

УДК 616.5-089-74

БІОІНЖЕНЕРНИЙ ПОТЕНЦІАЛ 3D-БІОДРУКУ ДЛЯ СТВОРЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ ПЕЧІНКИ

Маслянчук С. М.

maslyanchuk.sofiya@lil.kpi.ua

Луценко Т.М.

lutsenko.tetiana@lil.kpi.ua

Національний технічний
університет України «Київський
політехнічний інститут імені Ігоря
Сікорського», м. Київ, Україна

Анотація - Захворювання печінки, такі як рак, цироз і недостатність, є серйозними проблемами медицини через високу смертність та обмежені можливості лікування, спричинені пізньою діагностикою, дефіцитом донорських органів і ризиками післяопераційних ускладнень. Традиційні моделі для дослідження не можуть точно відтворити складну васкуляризовану структуру людської печінки, що ускладнює вивчення захворювань печінки і проведення процедури тестування лікарських засобів. У цьому контексті 3D-біодрук виступає як перспективна технологія для створення функціональних печінкових тканин, що відкриває нові можливості для регенеративної медицини. У статті було проведено аналітичний огляд методів і матеріалів 3D-біодруку для створення моделей печінкової тканини. На основі проведеного огляду було розглянуто основні підходи до біодруку, включаючи струменевий, екструзійний, лазерний методи, чанну фотополімеризацію, технології FRESH та сакрифікаційного біодруку. Різні підходи дають змогу досягти максимального результату процесу друку відповідно до поставлених завдань і типу матеріалів, що дозволяє створити як прості конструкції, так і складні багатокомпонентні. Висвітлено роль гідрогелів і клітинних компонентів у формуванні біочорнил, їхній вплив на життєздатність клітин і створення функціональних тканин. Особливу увагу приділено можливостям використання 3D-друкованих моделей печінки у регенеративній медицині, моделюванні захворювань і тестуванні лікарських засобів. Застосування 3D-біодрукованих моделей відкриває нові можливості у фундаментальних дослідженнях, створенні та випробуванні лікарських засобів та засобів для регенеративної медицини, пропонуючи інноваційні рішення для персоналізованої терапії та лікування захворювань.

Ключові слова: 3D-біодрук, печінка, захворювання печінки, біочорнила, гідрогелі, клітинні компоненти, регенеративна біоінженерія.

I. ВСТУП

Печінка є життєвоважливим органом, який виконує низку ключових функцій, включаючи детоксикацію, синтез білків і регуляцію обміну речовин. Проблеми, пов'язані з її захворюваннями, як-от рак печінки, цироз чи печінкова недостатність, стають дедалі серйознішими в усьому світі. Рак печінки входить до числа найпоширеніших онкологічних захворювань, займаючи шосте місце за частотою діагностування і четверте серед причин смертності від раку [1]. Прогрес у

лікуванні залишається обмеженим через пізню діагностику, брак донорських органів і післяопераційні ускладнення, зокрема імунне відторгнення.

Традиційні моделі для дослідження печінки, як-от двовимірні культури клітин і експерименти на тваринах, мають численні обмеження. Вони не здатні повністю відтворити складне мікросередовище людської печінки або адекватно моделювати реакцію організму на ліки та патологічні зміни. Етичні аспекти також значно

обмежують використання експериментів на тваринах.

Перші спроби застосування 3D-друку, описані ще в 1986 році як «стереолітографія», поступилися місцем більш досконалій технології адитивного виробництва – 3D-біодруку, вперше запропонованій В. Мироновим у 2003 році [2]. Сьогодні ця технологія дозволяє створювати складні тканини та органи, включаючи печінку, з точним розташуванням клітин і відтворенням їхнього мікросередовища.

Використання 3D-біодруку для виготовлення печінкової тканини відкриває нові горизонти у регенеративній медицині та моделюванні захворювань. Ця технологія не лише дозволяє створювати функціональні моделі для досліджень, але й сприяє розробці індивідуалізованих підходів у лікуванні пацієнтів [3]. Однак, попри великий потенціал даного напрямку, 3D-біодрук стикається з низкою технічних і біологічних викликів, вирішення яких стане ключем до його успішного впровадження в клінічну практику.

II. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналітичний огляд методів, матеріалів і клітинних компонентів 3D-біодруку для створення функціональних моделей печінки та їх застосування в регенеративній медицині й фармакології.

III ТЕХНІЧНІ АСПЕКТИ МЕТОДІВ 3D-БІОДРУКУ

Різноманітність підходів дозволяє адаптувати процес друку залежно від завдань і типу матеріалів, створюючи як прості структури, так і складні багатокомпонентні моделі. Прийнято вирізняти такі методи як струменевий 3D-біодрук, 3D-біодрук на основі екструзії, лазерний біодрук (LAB), чанну фотополімеризацію, оборотне вбудовування суспензійних гідрогелів вільної форми (FRESH) і сакрифікаційний друк.

Струменевий 3D-біодрук використовує технологію створення крапель, які формуються за запитом або безперервним потоком, з об'ємом до піколітра. Струменевий друк забезпечує високу точність і дозволяє працювати безконтактно, що робить його ідеальним для осадження клітин, виготовлення каркасів і розробки нових ліків. Уперше концепцію «клітинного струменевого біодруку» представив Томас Боланд у 2003 році. Він успішно застосував живі клітини як «біочорнило», що стало важливим проривом у цій галузі [4]. Подальші дослідження показали, що струменевий друк може ефективно використовуватися для створення складних біооб'єктів, зокрема при вивченні печінкових функцій гепатоцитів шляхом взаємодії галактозильованого альгінатного гелю з рецептором азіалоглікопротеїну [5] та моніторингу параметрів мікрофлюїдних систем [6].

3D-біодрук на основі екструзії є найбільш універсальною і поширеною технологією за рахунок своєї простоти та економічності. Біочорнила екструдуються у вигляді волокон, що дозволяє створювати пошарові конструкції високої складності. Наприклад, за допомогою екструзії були розроблені моделі печінки, які застосовуються для досліджень фіброзу та тестування ліків [7]. Завдяки можливості створення біоміметичних тканин, цей метод є важливим у дослідженнях регенерації органів і розробці моделей тканин *in vitro*.

Метод лазерного біодруку (LAB) ґрунтується на використанні лазера для перенесення біочорнила без прямого контакту, що зменшує механічне навантаження на клітини та забезпечує їх високу життєздатність, понад 95% [8]. LAB дозволяє працювати з високов'язкими матеріалами та створювати структури з високою точністю. Ця технологія була успішно застосована для друку матеріалів, які сприяють відновленню кісткової тканини [9], а також створення ін'єкційних

електропрядених нановолокон для кісткових і хрящових імплантатів [10].

Чанна фотополімеризація, як одна з найбільш зрілих технологій, використовує рідкі фоточутливі матеріали для створення тривимірних структур з високою швидкістю і точністю. Чанна фотополімеризація дозволяє створювати поверхні з високою якістю і складністю, хоча її застосування обмежується типом матеріалів [11]. З-поміж досягнень використання даного методу важливо виокремити друк еквівалентів строми рогівки людини за допомогою поєднання стереолітографії з чанною фотополімеризацією [12].

Технологія FRESH дозволяє друкувати у підтримувальному гелі, що мінімізує спотворення структур і забезпечує високу точність. Завдяки FRESH створюються порожнисті структури, подібні до кровоносних судин, та інші складні тканини. Дослідники успішно створили анатомічні моделі тканин, що нагадують натуральні структури у повному розмірі людини, використовуючи цю технологію [13].

Підхід сакрифікаційного біодруку застосовує розчинні матеріали для створення каркасів, які згодом видаляються, залишаючи складні порожнисті або судинні структури. Сакрифікаційний друк є незамінним для створення тканин із судинними системами, хоча він потребує більше часу та ресурсів [14]. Використання цього методу дозволило створити масштабовані моделі тканин із бактеріальних целюлозних матриць [15].

IV. МАТЕРІАЛИ ТА КЛІТИННІ КОМПОНЕНТИ ДЛЯ МОДЕЛЮВАННЯ ТКАНИН ПЕЧІНКИ

Біочорнила можуть складатися з природних, синтетичних або гібридних матеріалів, до яких додаються клітини для створення тканинних моделей. Формування стабільної структури досягається завдяки процесам зшивання, що виконуються під час або після біодруку [16].

Гідрогелі є ключовими компонентами біочорнил, оскільки вони здатні імітувати механічні, фізичні та хімічні характеристики позаклітинного матриксу. Їх здатність до зшивання, біосумісність і відповідні механічні властивості сприяють підтриманню клітинної адгезії, проліферації та диференціації [17]. Наприклад, синтетичні полімери, такі як фотополімеризовані гідрогелі, забезпечують контроль над механічними характеристиками, тоді як природні матеріали, такі як альгінат, колаген і желатин, додають біоактивності та сприяють клітинній життєздатності [18].

Серед природних матеріалів альгінат, отриманий з морських водоростей, виділяється своєю біосумісністю та низькою вартістю, тоді як колаген, будучи природним компонентом позаклітинного матриксу, забезпечує оптимальні умови для росту гепатоцитів, попри обмеження щодо механічної міцності. Децелюляризований позаклітинний матрикс колагену, з іншого боку, імітує нативну 3D-структуру тканин, створюючи природне середовище для клітин, яке не викликає імунної відповіді [19].

Розробка інноваційних біочорнил включає комбінування природних і синтетичних компонентів для покращення функціональних властивостей. Наприклад, Т. Гіллер використовував біочорнило на основі желатину, альгінату та людського позаклітинного матриксу для друку клітин печінки НераRG [20], тоді як М. Кім створив абсолютно нове біочорнило з децелюляризованого матриксу в комбінації з желатиною сумішшю, що мало покращену механічну стабільність та здатність до 3D-друку [21].

Клітини є основним функціональним елементом у створенні моделей тканин печінки. Вони поділяються на паренхіматозні (гепатоцити) та непаренхіматозні (зірчасті клітини, ендотеліальні клітини, клітини Купфера). Гепатоцити відповідають за основні функції

печінки, такі як метаболізм глюкози та синтез жовчі, і є найбільш поширеним вибором для біодруку [22]. Однак, через труднощі з культурою первинних гепатоцитів, використовуються альтернативні джерела клітин, такі як клітинна лінія НераRG або диференційовані клітини зі стовбурових клітин [23].

Для імітації мікрооточення печінки часто використовують співкультуру зірчастих клітин, що сприяє підтримці функціонального фенотипу гепатоцитів. Зокрема, розробка сфероїдів з людських гепатоцитів і зірчастих клітин дозволяє створювати високофункціональні тканини [24].

Клітини Купфера, будучи резидентними макрофагами печінки, виконують ключову роль у підтриманні гомеостазу печінкової тканини та забезпеченні імунного захисту. Дослідження, проведене Л. Норона, підкреслює значущість включення клітин Купфера в біодруковані печінкові моделі. У цьому дослідженні клітини Купфера використовували для оцінки їхньої ролі у формуванні фіброгенної відповіді на токсичні агенти. Виявлено, що присутність цих клітин у моделі значно впливає на рівень прозапальної реакції, що робить їх незамінними для досліджень механізмів печінкових захворювань, таких як стеатоз, гепатит і цироз [25].

V. ЗАСТОСУВАННЯ 3D-БІОДРУКУ У СТВОРЕННІ МОДЕЛЕЙ ПЕЧІНКИ

Розвиток 3D-біодруку відкрив нові горизонти у створенні васкуляризованих конструкцій печінки, які не лише відтворюють складну архітектуру органа, але й демонструють високу функціональність.

Одним із перших успіхів стала розробка біоміметичних 3D-друкованих тканин, що здатні до регенерації після значних пошкоджень. Наприклад, Дж. Ченг за допомогою швидкого 3D-прототипування створив багат шарову структуру з

гепатоцитів і желатину, яка зберігала життєздатність і функціональність понад два місяці [26]. Інший підхід, розроблений компанією Organovo, дозволив створити 3D-друковані тканини печінки людини, що залишалися функціональними до 28 днів. Ці моделі містили багатоклітинну структуру з гепатоцитів, зірчастих клітин і ендотеліальних клітин, демонструючи критичні функції печінки, включаючи вироблення альбуміну та біосинтез холестерину [26].

Ще один значний прорив стався у 2013 році, коли Н. Зейн та його команда створили першу 3D-друковану людську печінку з інтегрованою васкулярною мережею, яка успішно використовувалася для шести пацієнтів. Васкуляризація була досягнута за допомогою індивідуальних даних комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії. Це відкриття підтвердило можливість трансплантації 3D-друкованої печінки, що імітує функції рідного органу, для лікування ушкоджень та зменшення інтраопераційних ризиків [27].

Дослідження Д. Нгуена підкреслили можливість створення міні-моделей печінки з використанням гепатоцитів та інших клітин, які імітують реакції організму на ліки *in vivo*. Було виявлено, що головними викликами у цій галузі залишаються довготривале культивування клітин і підтримання їх функціональності *ex vivo* [28]. Подібні експерименти були доповнені технікою лазерного друку клітин на біоматеріалах, що дозволяє створювати персоналізовані імплантати для регенеративної медицини [29].

Дослідження Ю. Кіма продемонструвало здатність мишачих гепатоцитів зберігати функціональність протягом 14 днів у біодрукованих структурах, а Дж. Лі довів ефективність використання полімерних матеріалів для створення 3D-конструкцій, що сприяють клітинній взаємодії та регенерації тканин [30, 31]. Зрештою, платформа 3D-біодруку, розроблена А.

Скардалом, відкрила перспективи для дослідження токсичності, моделювання захворювань і персоналізованої медицини [32].

VI. ВИСНОВКИ

Розглянуто методи та підходи до 3D-біодруку тканин печінки, включаючи ключові технології та типи біочорнил. Сучасні досягнення у створенні тканин, що імітують структуру та функції печінки, підтверджують перспективність застосування 3D-біодруку для моделювання органів і тканин. Використання 3D-біодруктованих моделей відкриває нові горизонти у фундаментальних дослідженнях, розробці лікарських засобів та регенеративній медицині, забезпечуючи інноваційний підхід до персоналізованої терапії та лікування патологій печінки.

ORCID ID та внесок авторів.

0009-0001-2882-5720 (A, B, C, D) Sofia Maslianchuk

0000-0002-6023-0428 (A, E, F) Tetiana Lutsenko

A - Концепція роботи та дизайн;

B - Аналіз даних;

C - Відповідальність за статистичний аналіз;

D - Написання статті;

E - Критичний огляд;

F - Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

- Gao, S.; Gang, J.; Yu, M.; Xin, G.; Tan, H. Computational analysis for identification of early diagnostic biomarkers and prognostic biomarkers of liver cancer based on GEO and TCGA databases and studies on pathways and biological functions affecting the survival time of liver cancer. *BMC Cancer* 2021, 21, 791. URL: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-021-08520-1>
- Mironov, V.; Boland, T.; Trusk, T.; Forgacs, G. Organ printing: Computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends Biotechnol.* 2003, 21, 157–161. URL: [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(03\)00033-7](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(03)00033-7)
- Deng, J.; Wei, W.; Chen, Z.; Lin, B.; Zhao, W.; Luo, Y.; Zhang, X. Engineered Liver-on-a-Chip Platform to Mimic

Liver Functions and Its Biomedical Applications: A Review. *Micromachines* 2019, 10, 676. URL: <https://www.mdpi.com/2072-666X/10/10/676>

4. Xu, T.; Jin, J.; Gregory, C.; Hickman, J.J.; Boland, T. Inkjet printing of viable mammalian cells. *Biomaterials* 2005, 26, 93–99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15193884/>

5. Arai, K.; Yoshida, T.; Okabe, M.; Goto, M.; Mir, T.A.; Soko, C.; Tsukamoto, Y.; Akaike, T.; Nikaido, T.; Zhou, K.; et al. Fabrication of 3D-culture platform with sandwich architecture for preserving liver-specific functions of hepatocytes using 3D bioprinter. *J. Biomed. Mater. Res. A* 2017, 105, 1583–1592. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jbm.a.35905>

6. Moya, A.; Ortega-Ribera, M.; Guimerà, X.; Sowade, E.; Zea, M.; Illa, X.; Ramon, E.; Villa, R.; Gracia-Sancho, J.; Gabriel, G. Online oxygen monitoring using integrated inkjet-printed sensors in a liver-on-a-chip system. *Lab Chip* 2018, 18, 2023–2035. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/1c/c8lc00456k>

7. Cuvellier, M.; Ezan, F.; Oliveira, H.; Rose, S.; Fricain, J.C.; Langouët, S.; Legagneux, V.; Baffet, G. 3D Culture of HepaRG cells in GelMa and its application to bioprinting of a multicellular hepatic model. *Biomaterials* 2021, 269, 120611. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33385685/>

8. Kryou, C.; Leva, V.; Chatzipetrou, M.; Zergioti, I. Bioprinting for Liver Transplantation. *Bioengineering* 2019, 6, 95. URL: <https://www.mdpi.com/2306-5354/6/4/95>

9. Touya, N.; Devun, M.; Handschin, C.; Casenave, S.; Ahmed Omar, N.; Gaubert, A.; Dusserre, N.; De Oliveira, H.; Kérouredan, O.; Devillard, R. In vitro and in vivo characterization of a novel tricalcium silicate-based ink for bone regeneration using laser-assisted bioprinting. *Biofabrication* 2022, 14, 1758–5090. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203068/>

10. Nakielski, P.; Rinoldi, C.; Pruchniewski, M.; Pawłowska, S.; Gazińska, M.; Strojny, B.; Rybak, D.; Jezierska-Woźniak, K.; Urbanek, O.; Denis, P.; et al. Laser-Assisted Fabrication of Injectable Nanofibrous Cell Carriers. *Small* 2022, 18, e2104971. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/sml.202104971>

11. Shaukat, U.; Rossegger, E.; Schlögl, S. A Review of Multi-Material 3D Printing of Functional Materials via Vat Photopolymerization. *Polymers* 2022, 14, 2449. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35746024/>

12. Mahdavi, S.S.; Abdekhodaie, M.J.; Kumar, H.; Mashayekhan, S.; Baradaran-Rafii, A.; Kim, K. Stereolithography 3D Bioprinting Method for Fabrication of Human Corneal Stroma Equivalent. *Ann. Biomed. Eng.* 2020, 48, 1955–1970. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32504140/>

13. Mirdamadi, E.; Tashman, J.W.; Shiwardski, D.J.; Palchesko, R.N.; Feinberg, A.W. FRESH 3D Bioprinting a Full-Size Model of the Human Heart. *ACS Biomater. Sci. Eng.* 2020, 6, 6453–6459. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsbiomaterials.0c01133>

14. Ren, B.; Song, K.; Sanikommu, A.R.; Chai, Y.; Longmire, M.A.; Chai, W. Study of sacrificial ink-assisted embedded printing for 3D perfusable channel creation for biomedical applications. *Appl. Phys. Rev.* 2020, 9, 011408. URL: <https://doi.org/10.1063/5.0068329>

15. Cheng, F.; Cao, X.; Li, H.; Liu, T.; Xie, X.; Huang, D. Generation of Cost-Effective Paper-Based Tissue Models through Matrix-Assisted Sacrificial 3D Printing. *Nano Lett.*

- 2019, 19, 3603–3611. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.nanolett.9b00583>
16. Gungor-Ozkerim PS, Inci I, Zhang YS, Khademhosseini A, Dokmeci MR. Biopinks for 3D bioprinting: an overview. *Biomater Sci*. 2018 May 1;6(5):915-946. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492503/>
17. Jose, G.; Shalumon, K.T.; Chen, J.P. Natural Polymers Based Hydrogels for Cell Culture Applications. *Curr. Med. Chem.* 2020, 27, 2734–2776. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480996/>
18. Cao, D.; Xie, Y.; Song, J. DNA Hydrogels in the Perspective of Mechanical Properties. *Macromol. Rapid Commun.* 2022, 43, e2200281. URL: <https://doi.org/10.1002/marc.202200281>
19. Guagliano, G.; Volpini, C.; Briatico-Vangosa, F.; Cornaglia, A.I.; Visai, L.; Petrini, P. Toward 3D-Bioprinted Models of the Liver to Boost Drug Development. *Macromol. Biosci.* 2022, 22, e2200264. URL: <https://doi.org/10.1002/mabi.202200264>
20. Hiller, T.; Berg, J.; Elomaa, L.; Röhrs, V.; Ullah, I.; Schaar, K.; Dietrich, A.C.; Al-Zeer, M.A.; Kurtz, A.; Hocke, A.C.; et al. Generation of a 3D Liver Model Comprising Human Extracellular Matrix in an Alginate/Gelatin-Based Bioink by Extrusion Bioprinting for Infection and Transduction Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 3129. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms19103129>
21. Kim, M.K.; Jeong, W.; Lee, S.M.; Kim, J.B.; Jin, S.; Kang, H.W. Decellularized extracellular matrix-based bio-ink with enhanced 3D printability and mechanical properties. *Biofabrication* 2020, 12, 025003. URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1758-5090/ab5d80>
22. Kim, Y.; Kang, K.; Yoon, S.; Kim, J.S.; Park, S.A.; Kim, W.D.; Lee, S.B.; Ryu, K.Y.; Jeong, J.; Choi, D. Prolongation of liver-specific function for primary hepatocytes maintenance in 3D printed architectures. *Organogenesis* 2018, 14, 1–12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29359998/>
23. Lee, J.S.; Yoon, H.; Yoon, D.; Kim, G.H.; Yang, H.T.; Chun, W. Development of hepatic blocks using human adipose tissue-derived stem cells through three-dimensional cell printing techniques. *J. Mater. Chem. B* 2017, 5, 1098–1107. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32263887/>
24. Ide, I.; Nagao, E.; Kajiyama, S.; Mizoguchi, N. A novel evaluation method for determining drug-induced hepatotoxicity using 3D bio-printed human liver tissue. *Toxicol. Mech. Methods* 2020, 30, 189–196. URL: <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1686795>
25. Norona, L.M.; Nguyen, D.G.; Gerber, D.A.; Presnell, S.C.; Mosedale, M.; Watkins, P.B. Bioprinted liver provides early insight into the role of Kupffer cells in TGF- β 1 and methotrexate-induced fibrogenesis. *PLoS ONE* 2019, 14, e0208958. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30601836/>
26. Wang X., Yan Y., Pan Y., Xiong Z., Liu H., Cheng J., Liu F., Lin F., Wu R., Zhang R., et al. Generation of three-dimensional hepatocyte/gelatin structures with rapid prototyping system. *Tissue Eng.* 2006;12:83–90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16499445/>
27. Zein N.N., Hanouneh I.A., Bishop P.D., Samaan M., Eghtesad B., Quintini C., Miller C., Yerian L., Klatte R. Three-dimensional print of a liver for preoperative planning in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1304–1310. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23959637/>
28. Nguyen D.G., Funk J., Robbins J.B., Crogan-Grundy C., Presnell S.C., Singer T., Roth A.B. Bioprinted 3D primary liver tissues allow assessment of organ-level response to clinical drug induced toxicity in vitro. *PLoS ONE*. 2016;11:0158674. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387377/>
29. Leva V., Chatzipetrou M., Alexopoulos L., Tzeranis D.S., Zergioti I. Direct Laser Printing of Liver Cells on Porous Collagen Scaffolds. *JLMN J. Laser Micro Nanoeng.* 2018; 13: 234–237. URL: <http://www.jlps.gr.jp/jlmn/assets/0ed7b1a7871b3dacdf707350e77bd7ec.pdf>
30. Kim Y., Kang K., Jeong J., Paik S.S., Kim J.S., Park S.A., Kim W.D., Park J., Choi D. Three-dimensional (3D) printing of mouse primary hepatocytes to generate 3D hepatic structure. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2017;92:67–72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5309179/>
31. Lee J.W., Choi Y.J., Yong W.J., Pati F., Shim J.H., Kang K.S., Kang I.H., Park J., Cho D.W. Development of a 3D cell printed construct considering angiogenesis for liver tissue engineering. *Biofabrication*. 2016;8:015007. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26756962/>
32. Skardal A., Devarasetty M., Kang H.W., Mead I., Bishop C., Shupe T., Lee S.J., Jackson J., Yoo J., Soker S. A hydrogel bioink toolkit for mimicking native tissue biochemical and mechanical properties in bioprinted tissue constructs. *Acta Biomater.* 2015;25:24–34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26210285/>

UDC 616.5-089-74

BIOENGINEERING POTENTIAL OF 3D-BIOPRINTING FOR CREATING FUNCTIONAL LIVER MODELS

Sofia Maslianchuk

maslyanchuk.sofiya@lil.kpi.ua

Tetiana Lutsenko

lutsenko.tetiana@lil.kpi.ua

¹National Technical University of Ukraine
«Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute»,
Kyiv, Ukraine

Abstract - Liver diseases such as cancer, cirrhosis, and failure pose serious challenges to medicine due to high mortality rates and limited treatment options, which are often the result of late diagnosis, a shortage of donor organs, and risks of postoperative complications. Traditional research methods fail to accurately replicate the complex vascularized structure of the human liver, making it difficult to study liver diseases and conduct drug testing procedures. In this context, 3D bioprinting emerges as a promising technology for creating functional liver tissues, opening new opportunities for regenerative medicine.

This article provides an analytical review of the methods and materials used in 3D bioprinting to develop liver tissue models. Based on the review, the main bioprinting approaches are examined, including inkjet, extrusion, laser-assisted methods, vat photopolymerization, FRESH technology, and sacrificial bioprinting. These diverse approaches enable optimal printing outcomes depending on the specific tasks and types of materials, allowing for the creation of both simple constructs and complex, multi-component structures. The role of hydrogels and cellular components in forming bioinks is highlighted, along with their impact on cell viability and the formation of functional tissues.

Special attention is given to the potential applications of 3D-printed liver models in regenerative medicine, disease modeling, and drug testing. The use of 3D bioprinted models unlocks new possibilities in fundamental research, the development and testing of pharmaceuticals, and regenerative medicine, offering innovative solutions for personalized therapy and disease treatment.

Keywords: 3D bioprinting, liver, liver diseases, bioink, hydrogels, cellular components, regenerative bioengineering.