пределах допустимости аддитивных технологий. По-видимому, в такой декларации могли бы быть разрешены основные проблемы. Однако такой документ (при всей широте возможного предмета) не будет иметь решающего значения (скорее он будет нацелен на констатацию направлений развития). Практика показывает, что этическое регулирование в большей мере стало приобретать характер быстрого реагирования на возникающую проблему, что достигается с помощью функционирования постоянных органов по биоэтике. Именно такой подход выглядит наиболее перспективным.

Зарубежный опыт свидетельствует, что функции по выработке этических рекомендаций при возникновении спорных ситуаций возлагаются на этические комитеты (или советы по этике), профессиональные корпорации медицинских работников, различные профильные организации, уполномоченные на этическую экспертизу и дачу заключений. Этому способствует также рамочный характер многих этических документов, призванных не детализировать каждый шаг исследователя, а представить общие границы этичного поведения.

Европейская модель разработки этических принципов деятельности медицинских работников и их последующего применения основана на существовании саморегулируемой публичной корпорации, объединяющих врачей на основе предписываемого членства. Во Франции действует Кодекс этики врача, принятый Врачебным Орденом Франции²². В структуре единой профессиональной ассоциации медицинских работников стран Западной Европы всегда предусматривается создание органа, ответственного за толкование (дачу разъяснений) по сложным этическим вопросам. На сайте организаций, как правило, могут разбираться отдельные случаи с развернутой этической и юридической характеристикой. Аналогичная модель активно обсуждается в профессиональном российском сообществе (в частности, на базе Национальной медицинской палаты, президентом которой является известный врач Леонид Рошаль). Именно в рамках такого подхода должна формироваться биоэтика аддитивных технологий.

Использование аддитивных технологий в производстве медицинских изделий приведет к изменению статьи 38 Закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Свойства конечного медицинского изделия могут зависеть от множества факторов, в числе которых: одноразовость/многократность использования, способность выдерживать определенную нагрузку, изготовление по стандартным размерам или в индивидуальном порядке по параметрам пациента. Все это возлагает на органы государства дополнительные регулятивные полномочия (контроль за технологическим процессом, содержанием цифрового файла, качеством материала и готового продукта, его постобработкой).

²² Le code de déontologie. Режим доступа: <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie> (дата обращения: 10.06.2022).

Также следствием распространения биопринтинга станет децентрализация промышленного процесса. Разные страны открывают новые возможности, публикуя в свободном доступе технологическую документацию для производства некоторых изделий. Например, в США Национальным институтом здравоохранения (ответственным за распределение бюджетных средств на развитие медицины) создан специальный сайт с открытым доступом к формулам, схемам и исходному коду для различных биопродуктов (включая реплики белков, вирусов и бактерий), которые могут быть напечатаны на биопринтере²³. Подобный подход рассчитан на популяризацию аддитивных технологий и их продвижение. В Российской Федерации известной медицинской компанией INVITRO создана лаборатория 3D Bioprinting Solutions, которая активно продвигает биопринтинг, используя тесное сотрудничество с Государственной корпорацией «Роскосмос» и фондом «Сколково»²⁴. По-видимому, опыт лаборатории мог бы быть использован при придании ей особого статуса — координатора соответствующих исследований и разработчика проектов нормативных актов, а также технических требований к самому процессу биопринтинга. Хотелось бы подчеркнуть, что внедрение аддитивных технологий обусловит принятие значительного числа разъяснений, носящих технический характер, которые должны быть выработаны именно участниками такого производства.

Право, биопринтинг и биофармацевтика

Аддитивные технологии получили свое применение в тестировании медицинских препаратов. С помощью трехмерной печати создаются органоподобные структуры небольшого размера (они получили название — органоиды), на которых можно проводить эксперименты для скрининга фармацевтических препаратов. Классическая модель до недавнего времени основывалась на 2-мерном использовании клеточных культур, которые предшествовали экспериментам на животных. Однако в этом случае, как отмечают исследователи, нередко происходил методологический разрыв. 3D-печать позволяет создать необходимый органоид (в том числе с протеканием патологического процесса) и *in vitro* провести нужный эксперимент, позволяющий смоделировать молекулярные и клеточные механизмы, выявить межклеточное взаимодействие, определить биофизические параметры (как например, биодоступность лекарственных средств и особенности их доставки к различным клеточным популяциям). Именно на органоидах может обеспечиваться необходимая имитация патофизиологического состояния (с детальным повторением естественной сложности и клинической значимости).

Рядом недостатков обладает и модуляция мишеней на животных. Человек имеет серьезные межвидовые различия с представителями животного мира (хотя по ряду признаков могут присутствовать совпадения, а с некоторыми животными человек имеет минимальные генетические отличия). Это вызывает иные реакции

²³ NIH 3D Print Exchange. Режим доступа: <https://3dprint.nih.gov/> (дата обращения: 10.06.2022).

²⁴ Благодаря чему впервые в космосе были напечатаны живые ткани. См.: Россия первой в мире напечатала живые ткани в космосе. Режим доступа: <https://www.roscosmos.ru/25849/> (дата обращения: 10.06.2022).

организма при применении лекарственных препаратов (Peng, et al., 2017). Кроме того, использование животных в качестве объектов эксперимента наталкивается на все большие серьезные этические трудности. Обращение к западной юридической доктрине указывает на формирование цельной концепции «нечеловеческих прав» — *non-human rights*. Используется и дополнительный термин *jus animale* — «право животных», который выводит проблематику за рамки защиты объектов животного мира. Кстати, первым исследователем публично заявившим о новой системе права был представитель дореволюционной российской юридической науки — Н.Н. Шульговский. Автор специально указывал, что при таком подходе речь идет о признании возможных «прав» за животными, как за человеческой личностью (Shulgovsky, 1906:60).

Американская компания Organovo разработала модель ткани печени exVive3D, способную «обеспечить более точные предикторы гепатотоксичности на ранних этапах исследований» (Vaidya, 2015). Распространенным методом стало проектирование протекания опухолевых процессов при онкологических заболеваниях (Zietarska, 2007). В этих случаях можно осуществлять тестирование химиотерапевтических препаратов, определять реакцию опухоли на них, благодаря чему персонализировать дозировку. Производство тканей и органов с определенными патологиями для последующего тестирования лекарственных препаратов подвигает всю систему здравоохранения к расширению персонализированного подхода к подбору наиболее эффективной дозы для конкретного пациента (прогностический скрининг лекарств) (Mazzocchi, Votanopoulos & Skardal, 2018:97—104).

Основные направления развития аддитивных технологий в биофармацевтике:

— изготовление моделей органов человека для эксперимента по отклику на лекарственное воздействие — доклинические исследования;

— фенотипический скрининг — определение необходимого сочетания лекарств при определении методики лечения (в отношении неопределенного круга для уточнения клинических рекомендаций);

— токсикогеномика — изучение токсичности лекарственных препаратов при индивидуальном подборе (широко используется при наличии различных заболеваний, при этом может отслеживаться не только влияние на процесс лечения, но и токсичность для других органов в целях минимизации побочных эффектов);

— трехмерные модели кожи для тестирования косметологических средств, что позволит отказаться от экспериментов на животных, которые подвергаются наиболее острой критике со стороны зоозащитников. Если в ситуации с лекарствами еще возможны оправдания — спасение жизни человека, то косметология в большинстве случаев не нацелена на оказание именно медицинской помощи.

При индивидуальном подборе возможен биопринтинг нескольких органов, что позволяет смоделировать весь комплекс оказываемых воздействий в результате лекарственного вмешательства, что создает для технологии выгодные преимущества.

В России современные ГОСТы не учитывают возможности биопринтинга. Например «ГОСТ ISO 10993-3—2018. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Исследования генотоксичности, канцерогенности и токсического действия на репродуктивную функцию» и «ГОСТ ISO 10993-1—2021. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 1. Оценка и исследования в процессе менеджмента риска» упоминают о трансгенных животных (один из методов создания животных, включающих в себе отдельные человеческие участки ДНК), но умалчивают об аддитивных технологиях.

С помощью аддитивных технологий возможно и изготовление лекарственных средств. В настоящее время единственным лекарственным продуктом, напечатанным на 3D-принтере, является Spiritam (леветирацетам — используется для лечения парциальных припадков при эпилепсии)²⁵. Получил свое официальное одобрение в 2015 г. в США, но без указания на способ производства в рамках стандартной процедуры регистрации.

Биопринтинг позволяет улучшить фармацевтическое производство, на месте печатая точную индивидуальную дозировку лекарства, а также изготавливая сложные профили. Предполагается, что это даст дополнительный толчок в развитии персонализированной медицины. Пациент будет покупать не стандартные таблетки массового производства, а приходить в аптеку с готовой подготовленной лечащим врачом формулой, на основе которой можно будет напечатать комплексную таблетку для перорального применения (как наиболее популярную лекарственную форму). В специальной научной литературе подчеркивается, что таблетки для перорального применения в настоящее время готовят с помощью хорошо отработанных процессов, таких как смешивание, измельчение, а также сухое и влажное гранулирование порошкообразных ингредиентов, которые формируются в таблетки посредством прессования или формования. Каждый из этих производственных этапов может вызвать трудности, такие как разложение лекарства и изменение формы, что может привести к проблемам с рецептурой или ошибками партии (Okafor-Muo, Hassanin, Kayyali & ElShaer, 2020). К тому же сложные лекарства требуют различные профили высвобождения (в том числе замедленного) лекарств и параметры терапевтического воздействия. 3D-печать позволяет избежать эти негативные нюансы, создавая таблетки со сложной геометрией, слоями или разноуровневыми оболочками (Li, et al., 2021). Таким образом лечащий врач, собирая анамнез, определяет фармакогенетический профиль пациента, а также различные его характеристики (пол, возраст, вес, иные особенности), принимает решение об оптимальных дозах лекарств и их сочетании. На этой основе формируется необходимая формула, которая представляется фармацевту для индивидуальной печати на 3D-принтере.

Биопринтинг лекарственных средств имеет значимые отличия от уже существующего изготовления некоторых лекарств в современных аптеках. Биопринтинг предполагает децентрализацию промышленного производства, что создает совершенно иные риски. По-видимому, их понимание обуславливает

²⁵ Spiritam. Режим доступа: <https://www.spiritam.com/#/patient> (дата обращения: 10.06.2022).

настороженное отношение к аддитивным технологиям в фармацевтике со стороны регуляторов различных стран. Spiritam является практически единственным лекарством, получившим государственную регистрацию. Борьба с фальсификатом в указанной отрасли занимает большой объем работы публичных органов, где предлагаются различные модели противодействия (от тотальных контрольных проверок до специальной маркировки и введения государственной монополии). Распространение 3D-печати может разрушить все налаженные традиционные механизмы. К тому же сами фармацевтические компании еще не определились с экономической эффективностью лекарств, созданных по новой технологии. Именно поэтому любые нововведения будут порождать серьезные научные дискуссии.

Развитие биопринтинга в фармацевтике приведет к обновлению нормативной базы, а именно изменению Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», а также Федерального закона «О биомедицинских клеточных продуктах». При этом необходимо будет предусмотреть самостоятельный порядок регистрации лекарственных средств, вновь созданных и изготавливаемых с помощью биопринтинга, а также порядок регистрации уже созданных лекарственных средств, но получающих иную производственную платформу. В этой части необходимо обновить регуляторный механизм, возложив дополнительные функции на Минздрав России и Росздравнадзор. Как минимум, необходимо:

- введение разрешительного механизма на процесс биопринтинга органов, используемых в фармацевтике;
- закрепление требований к процессу проведения экспериментов на органах, изготовленных методом биопринтинга;
- утверждение регламента рассмотрения заявок на одобрение лекарственных средств, прошедших испытания на органах, изготовленных методом биопринтинга.

Заключение

Во всем мире высоко оценивается потенциал развития аддитивных технологий, где биомедицина занимает особое место (поскольку в этой сфере они могут непосредственно затрагивать жизнь и здоровье человека). Подавляющее большинство развитых стран принимает стратегические документы, нацеленные на внедрение инноваций в обычную практику. В то же время многие риски, которые появляются в результате новых открытий в биомедицине, усиливаются при их сочетании с угрозами, формируемыми биопринтингом. Выше рассматривался пример об использовании 3D-печати для изготовления оружия. Придание огласки подобным примерам приводило к попыткам тотального запрета на всю технологию. Установление запрета — самый простой путь, но будет ли он верным и соотносимым с долгосрочными планами науки, государства и общества? — вопрос риторический.

В ряде стран предлагается ввести всеобщую регистрацию 3D-принтеров. Российская Федерация проходила нечто подобное, когда в 1994 г. (Постановление Правительства РФ от 11 октября 1994 года № 1158 «О порядке учета,

хранения и использования средств цветного копирования в Российской Федерации») были введены правила регистрации средств цветного копирования. На тот момент это объяснялось борьбой с фальшивомонетничеством. В 2010 г. этот документ утратил силу, но до этого времени он практически игнорировался всеми участниками отношений (от граждан и юридических лиц, приобретавших такую технику, до органов МВД, уполномоченных на регистрацию техники).

Пока 3D-принтер для биопечати не очень дешевое удовольствие, но при этом может приобретаться для извлечения прибыли (использования для личных нужд пока вряд ли можно представить в ближайшей перспективе), когда децентрализация и персонализация производства может поставить под угрозу промышленные объемы. В этом случае высок риск нарушений прав патентообладателей. И здесь нет каких-то однозначных «рецептов» совершенствования законодательства. Сейчас государства заинтересованы в распространении аддитивных технологий, что обеспечивается в том числе и некоторой открытостью промышленных секретов. На следующем этапе, по-видимому, приоритеты сместятся в другую сторону. При этом появится возможность биопечати на основе дешевых биочернил низкого качества, а также откровенного фальсификата. Усиление регуляторных функций может привести к торможению прогресса, именно поэтому во многих странах административная нагрузка на участников такого биорынка пока минимизируется. К тому же от законодателя потребуется решить базовую проблему: распространение общей терминологии 3D-печати на биомедицинскую сферу (что обусловит принятие Федерального закона «Об аддитивных технологиях») или использование категориального аппарата *sui generis* для созданных продуктов. Но даже в условиях принятия второй модели возможна вариативность: принятие точечных изменений в законах в сфере здравоохранения и оборота лекарственных средств или лишь общее указание в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» с принятием отдельного подзаконного акта на каждый отдельный случай. При выборе последнего варианта есть опасность «утонуть» в административном нормотворчестве. Добавим: постоянный прогресс будет множить новые продукты, что не внесет правовой определенности.

Нельзя забывать, что каждый этап развития биопринтинга создает дополнительные биоэтические проблемы, нуждающиеся в осмыслении и общественном обсуждении. В частности, основой биочернил могут выступать как собственные клетки (аутологичные), так и донорские (аллогенные). В некоторых случаях возможно использование только донорского материала в силу отторжения собственных клеток организмом. Но здесь возникают все те же вопросы, связанные с забором клеток и тканей, которые известны и до развития биопринтинга. Судебная практика уже знает немало примеров, когда клеточный материал изымался с различными нарушениями. Любые такие истории, приобретающие публичное освещение, приводят к требованиям формирования эффективного надзора, что, в свою очередь, порождает административные барьеры. Исходя из этого необходимо четко продумать объем надзорных функций и полномочий контролирующих органов, чтобы не разрушить только растущую технологию.

Необходимо также продумать систему исключений в процессе налаживания биопринтинга в медицинских организациях при условии запрета на передачу устройств другим организациям и соблюдения стандартов производства и использования биоприпринтеров для целевой группы пациентов. Подобный подход проходит свою апробацию в странах Западной Европы, где используется отчасти универсальный подход «Hospital Exemption» (фармацевтическое исключение для медицинских организаций, позволяющее им применять препарат передовой терапии без централизованной регистрации, если он используется в организации, где и был произведен под конкретного пациента). Такая модель прошла успешную апробацию на биомедицинских клеточных продуктах, что ускорило процесс их внедрения в клиническую практику. В Японии в 2013 г. был принят специальный закон от 27 ноября 2013 г. № 85 «О безопасности регенеративной медицины»²⁶, распространяющийся «на клеточную терапию, безопасность и эффективность которой не установлены», а именно: (1) технологии, предназначенные для реконструкции, восстановления или формирования структуры или (2) функций человеческого тела предназначенные для лечения или профилактики заболеваний человека с использованием обработанных клеток. Статьей 243 Кодекса Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК²⁷ установлен порядок применения лекарственных средств передовой терапии, который может быть распространен и на биопринтинг.

Наибольшие риски ожидаются как раз не от результатов деятельности в медицинских организациях, а от последствий тотальной децентрализации производства, когда биоприпринтер практически может быть приобретен любым гражданином для домашнего использования. 3D-печать меняет устоявшуюся схему изготовления лекарственных препаратов и медицинских изделий, меняя всю цепочку от начального этапа (производства биочернил) до представления конечному потребителю. Исходя из этого можно указывать, что биопринтинг может вписываться в установленные рамки нормативного регулирования при соблюдении границ его распространения. Угроза исходит лишь от конкретных аспектов 3D-печати, а именно от потенциала децентрализованного производства.

Таким образом биопринтинг наращивает свою актуальность, предлагая решение существенных для современной медицины вопросов. При стремительном распространении данной технологии возникает потребность в ее правовом регулировании. Уже сейчас требуется корректура базовых актов с учетом реальных результатов 3D-печати. Наиболее оптимальным выступает риск-ориентированный подход, обуславливающий вмешательство регулятора только там, где есть значительные угрозы безопасности личности, общества и государства. Это налагает особую ответственность на отечественного регулятора (в лице Минздрава России и Росздравнадзора), обязанного найти золотую середину между административным контролем и свободой научного поиска.

²⁶ Act on the Safety of Regenerative Medicine. Режим доступа: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000150542_00001.html (дата обращения: 10.06.2022).

²⁷ Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения от 7 июля 2020 года № 360-VI ЗРК. Режим доступа: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=34464437 (дата обращения: 10.06.2022).

References / Список литературы

- Ahn, D.-G. (2016) Direct metal additive manufacturing processes and their sustainable applications for green technology: A review. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing-Green Technology*. 3 (4), 381—395. <https://doi.org/10.1007/s40684-016-0048-9>
- Albanna, M., Binder, K.W. & Murphy, S.V., et al. (2019) In situ bioprinting of autologous skin cells accelerates wound healing of extensive excisional full-thickness wounds. *Scientific Reports*. 9, article number 1856. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38366-w>
- Arguchinskaya, N.V., Beketov, E.E., Isaeva, E.V., Sergeeva, N.S. & Shegay, P.V., et al. (2021) Materials for creating tissue-engineered constructs using 3D bioprinting: cartilaginous and soft tissue restoration. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 23 (1), 60—74. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-1-60-74> (in Russian).
Аргучинская Н.В., Бекетов Е.Е., Исаева Е.В., Сергеева Н.С., Шегай П.В. и др. Материалы для создания тканеинженерных конструкций методом 3D-биопечати при восстановлении хрящевой и мягких тканей // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021. Т. 23. № 1. С. 60—74. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-1-60-74>
- Ben-Ner, A. & Siemsen, E. (2017) Decentralization and localization of production: the organizational and economic consequences of additive manufacturing (3D Printing). *California Management Review*. 59 (2), 5—23.
- Calderaro, D.R., Lacerda, D.P. & Veit, D.R. (2020) Selection of additive manufacturing technologies in productive systems: a decision support model. *Gestão & Produção*. 27 (3), 1—45, e5363. <https://doi.org/10.1590/0104-530X5363-20>
- Chen, L., He, Y., Yang, Y., Niu, S. & Ren, H. (2017) The research status and development trend of additive manufacturing technology. *International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. (89), 3651—3660. <https://doi.org/10.1007/s00170-016-9335-4>
- Damiano, G., Palumbo, V.D. & Fazzotta, S., et al. (2021) Current Strategies for Tracheal Replacement: A Review. *Life*. 11 (7):618. <https://doi.org/10.3390/life11070618>
- Derakhshanfara, S., Mbeleck, R., Xu, K., Zhang, X., Zhongb, W. & Xing, M. (2018) 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioactive Materials*. 3 (2), 144—156. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2017.11.008>
- Gonfiotti, A., O Jaus, M., Barale, D., Baiguera, S. & Comin, C., et al (2014) The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *The Lancet*. 383 (9913), 238—244.
- Gautier, S.V. & Khomyakov, S.M. (2021) Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2020. 13th Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 23 (3), 8—34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34> (in Russian).
Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2020 году XIII сообщение регистра Российского трансплантологического общества // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2021. Т. 23. № 3. С. 8—34. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-3-8-34>
- Jaganathan, H., Gage, J., Leonard, F. & Srinivasan, S, et al. (2014) Three-Dimensional In Vitro Co-Culture Model of Breast Tumor using Magnetic Levitation. *Scientific Reports*. (4). Article number 6468. <https://doi.org/10.1038/srep06468>
- Javaid, M. & Haleem, A. (2018) Additive manufacturing applications in medical cases: A literature based review. *Alexandria Journal of Medicine*. 54 (4), 411—422. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.09.003>
- Khesuani, Yu.D. (2020) *Modeling of a functional tissue-engineering structure of the thyroid gland using 3D bioprinting technology*. Diss. ... cand. of medical sciences. Moscow. (in Russian).
Хесуани Ю.Д. Моделирование функциональной тканеинженерной конструкции щитовидной железы с использованием технологии 3D-биопринтинга: дис. ... канд. мед. наук. М.: 2020. 186 с.

- Li, J., Wu, M., Chen, W., Liu, H. & Tan, D., et al. (2021) 3D printing of bioinspired compartmentalized capsular structure for controlled drug release. *Journal of Zhejiang University Science B: Biomedicine & Biotechnology*. 22 (12), 1022—1033. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2100644>
- Lowdell, M.W. & Thomas, A. (2017) The expanding role of the clinical haematologist in the new world of advanced therapy medicinal products. *British Journal of Haematology*. 176 (1), 9—15. <https://doi.org/10.1111/bjh.14384>
- Mazzocchi, A., Votanopoulos, K. & Skardal, A. (2018) Personalizing Cancer Treatments Empirically in the Laboratory: Patient-Specific Tumor Organoids for Optimizing Precision Medicine. *Current Stem Cell Reports*. (4), 97—104. <https://doi.org/10.1007/s40778-018-0122-z>
- Miao, S., Cui, H., Nowicki, M., Xia, L., Zhou, X., Lee, S.-J., Zhu, W., et al. (2018) Stereolithographic 4D Bioprinting of Multiresponsive Architectures for Neural Engineering. *Advanced Biosystems*. 2(9), 1—10. <https://doi.org/10.1002/adbi.201800101>
- Mies, D., Marsden, W. & Warde, S. (2016) Overview of Additive Manufacturing Informatics: «A Digital Thread». *Integrating Materials and Manufacturing Innovation*. (5), 114—142. <https://doi.org/10.1186/s40192-016-0050-7>
- Minshall, T. & Featherston, C.A (2019) Case Study of the development of the UK's Additive Manufacturing National Strategy 2014-2017. *Centre for Technology Management working paper series*. (3). <https://doi.org/10.17863/CAM.35689>
- Molins, L. (2019) Patient follow-up after tissue-engineered airway transplantation. *The Lancet*. 393(10176), 16—22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30485-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30485-4)
- Okafor-Muo, O.L., Hassanin, H., Kayyali, R. & ElShaer, A. (2020) 3D Printing of Solid Oral Dosage Forms: Numerous Challenges With Unique Opportunities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 109 (12), 3535—3550. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.08.029>
- Peng, W., Datta, P., Ayan, B., Ozbolat, V., Sosnoski, D. & Ozbolat, I.T. (2017) 3D bioprinting for drug discovery and development in pharmaceuticals. *Acta Biomaterialia*. 57 (2), 26—46. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.05.025>
- Posulikhina, N.S. (2020) Licensed Biomedical Cellular Products Circulation: Enforcement Issues. *Actual Problems of Russian Law*. (5), 160—167. <https://doi.org/10.17803/1994-1471.2020.114.5.160-167> (in Russian).
Посулихина Н.С. Лицензионный режим обращения биомедицинских клеточных продуктов: проблемы правоприменения // Актуальные проблемы российского права. 2020. № 5. С. 160—167. https://doi.org/10.17803/1994-1471.2020.114.5.160-167
- Santoni, S., Gugliandolo, S.G., Sponchioni, M., Moscatelli, D. & Colosimo, B.M. (2022) 3D bioprinting: current status and trends — a guide to the literature and industrial practice. *Bio-Design and Manufacturing*. (5), 14—42. <https://doi.org/10.1007/s42242-021-00165-0>
- Shulgovsky, N.N. (1906) *The right to live*. Saint Petersburg, Tipo-lit. B.M. Wolf Publ. (in Russian).
Шульговский Н.Н. Право на жизнь. СПб.: Типо-лит. Б.М. Вольфа, 1906. 64 с.
- Tejo-Otero, A., Buj-Corral, I. & Fenollosa-Artés, F. (2020) 3D Printing in Medicine for Preoperative Surgical Planning: A Review. *Annals of Biomedical Engineering*. 48 (2), 536—555. <https://doi.org/10.1007/s10439-019-02411-0>
- Vaidya, M. (2015) Startups tout commercially 3D-printed tissue for drug screening. *Nature Medicine*. 21 (2). <https://doi.org/10.1038/nm0115-2>
- Varkey, M., Visscher, D.O., van Zuijlen, P.P.M., Atala, A. & Yoo, J.J. (2019) Skin bioprinting: the future of burn wound reconstruction? *Burn&Trauma*. (7)4. <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0142-7>
- Ventola, C.L. (2014) Medical Applications for 3D Printing: Current and Projected Uses. *Pharmacy and Therapeutics*. 39 (10), 704—711.
- Villamil, C., Nylander, J., Hallstedt, S. I., Schulte, J. & Watz, M. (2018) Additive manufacturing from a strategic sustainability perspective. *International design conference — Design 2018*. 1381—1392. <https://doi.org/10.21278/idc.2018.0353>

- Volkova, N.S. & Ermakov, A.S. (2016) Induced pluripotent stem cells and modern methods for their production. *XX Anniversary Tsarskoye Selo Readings. Materials of the international scientific conference*. Saint Peterburg, pp. 255—262. (in Russian).
Волкова Н.С., Ермаков А.С. Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и современные методы их получения // XX юбилейные Царскосельские чтения. Материалы международной научной конференции. СПб., 2016. С. 255—262.
- Weng, T., Zhang, W., Xia, Y., Wu, P. & Yang, M., et al. (2021) 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. *Journal of Tissue Engineering*. (12), 1—28. <https://doi.org/10.1177/20417314211028574>
- Yang, D.H., Kang, J.W., Kim, N. & Song, J.K., et al. (2015) Myocardial 3-dimensional printing for septal myectomy guidance in a patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 132(4), 300—301. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015842>
- Zein, N.N., Hanouneh, I.A., Bishop, P.D., Samaan, M. & Egtesad, B., et al. (2013) Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. *Liver Transplant*. 19 (12), 1304—1310. <https://doi.org/10.1002/lt.23729>
- Zietarska, M., Maugard, Ch.M., Filali-Mouhim, A. & Alam-Fahmy, M., et al. (2007) Molecular description of a 3D in vitro model for the study of epithelial ovarian cancer (EOC). *Molecular Carcinogenesis*. (46), 872—885. <https://doi.org/10.1002/mc.20315>

Сведения об авторах:

Романовская Ольга Валентиновна — доктор юридических наук, профессор, заведующая кафедрой государственно-правовых дисциплин, Пензенский государственный университет; Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40

ORCID ID: 0000-0002-4563-1725; ResearcherID: C-7120-2017; SPIN-код: 5496-7700
e-mail: pgu-gpd@yandex.ru

Романовский Георгий Борисович — доктор юридических наук, профессор, заведующий кафедрой уголовного права, Пензенский государственный университет; Российская Федерация, 440026, г. Пенза, ул. Красная, д. 40

ORCID ID: 0000-0003-0546-2557; ResearcherID: S-7012-2016; SPIN-code: 2791-8376
e-mail: vlad93@sura.ru

About the authors:

Olga V. Romanovskaya — Doctor of Legal Sciences, Full Professor, Head of the Department of State and Legal Disciplines, Penza State University; 40 Krasnaya str., Penza, 440026, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0002-4563-1725; ResearcherID: C-7120-2017; SPIN-code: 5496-7700
e-mail: pgu-gpd@yandex.ru

Georgy B. Romanovskiy — Doctor of Legal Sciences, Full Professor, Head of the Department of Criminal Law, Penza State University; 40 Krasnaya str., Penza, 440026, Russian Federation

ORCID ID: 0000-0003-0546-2557; ResearcherID: S-7012-2016; SPIN-code: 2791-8376
e-mail: vlad93@sura.ru