

3D-БІОДРУК ЕНДОМЕТРІАЛЬНИХ КОНСТРУКЦІЙ ДЛЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ВІДНОВЛЕННЯ МАТКИ

Отрода М.С.

КПІ ім. Ігоря Сікорського, masha.otroda6@gmail.com

Abstract

This paper presents a literature analysis of biofabrication strategies for bilayer endometrial scaffolds, comparing hydrogel-based drug delivery systems and stem cell-loaded scaffolds. We examine biomaterial formulations, cellular compositions, release kinetics, and in vitro/in vivo functional outcomes to determine optimal approaches to uterine tissue regeneration.

Keywords: endometrial regeneration, 3D bioprinting, microspheres, stem cells.

Вступ. Ендометрій – слизова оболонка матки – характеризується високою регенеративною здатністю. Однак у випадках глибокого пошкодження, зокрема базального шару, його відновлення суттєво ускладнене. Це може призводити до синдрому Ашермана, безпліддя, зниження чутливості до гормональної терапії. Інженерія тканин на основі 3D-біодруку дозволяє створювати фізіологічно релевантні моделі, які включають як просторову організацію, так і керований вплив біологічно активних молекул та клітин. Різні біофабрикаційні підходи вже показали свою ефективність у моделюванні і відновленні функціональних тканин ендометрію [1].

Метою роботи є порівняльний аналіз сучасних підходів до 3D-біодруку ендометріальних конструкцій з оглядом ефективності різних матеріалів і клітинних систем.

Матеріали та методи. Літературний огляд ключових підходів: 3D-гідрогель із мікросферами для пролонгованого вивільнення G-CSF; колагеновий каркас із UC-MSC; 3D-друкований гідрогель із hiPSC-MSC; GelMA-конструкція зі стромальними та епітеліальними клітинами

Результати та обговорення. Одним із перспективних підходів до регенерації ендометрію є використання гідрогелевих каркасів із вмонтованими системами контрольованого вивільнення біоактивних молекул. У низці досліджень застосовано методику екструзійного біодруку для створення тривимірних гідрогелевих каркасів, які інкапсулюють мікросфери з пролонгованим вивільненням таких факторів, як гранульоцитарний колонієстимулюючий фактор (G-CSF). Такий підхід забезпечує локальну дію молекули на місці ураження впродовж тривалого часу (понад 2 тижні), що сприяє зменшенню фіброзу, стимулює ангиогенез, активує регенерацію епітелію ендометрію та покращує гормональну чутливість тканини (через активацію експресії рецепторів $ER\alpha$ та PR). У тваринних моделях спостерігалось повне морфологічне відновлення ендометрію, а також суттєве підвищення репродуктивного потенціалу (до 80 %) [2].

Інший підхід передбачає використання пористих каркасів, створених методом сублімаційної сушки, які можуть слугувати підтримкою для мезенхімальних стовбурових клітин (MSC), зокрема отриманих з пуповинної крові. Завдяки відкритій мікроструктурі такі каркаси забезпечують добру

адгезію та виживання клітин, що зберігають здатність до активної секреції факторів росту, таких як VEGF-A, TGF- β 1 та PDGF-BB. Ці сигнальні молекули знижують рівень апоптозу ендометріальних клітин, стимулюють проліферацію та ангіогенез, що сприяє морфологічному та функціональному відновленню ендометрію. У досліджах *in vivo* через 60 днів після трансплантації зафіксовано реконструкцію залоз, відновлення нормальної товщини ендометрію та зростання частоти вагітностей до 75 % [3].

Перспективним є також використання індукованих плюрипотентних стовбурових клітин (iPSC), диференційованих у мезенхімальні клітини, які імплантуються в гідрогелеві каркаси. Такі клітини мають унікальну властивість до утворення сфероїдів та активну секрецію молекул, які впливають на клітинну взаємодію та тканинну рецептивність (наприклад, LIF, integrin $\alpha\beta$ 3). Хоча прямий внесок клітин у диференціацію тканин є обмеженим, завдяки імуномодуючим та ангіогенним властивостям вони істотно сприяють ремоделюванню ураженої зони. Водночас виклики, пов'язані з обмеженою життєздатністю клітин *in vivo* на пізніх етапах (зниження з 20 % через 15 днів до мінімуму за місяць), потребують додаткової оптимізації каркасів і умов трансплантації [4].

Окрему увагу заслуговують моделі, що поєднують стромальні та епітеліальні клітини ендометрію у багатошарових конструкціях на основі гідрогелів, таких як GelMA. Такі системи створюють сприятливі умови для збереження клітинного фенотипу, підтримки міжклітинної взаємодії та структурної організації тканини, зокрема формування поляризованого епітеліального шару. Під дією гормональної стимуляції в таких моделях відзначається експресія ключових маркерів рецептивності (наприклад, LIF, HOXA10), що свідчить про функціональну активність системи. Подібні біоінженерні конструкції демонструють потенціал як моделі для тестування лікарських засобів, так і як терапевтична опція для клітинної трансплантації в умовах пошкодженого ендометрію [5].

Таблиця 1. Порівняльна таблиця біоінженерних стратегій регенерації ендометрію.

Підхід	Матеріал/каркас	Клітини	<i>In vitro</i> ефекти	<i>In vivo</i> результати
G-CSF SR-мікросфери	Гідрогель + SR-мікросфери	—	Пролонговане вивільнення, антифіброз	Відновлення морфології, ↑вагітність (80%)
CS/UC-MSC	Колагеновий пористий скелет	UC-MSC	↑VEGF-A, TGF- β 1, PDGF-BB, ↓апоптоз	↑товщина, ангіогенез, ↑вагітність (75%)
hiPSC-MSC/гідрогель	3D-друкований гідрогель	hiPSC-MSC	Формування сфероїдів, парокринна дія	Помірне відновлення, обмежена диференціація
GelMA-ендометрій	GelMA	Строма + епітелій	Збереження фенотипу, рецептивність	Модель <i>in vitro</i> , потенціал для тестування терапій

На основі порівняння (табл. 1) виявлено, що комбінація біоматеріалу з контрольованим релізом активних агентів (G-CSF) забезпечує найшвидше морфологічне та функціональне відновлення. Водночас UC-MSCs демонструють сильний паракринний ефект, що особливо корисно на ранніх етапах ремоделювання.

Найбільш перспективним є поєднання таких підходів із багат шаровою структурою та гормонально-рецепторною чутливістю, які пропонують високий рівень фізіологічної релевантності.

Висновки. З аналізу сучасних підходів до біоінженерії ендометрію видно, що інтеграція клітинних технологій із функціональними матрицями відкриває нові перспективи для відновлення репродуктивної функції при тяжких ушкодженнях ендометрію.

Зокрема, найбільш дієвими виявляються стратегії, що поєднують багатофункціональні гідрогелі з біоактивними речовинами (G-CSF, VEGF, LIF тощо) і регенеративними клітинами (MSC, iPSC-derivatives, первинні клітини ендометрію). Порівняння різних моделей свідчить, що екструзійні конструкції з контрольованим вивільненням чинників росту є ефективними у коротко- та середньостроковій перспективі завдяки локалізованій стимуляції тканинної регенерації.

Натомість стовбурові клітини, забезпечують імуномодуляцію та ангіогенез, але потребують оптимізації умов трансплантації для продовження їхньої життєздатності.

Моделі, що включають обидва типи клітин ендометрію, демонструють високий потенціал відтворення як морфологічної, так і функціональної структури ендометрію, наближуючись до фізіологічної тканини. Особливо перспективними є багат шарові конструкції з гормональною відповіддю, які можуть бути використані не лише в терапії, а й у створенні платформи для тестування медикаментів.

Список використаної літератури:

1. Current advances in understanding endometrial epithelial cell biology and therapeutic applications for intrauterine adhesion / J. Wang et al. *Stem cell research & therapy*. 2024. Vol. 15, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13287-024-03989-6>.
2. 3D-printed hydrogel scaffold-loaded granulocyte colony-stimulating factor sustained-release microspheres and their effect on endometrial regeneration / J. Wen et al. *Biomaterials science*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1039/d2bm00109h>.
3. A collagen scaffold loaded with human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells facilitates endometrial regeneration and restores fertility / L. Xin et al. *Acta biomaterialia*. 2019. Vol. 92. P. 160–171. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.012>.
4. 3D Bioprinting a human iPSC-derived MSC-loaded scaffold for repair of the uterine endometrium / W. Ji et al. *Acta biomaterialia*. 2020. Vol. 116. P. 268–284. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.012>.
5. 3D bio-printed endometrial construct restores the full-thickness morphology and fertility of injured uterine endometrium / N. Nie et al. *Acta biomaterialia*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.12.016>.