

# МЕДИКО-БІОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ІНКАПСУЛЯЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН В ГІДРОГЕЛЕВІ КОНСТРУКЦІЇ

Шикета Д.М., Бертош Н.В., Мотроненко В.В.  
КПІ ім. Ігоря Сікорського, shyketa-bf01@iit.kpi.ua

## Abstract

*This article promotes stem cell encapsulation in hydrogel scaffolds, addressing drug delivery limits. Hydrogels control drug release, shield stem cells, and enhance biocompatibility. Encapsulated cells promise clinical use in tissue regeneration.*

**Keywords:** *stem cells, encapsulation, hydrogel, regenerative medicine, 3D printing.*

**Вступ.** Шлях від концепції медичного продукту до його появи на ринку є складним, особливо для фармацевтичних та біологічних препаратів. У той час як продукти, схвалені FDA (Управління з продовольства і медикаментів США), зазвичай демонструють вищу або порівнянну ефективність з їхніми попередниками, процес виведення їх на ринок позначений величезними фінансовими перешкодами. Альтернативно, формування структури органів може передбачати використання каркасів, виготовлених із природних компонентів або синтетичних полімерів, таких як полілактид-когліколід, поліетиленгліколь або гідрогелі, що відтворює з максимальною точністю архітектуру тканин органів та їх функції.

Гідрогелі забезпечують контрольоване вивільнення ліків після ін'єкції, мінімізуючи ризики міграції. Термочутливі гідрогелі, наприклад, переходять у рідку форму при температурі тіла, полегшуючи вивільнення ліків. Крім того, вони можуть біологічно розкладатися, що усуває необхідність хірургічного видалення. Полімерні системи з контрольованим вивільненням ще більше підвищують точність доставки ліків.

Існує багато природних або синтетичних полімерів, які використовуються для інкапсуляції клітин. Властивості цих матеріалів, такі як вид полімеру, тип покриття, механічні властивості та проникність, розроблені та модифіковані для імітації позаклітинного матриксу та досягнення ідеальної біосумісності, деградації та фізичних властивостей залежно від сфери їх застосування. На додаток до захисту закритих клітин від імунної системи хазяїна, інкапсуляція клітин пропонує кілька потенційних переваг для розширення клітин, підтримки життєздатності та потенціалу самовідновлення або спрямування диференціювання клітин до необхідної клітинної лінії.

Сучасні варіанти 3D-біодруку клітин передбачають або осадження кількох первинних типів клітин у візерунки, які представляють нативну тканину, або друк стовбурових клітин, які можуть проліферувати та диференціюватися у необхідні типи клітин. Стовбурові клітини широко використовуються, тому що вони можуть підвищити здатність імітації матеріалів через їхні унікальні властивості, такі як їх паракринна активність та статус привілейованого імунітету. Ізольовані клітини можна стабілізувати шляхом перехресного зшивання під час або одразу після процесу біодруку для формування остаточної

структури запланованої конструкції. Різні типи стовбурових клітин демонструють різну схильність до диференціювання в певному каркасі. Розмноження стовбурових клітин *in vitro* є складним. Старіння клітин є неминучим після кількох раундів розширення [1].

Відомі випадки проведення процедури інкапсуляції клітин у гідрогелеві каркаси за допомогою 3D друку:

1) Застосування 3D біодруку на основі гідрогелю навантаженим стовбуровими клітинами для клітинної адгезії, орієнтації, міграції, проліферації та диференціювання стовбурових клітин для відновлення кісткової і хрящової тканини [1].

2) Біодрук подвійних каркасів позаклітинних матриксів (ECM), для інкапсуляції лімбальних стовбурових/клітин-попередників (LSC) в активному та спокійному станах [2];

3) Біорозпадні скаффолди з інкапсульованими клітинами сітківки, диференційованими з плюрипотентних стовбурових клітин [3].

Метою було обґрунтувати перспективи та використання в регенеративній медицині інкапсульованих стовбурових клітин за допомогою 3D друку гідрогелевих скаффолдів.

**Методи і матеріали.** пошук літератури за базами даних: Scopus, Web of Science, PubMed; використання пошукової системи Google Scholar, ResearchGate, Elsevier, Springer (Nature), бібліографічний аналіз.

**Результати і обговорення.** У цьому огляді порівняно різні технології інкапсуляції стовбурових клітин різних типів та їх застосування в регенерації тканин. Перевагами технологій інкапсуляції стовбурових клітин є покращення життєздатності клітин, проліферації, здатності до диференціації та захисту від імунної системи в організмі.

3D-біодрук на основі гідрогелю, насиченого стовбуровими клітинами, відкрив нові можливості для відновлення кісткової та хрящової тканин. Основу цієї системи складають біоматеріали, стовбурові клітини, методи біодруку та їх інтерактивне мікрооточення. У порівнянні зі звичайною 2D-тканинною інженерією, 3D-біодрук оптимізує структуру та умови життя стовбурових клітин. Технологія 3D-біодруку та гідрогелі поєднуються зі стовбуровими клітинами, які могли б краще задовольнити клінічні потреби і значно полегшили регенерацію кісткової та хрящової тканини протягом останнього десятиліття [1].

Каркас ECM було створено за допомогою GelMA (желатин метакрилат) та HAGM (гліцидилметакрилат гіалуринової кислоти) використовуючи систему біодруку на основі DLP (цифрова обробка світла). В результаті, біодрук на основі DLP зберіг життєздатність і стебло інкапсульованих LSC в обох матеріалах. Було виявлено, що LSC демонструють ECM-залежний активний/неактивний статус, оскільки вони активно розповсюджувалися в каркасах на основі GelMA та набули характеристик спокою в каркасах на основі HAGM. Ці результати проілюстрували інноваційний інженерний підхід до моделювання захворювання, скринінгу ліків і розробки регенеративної терапії на основі LSC для лікування

LSCD (дефіциту лімбальних стовбурових клітин) та пов'язаних очних захворювань [2].

Ефективність імплантації біорозкладаючих скаффолдів з інкапсульованими клітинами сітківки, диференційованими з плюрипотентних стовбурових клітин було доведено під час клінічних досліджень. Трансплантовані клітини повинні успішно інтегруватися в сітківку господаря і сформувати адекватні зв'язки з уже існуючою схемою сітківки для належного відновлення зору. Значною перешкодою в лікуванні регенерації сітківки є поліпшення функціональної інтеграції трансплантованих клітин [3].

**Висновки.** За результатом проведеного літературного огляду було визначено, що застосування гідрогелів, які є універсальним біоматеріалом у створенні оболонки з мікросередовищем для різноманітних клітин завдяки своїй високій біосумісності, біоактивності та здатності до розщеплення, є перспективним напрямком лікування проблем зору. Найбільш оптимальною є концепція технології інкапсуляції стовбурових клітин, згідно з якою клітини іммобілізовані всередині біосумісної та напівпроникної матриці, яка забезпечує надходження кисню та поживних речовин і вихід токсичних метаболітів. Однак поточні стратегії все ще мають обмеження. Для їх вирішення, одним з завдань для 3D-біодруку є встановлення відповідної взаємодії між матеріалами та клітинним компонентом, адже він забезпечує простір для інкапсуляції та осадження клітин, проте не має контролю над біологічною та механічною гетерогенністю. Рішенням для усунення цього обмеження може бути створення градієнту концентрації. Іншим завданням не менш важливим є підбір агента та необхідного гідрогелю за його потребами. Крім того, перспективним трендом може стати 4D-біодрук, проте, на цьому шляху основною перешкодою є вартість програмованих біоматеріалів, що реагують на подразники.

### Список використаної літератури:

1. Z. Yang et al. Stem cell-laden hydrogel-based 3D bioprinting for bone and cartilage tissue engineering / *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2022. Vol. 10. URL: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.865770> (date of access: 01.05.2024).
2. Z. Zhong et al. Bioprinting of dual ECM scaffolds encapsulating limbal stem/progenitor cells in active and quiescent statuses / *Biofabrication*. 2021. Vol. 13, no. 4. P. 044101. URL: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac1992> (date of access: 01.05.2024).
3. Lath Y. V., Thool A. R., Jadhav I. Regeneration of the retina using pluripotent stem cells: a comprehensive review. / *Cureus*. 2024. URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.53479> (date of access: 01.05.2024).
4. Blocki et al. Microcapsules engineered to support mesenchymal stem cell (MSC) survival and proliferation enable long-term retention of MSCs in infarcted myocardium / *Biomaterials*. 2015. Vol. 53. P. 12–24. URL: <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.02.075> (date of access: 01.05.2024).
5. Yu et al. Photopolymerizable biomaterials and light-based 3D printing strategies for biomedical applications / *Chemical reviews*. 2020. Vol. 120, no. 19. P. 10695–10743. URL: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00810> (date of access: 01.05.2024).