

УДК 615.461:611.662:577.21

3D-БІОДРУК МОДЕЛЕЙ ЕНДОМЕТРІЮ: СУЧАСНІ ПІДХОДИ, БІОМАТЕРІАЛИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТКАНИН МАТКИ

Отрода Марія Сергіївна

m.otroda.zm41mp.fbmi25@lil.kpi.ua

Білошицька Оксана Костянтинівна

biloshytska.oksana@lil.kpi.ua

Луценко Тетяна Миколаївна

lutsenko.tetiana@lil.kpi.ua

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

Анотація – Формування моделей ендометрію за допомогою технологій тривимірного (3D) біодруку є одним із найперспективніших напрямів сучасної регенеративної медицини, орієнтованим на відновлення морфологічної структури та біологічних функцій матки при ушкодженнях різного генезу. До таких ушкоджень належать синдром Ашермана, рубцеві зміни після хірургічних втручань, наслідки пологових травм, хронічні запальні процеси та неефективна регенерація ендометрію після кюретажів. У статті проаналізовано актуальні стратегії створення біодрукованих двошарових конструкцій, вибір біоматеріалів, типів клітин, параметрів друку. Особливу увагу приділено гідрогелям як основі біочорнил: описано їхню структурну стабільність, в'язкоеластичні характеристики, біосумісність, контроль деградації та можливості модифікації для підвищення клітинної адгезії. Проаналізовано роль епітеліальних, стромальних і мезенхімальних стовбурових клітин у відтворенні функціонально релевантного мікрооточення, яке забезпечує взаємодію клітин із матриксом та реагування на гормональні сигнали. Порівняно ефективність різних архітектур конструкцій, а також методів васкуляризації та комбінування клітинних популяцій. Наведено приклади експериментальних моделей *in vivo*, де біодруковані структури сприяли проліферації клітин, збереженню рецепторної активності до естрогену та прогестерону, а також частковому відновленню фертильності у тварин. Обговорено ключові бар'єри клінічного впровадження: нестачу уніфікованих протоколів, складність масштабування виробництва, потребу у стандартизації біоматеріалів, етичні та регуляторні аспекти. Окреслено перспективні напрями розвитку, включно з інтеграцією біодруку з органоїдними і мікрофлюїдними системами, застосуванням штучного інтелекту для прогнозування поведінки клітин і оптимізації параметрів друку, а також створенням біобанків клітин і біоматеріалів для персоналізованої терапії. Отримані результати підкреслюють потенціал 3D-біодруку двошарових конструкцій ендометрію як інноваційного підходу до лікування жіночого безпліддя та відновлення репродуктивного здоров'я.

Ключові слова: 3D-біодрук, ендометрій, гідрогелі, клітинні технології, мезенхімальні стовбурові клітини, біосумісність, регенеративна медицина, васкуляризація.

I. ВСТУП

Проблеми безпліддя та пошкодження ендометрію залишаються одними з найскладніших викликів у сучасній репродуктивній медицині. Пошкодження функціонального шару ендометрію, спричинене запальними процесами, хірургічними втручаннями або утворенням внутрішньоматкових синехій може

призвести до стійкого безпліддя та зниження здатності до імплантації ембріона [1].

Традиційні методи лікування, зокрема гормональна терапія, хірургічна реконструкція та імплантація клітинних матриксів, часто не забезпечують повного відновлення функціональної та морфологічної цілісності тканини [2]. Це зумовлює необхідність пошуку інноваційних

біоінженерних стратегій, здатних відтворити природну структуру та мікрооточення ендометрію.

За останнє десятиріччя технології тривимірного біодруку продемонстрували значний потенціал у створенні багатошарових клітинно-матриксних конструкцій з високою просторовою точністю. Дослідження показують, що тривимірні (3D) біодруковані моделі ендометрію здатні не лише стимулювати регенерацію тканини, але й відновлювати її рецетивність, що відкриває нові перспективи лікування складних форм безпліддя [3-6].

Водночас відсутність стандартизованих протоколів щодо складу біочорнил, архітектури конструкцій та вибору клітинних типів обмежує впровадження цих підходів у клінічну практику.

II. МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою роботи є систематизація сучасних підходів до створення 3D-біодрукованих конструкцій ендометрію.

III. КОНЦЕПЦІЯ ТА ПІДХОДИ ДО СТВОРЕННЯ МОДЕЛЕЙ ЕНДОМЕТРІЮ

Формування *in vitro* та *in vivo* моделей ендометрію за допомогою технологій 3D-

біодруку є перспективним напрямом регенеративної медицини, який дає змогу точно відтворити просторову організацію тканин та клітин. Особливу увагу дослідників привертають двошарові моделі, що імітують епітеліальний та стромальний шари ендометрію. Така архітектура не лише відтворює морфологічну будову органа, а й забезпечує функціональну релевантність конструкції, створюючи оптимальне середовище для дослідження імплантаційної здатності, механізмів загоєння та лікування патологій: від синдрому Ашермана до посттравматичних ушкоджень після гінекологічних операцій [3, 7-9].

Двошарові біодруковані конструкції передбачають стратифіковане розташування клітин: епітеліальні клітини формують верхній шар, що виконує бар'єрну та секреторну функції, тоді як нижній шар складається зі стромальних або мезенхімальних клітин, які відповідають за підтримку структури та регенерацію тканини [3, 4].

У тканинній інженерії та біодруці застосовують дві фундаментальні стратегії побудови тканинних конструкцій: підхід «зверху вниз» та підхід «знизу вгору» (рис. 1).

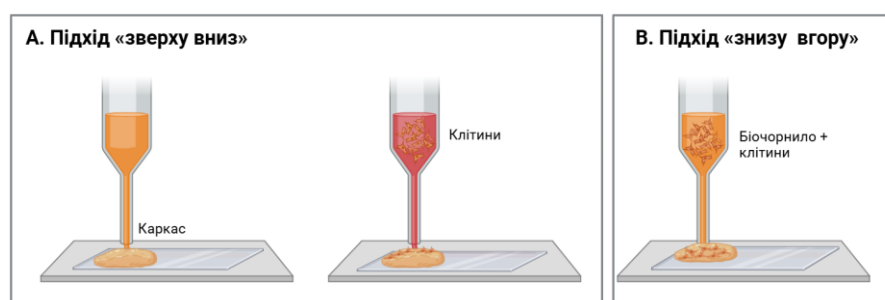


Рисунок 1 – Схематичне зображення підходів у 3D-біодруці: (А) «зверху вниз» та (В) «знизу вгору». Реконструйовано із [10]

Перший передбачає створення попередньо сформованого каркаса з подальшим засіванням його клітинами. Такий метод дозволяє відтворити загальну архітектуру тканини, але часто обмежується

недостатньою васкуляризацією та ускладненим транспортом поживних речовин у товстих структурах [10].

Натомість підхід «знизу вгору» базується на поетапному складанні тканини

з модульних одиниць – клітинних агрегатів, сфероїдів чи мікротканин. Цей підхід забезпечує більш точний контроль мікрооточення, сприяє формуванню нативоподібних структур і особливо ефективний при створенні складних архітектур, таких як мікросудини або волокнисті мережі [10].

Основний принцип біодруку полягає у пошаровому нанесенні біочорнил для створення тканинних конструкцій на основі цифрових моделей. Залежно від в'язкості матеріалів, типу клітин та цільової архітектури застосовують три основні методи (рис. 2):

- Екструзійний біодрук – безперервне видавлювання ниток біочорнила (клітин + носія) для створення об'ємних структур; підходить для матеріалів з високою в'язкістю [10].

- Струменевий біодрук – формування окремих крапель біочорнила за допомогою термічної чи п'єзоелектричної активації, що забезпечує високу швидкість і точність нанесення [10].

- Лазерний біодрук – використання сфокусованих лазерних імпульсів для перенесення біочорнил з високою просторовою точністю та безконтактно [10].

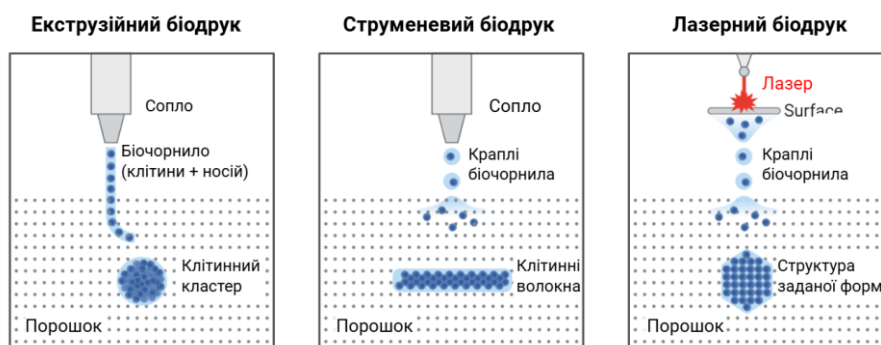


Рисунок 2 – Типи адитивного виробництва у процесах біодруку: екструзійний, струменевий та лазерний біодрук

Біочорнила на основі гідрогелів становлять ключовий компонент 3D-біодруктованих конструкцій для регенерації ендометрію (рис. 3). Ці матеріали забезпечують клітинам тривимірне мікрооточення, що імітує природний позаклітинний матрикс, підтримує

транспорт поживних речовин та відтворює необхідні механічні й біохімічні сигнали. Вибір оптимального гідрогелю визначає друкованість конструкції, життєздатність клітин, структурну стабільність та біологічну активність імплантату.

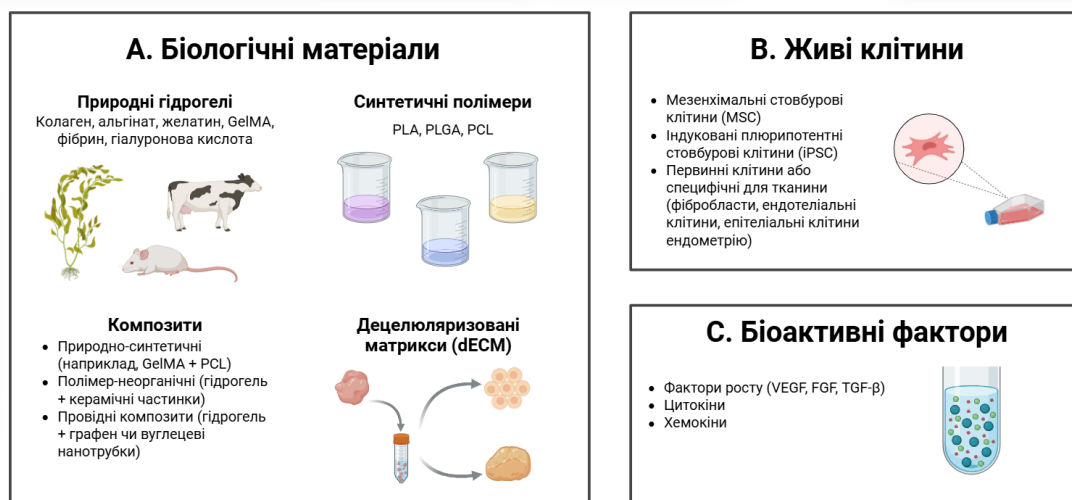


Рисунок 3 – Основні компоненти біочорнил, застосовуваних у 3D-біодруці для створення моделей ендометрію: (А) Біологічні матеріали: природні гідрогелі, синтетичні полімери, децелюляризовані матрикси (dECM) з нативних тканин, а також композити, що поєднують природно-синтетичні або функціональні компоненти для оптимізації механічних та біологічних властивостей. (В) Живі клітини: мезенхімальні стовбурові клітини (MSC), індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC), а також первинні або тканинно-специфічні клітини (фіброblastи, ендотеліальні та епітеліальні клітини ендометрію), які забезпечують відновлення та підтримку функціональності тканини. (С) Біоактивні фактори: фактори росту, цитокіни та хемокини, що регулюють адгезію, проліферацію, міграцію та диференціацію клітин у біодруктованих конструкціях

Желатин-метакрилат (GelMA) представляє собою синтетично модифікований желатин із збереженими RGD-послідовностями для клітинної адгезії та можливістю фотополімеризації для стабілізації структури [11]. Feng та співавтори успішно застосували GelMA у поєднанні з метакрилатним колагеном (ColMA) для створення антиадгезійної гідрогелевої системи, що підтримує життєздатність амніотичних мезенхімальних стовбурових клітин [5]. Перевагами цього матеріалу є контрольованість зшивання та можливість модифікації механічних властивостей, проте обмеженням залишається потреба в УФ-опроміненні для полімеризації.

Альгінат натрію широко використовується завдяки простоті іонного зшивання та високій біосумісності з низькою імуногенністю [12]. Ji та колеги продемонстрували ефективність поєднання альгілату з желатином для формування сітчастих решіток, придатних для культивування мезенхімальних стовбурових

клітин, отриманих з індукованих плюрипотентних стовбурових клітин [2]. Альгінат забезпечує швидке та м'яке зшивання при кімнатній температурі, однак має обмежені можливості для клітинної адгезії без додаткової функціоналізації.

Гіалуронова кислота (ГК) як природний компонент позаклітинного матриксу жіночої репродуктивної системи забезпечує високу біоміметичність конструкцій [13]. Nie та співавтори розробили двошарову модель на основі суміші альгінат-гіалуронова кислота, що ефективно підтримувала функціонування стромальних клітин та призвела до відновлення фертильності у 75% експериментальних тварин [7]. Гіалуронова кислота сприяє клітинній міграції та диференціації, проте потребує хімічної модифікації для забезпечення достатньої механічної міцності.

Децелюляризований позаклітинний матрикс (dECM) зберігає природну архітектуру білків та сигнальних молекул після видалення клітинних елементів [14]. Martinez та співавтори встановили, що

використання dECM ендометрію великої рогатої худоби у поєднанні з альгінатом забезпечує збереження експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів та понад 95% життєздатності клітин [8]. Цей підхід дозволяє максимально наблизити штучне середовище до природного, однак технологія децелюляризації залишається складною та потребує стандартизації.

Колаген типу I залишається основним структурним білком для тканинної інженерії завдяки своїм природним властивостям та широкій доступності [15]. Santiviparat та колеги продемонстрували, що колаген, зшитий геніпіном, забезпечує оптимальну механічну жорсткість та підтримує функціональну активність епітеліальних і

стромальних клітин [9]. Колаген характеризується відмінною біосумісністю та біодеградацією, проте має обмежену друкованість у нативній формі.

Сучасні дослідження демонструють переваги використання багатокомпонентних гідрогелевих систем. Chen та співавтори розробили тришарову конструкцію з проміжним шаром PLGA/GelMA-PDA@E2, що забезпечує контрольоване вивільнення естрадіолу для підтримання гормонального балансу під час регенерації [6]. Такі комбіновані підходи дозволяють поєднувати механічні, біологічні та фармакологічні функції в одній конструкції.

Порівняння основних біоматеріалів для 3D-біодруку ендометрію розміщено в табл.1.

Таблиця 1. Порівняння основних біоматеріалів для 3D-біодруку ендометрію

Біоматеріал	Основні переваги	Обмеження
GelMA	Містить RGD-послідовності для клітинної адгезії; контрольована фотополімеризація; налаштовувана жорсткість	Потреба в УФ-опроміненні; ризик фототоксичності
Альгінат натрію	Просте іонне зшивання; висока біосумісність; низька імуногенність	Низька адгезія клітин без модифікації; обмежена механічна міцність
ГК	Природний компонент ПЗМ ендометрію; сприяє клітинній міграції та диференціації	Потребує модифікації для підвищення міцності
dECM	Зберігає білкову архітектуру та сигнальні молекули; висока біоміметичність	Складна технологія отримання; потреба у стандартизації
Колаген типу I	Відмінна біосумісність; біодеградація; структурна підтримка	Обмежена друкованість у нативній формі
Комбіновані гідрогелі	Поєднання механічної підтримки, біоактивності та контрольованого вивільнення молекул	Складність у виготовленні; вища вартість

При виборі біоматеріалу критично важливими є фізико-хімічні властивості: температурна стабільність, реологічні характеристики, кінетика зшивання, ступінь набухання та поведінка при біодруку. Успішна інтеграція вимагає також урахування швидкості біодеградації, імунної відповіді та здатності підтримувати специфічні клітинні функції. Гідрогелі природного походження та їх функціоналізовані аналоги (GelMA, ГК, dECM, ColMA) дозволяють створювати фізіологічно релевантні структури, що сприяють ефективній регенерації ендометрію, проте кожен матеріал має специфічні переваги та обмеження, що

визначають область його оптимального застосування.

IV. КЛІТИННІ ТЕХНОЛОГІЇ ТА БІОСУМІСНІСТЬ

Ефективність 3D-біодрукованих моделей ендометрію визначається не лише властивостями біоматеріалів, а й правильним підбором клітинних компонентів та забезпеченням їхньої функціональної інтеграції у штучне мікрооточення. Ключову роль відіграє поєднання клітин різних типів, кожен з яких виконує специфічні функції у процесах регенерації.

Епітеліальні клітини ендометрію формують функціональний шар матки та відповідають за рецептивність до імплантації

ембріона [16]. Хоча первинні епітеліальні клітини, отримані з біопатів, зберігають природний фенотип, їхня обмежена проліферативна активність *in vitro* обмежує масштабне застосування [17]. Альтернативою є індуковані плюрипотентні стовбурові клітини (iPSC), здатні диференціюватися в епітеліальні клітини ендометрію та зберігати гормональну чутливість і експресію маркерів рецептивності [18].

Стромальні клітини забезпечують структурну підтримку тканини та регуляцію гормонозалежних процесів. У 3D-гідрогелевому середовищі вони демонструють здатність зберігати фенотип та брати участь у відновленні нативної архітектури ендометрію, особливо при оптимальному підборі механічних властивостей матриці [7].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) різного походження (кісткового мозку, жирової тканини, амніотичних оболонок) привертають увагу завдяки мультипотентності, імуномодуючим властивостям та відносній доступності. Вони здатні стимулювати регенерацію як безпосередньо, так і через секрецію біоактивних молекул [19]. Поєднання МСК з біоактивними гідрогелями або системами контрольованого вивільнення гормонів (наприклад, естрадіолу) дозволяє пролонгувати їх терапевтичний ефект [20].

Васкуляризація є критичною для довготривалої життєздатності конструкцій. Інтеграція ендотеліальних клітин та факторів ангиогенезу під час біодруку сприяє формуванню примітивної судинної мережі ще до імплантації, що знижує ризик ішемії після трансплантації [21].

Біосумісність конструкцій оцінюється за показниками життєздатності клітин, їх

проліферації, збереження фенотипу та інтеграції з тканинами реципієнта [22]. Використання аутологічних клітин мінімізує ризик відторгнення, тоді як алогенні МСК завдяки імуномодуючим властивостям здатні знижувати запальну реакцію. Оптимальна швидкість біодеградації матриці має відповідати темпам відновлення тканини, забезпечуючи баланс між механічною підтримкою та простором для росту нових клітин [21, 22].

V. ПРОТОТИПИ 3D-БІОДРУКОВАНИХ КОНСТРУКЦІЙ ЕНДОМЕТРІЮ

Дослідники продемонстрували успішність моделі, створеної за допомогою екструзійного 3D-друку у вигляді решітчастої гідрогелевої конструкції, що відтворює анатомію людського ендометрію. Верхній шар формувався зі стовбурових клітин, що диференціювалися в епітелій, тоді як нижній шар виконував функцію строми з відповідною пористістю, необхідною для живлення та механічної підтримки клітин (рис. 4) [3].

Подібну архітектурну стратегію застосовано дослідниками при створенні двошарової моделі з гідрогелів на основі альгінату та гіалуронової кислоти [7]. Верхній моношар епітеліальних клітин забезпечував бар'єрну функцію, тоді як нижній шар, збагачений ендометріальними стромальними клітинами, забезпечував регенерацію мікрооточення. Клінічні випробування показали, що така конструкція не лише відновила морфологію ендометрію, а й призвела до настання вагітності у 75% тварин із локальним пошкодженням ендометрію, що свідчить про функціональну ефективність моделі.

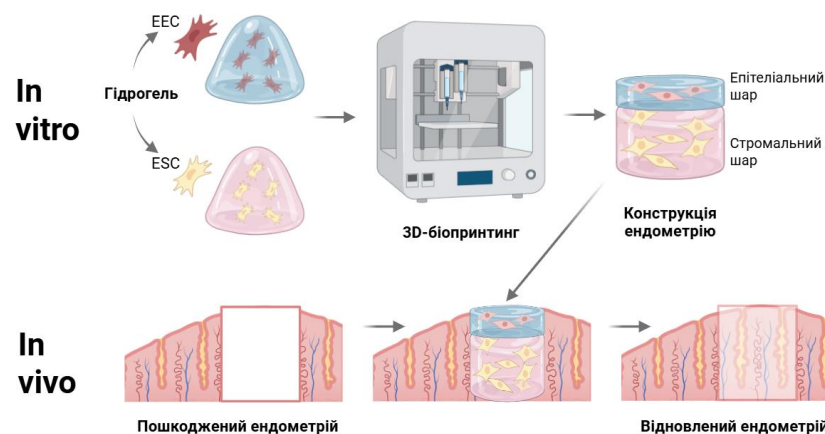


Рисунок 4 – 3D-друк ендометріальної конструкції *in vitro* та її застосування *in vivo*

Перспективним виявився підхід із використанням децелюляризованої екстрацелюлярної матриці ендометрію великої рогатої худоби для створення біоміметичного двошарового гідрогелю [8]. Martinez та співавтори показали, що завдяки включенню альгінату та застосуванню екструзійного біодруку вдалося створити середовище, яке зберігає експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів, а також забезпечує понад 95% життєздатності первинних клітин.

Park та колеги запропонували 3D-модель на основі мезенхімальних стовбурових клітин, імплантованих у штучну структуру ендометрію, що не лише дозволила відновити гістологічну структуру тканини, а й сприяла успішному настанню вагітності [4]. Це дослідження підтверджує, що ключовим фактором ефективності є не лише матеріал конструкції, а й правильне поєднання типів клітин у багатошаровому середовищі.

Додаткову гнучкість дають підходи з контрольованим вивільненням біоактивних речовин. Chen та співавтори створили тришаровий каркас, який включав зовнішній гнучкий шар, електроспінінговану проміжну матрицю з повільним вивільненням естрадіолу, а також гідрогелевий внутрішній шар з інкапсульованими мезенхімальними стовбуровими клітинами кісткового мозку [6]. Така біоактивна конструкція демонструє

перспективу в контексті лікування гормонозалежних ушкоджень ендометрію.

Аналіз існуючих технічних стратегій показує, що найбільш результативними виявилися підходи, які враховують просторову організацію клітин, використання фізіологічно сумісних гідрогелів та наявність біоактивних компонентів. Критичним фактором успіху є також оптимізація параметрів друку та післядрукової обробки конструкцій.

VI. ВИКЛИКИ КЛІНІЧНОЇ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ ТА МАЙБУТНІ НАПРЯМКИ РОЗВИТКУ

Доклінічні дослідження демонструють високий потенціал 3D-біодруків конструкцій у відновленні морфології та функцій ендометрію, зокрема у тваринних моделях із синдромом Ашермана або після хірургічних ушкоджень. У багатьох випадках відзначається не лише регенерація тканини, але й відновлення фертильності, що підтверджує функціональну ефективність таких підходів [10, 23].

Втім, перехід до клінічного застосування потребує подолання низки бар'єрів. Передусім, необхідна стандартизація технологічних протоколів – від складу біочорнил і параметрів друку до післядрукової обробки. Наразі різноманітність методик ускладнює порівняння результатів та розробку уніфікованих регуляторних вимог.

Серед регуляторних викликів – суворі вимоги до безпеки та відтворюваності процесу, контроль стерильності, відсутності ендотоксинів і довготривалої стабільності. Крім того, необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнтів: вік, гормональний статус, супутні захворювання. Персоналізовані підходи, що включають використання аутологічних клітин та індивідуальний дизайн конструкції, підвищують шанси на успіх, але збільшують вартість лікування.

Інші обмеження пов'язані з масштабуванням виробництва: нинішні біопринтери створюють відносно невеликі за розміром імпланти, а для відновлення великих дефектів необхідні технологічні вдосконалення. Потребують вивчення і довгострокові наслідки – стабільність відновленої тканини, ризик рубцювання чи онкогенних трансформацій.

Економічний чинник також є суттєвим: висока вартість обладнання, біоматеріалів і кваліфікованого персоналу обмежує доступність терапії. Зниження собівартості можливе завдяки автоматизації, масштабуванню та розвитку ринку.

Майбутні напрями розвитку включають поєднання біодруку з органоїдними технологіями та мікрофлюїдними системами для створення більш складних моделей, використання алгоритмів штучного інтелекту для оптимізації параметрів друку, а також впровадження біоелектронних імплантатів для динамічного контролю тканинних функцій.

Попри наявні виклики, 3D-біодрук ендометрію розглядається як одна з найбільш перспективних технологій у відновлювальній гінекології. Її клінічна реалізація потребує інтеграції біоінженерних, регуляторних та клінічних зусиль, що може відкрити нові можливості у лікуванні жіночого безпліддя впродовж наступного десятиліття.

VII. ВИСНОВКИ

Аналіз сучасних досліджень у сфері 3D-біодруку моделей ендометрію засвідчив, що ця технологія є перспективним напрямом відновлювальної гінекології та регенеративної медицини. Використання двошарових конструкцій, що поєднують епітеліальні та стромальні клітини, дозволяє максимально відтворити природну архітектуру та функціональність ендометрію. Біочорнила на основі гідрогелів продемонстрували здатність забезпечувати клітинну життєздатність, збереження гормональної чутливості та формування сприятливого мікрооточення. Комбіновані матеріали з контрольованим вивільненням біоактивних речовин додатково підвищують терапевтичний потенціал таких систем.

Ключовими чинниками ефективності залишаються оптимізація параметрів друку, вибір клітинних джерел, а також забезпечення васкуляризації та біосумісності конструкцій. Експериментальні дослідження на тваринних моделях підтвердили здатність біодрукованих систем відновлювати морфологію та функціональну активність ендометрію, що у низці випадків призводило до відновлення фертильності.

Попри значні досягнення, для клінічного впровадження необхідне подолання низки бар'єрів: від стандартизації протоколів та масштабування виробництва до забезпечення безпеки, персоналізації і зниження вартості терапії. Подальший розвиток галузі, зокрема інтеграція біодруку з органоїдними та мікрофлюїдними технологіями, а також використання штучного інтелекту для оптимізації процесів, відкриває нові можливості для індивідуальних терапевтичних рішень.

Фінансування. Дане дослідження не отримувало зовнішнього фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ORCID ID та внесок авторів.

[0009-0006-1903-7112](https://orcid.org/0009-0006-1903-7112) (A, B, D) Mariia Otroda

[0000-0002-2901-9667](#) (C, E, F) Oksana Biloshytska

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

A – Концепція роботи та дизайн, В – Аналіз даних, С – Відповідальність за статистичний аналіз, D – Написання статті, E – Критичний огляд, F – Остаточне схвалення статті.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Ang C. J., Skokan T. D., McKinley K. L. Mechanisms of regeneration and fibrosis in the endometrium. *Annual review of cell and developmental biology*. 2023. Vol. 39, no. 1. P. 197–221. URL: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-011723-021442>
2. Endometriosis and adenomyosis: from pathogenesis to follow-up / F. G. Martire et al. *Current issues in molecular biology*. 2025. Vol. 47, no. 5. P. 298. URL: <https://doi.org/10.3390/cimb47050298>
3. 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>
4. 3D stem cell-laden artificial endometrium: successful endometrial regeneration and pregnancy / S.-R. Park et al. *Biofabrication*. 2021. Vol. 13, no. 4. P. 045012. URL: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac165a>
5. Bioprinting of a blue light-cross-linked biodegradable hydrogel encapsulating amniotic mesenchymal stem cells for intrauterine adhesion prevention / M. Feng et al. *ACS omega*. 2021. Vol. 6, no. 36. P. 23067–23075. URL: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02117>
6. Biomimicking trilayer scaffolds with controlled estradiol release for uterine tissue regeneration / S. Chen et al. *Exploration*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1002/exp.20230141>
7. 3D bio-printed endometrial construct restores the full-thickness morphology and fertility of injured uterine endometrium / N. Nie et al. *Acta biomaterialia*. 2023. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.12.016>
8. Developing and characterising bovine decellularized extracellular matrix hydrogels to biofabricate female reproductive tissues / E. R. Martinez et al. *Acta biomaterialia*. 2025. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.03.009>
9. Development of a two-layer 3D equine endometrial tissue model using genipin-crosslinked collagen scaffolds and 3D printing / S. Santiviparat et al. *Scientific reports*. 2025. Vol. 15, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04013-4>
10. Reconstructing the female reproductive system using 3D bioprinting in tissue engineering / H. Yi et al. *Materials today bio*. 2025. P. 102127. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102127>
11. Zhang Y., Chen H., Li J. Recent advances on gelatin methacrylate hydrogels with controlled microstructures for tissue engineering. *International journal of biological macromolecules*. 2022. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.08.171>
12. Kumar B., Singh N., Kumar P. A review on sources, modification techniques, properties and potential applications of alginate-based modified polymers. *European polymer journal*. 2024. P. 113078. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.113078>

2024. P. 113078. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.113078>

13. Exploring the role of hyaluronic acid in reproductive biology and beyond: applications in assisted reproduction and tissue engineering / L. Rashki Ghaleno et al. *Advanced biology*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1002/adbi.202300621>

14. Decellularized extracellular matrix for tissue engineering (review) / E. V. Isaeva et al. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2022. Vol. 14, no. 3. P. 57. URL: <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.07>

15. Progress in biomaterials inspired by the extracellular matrix / Z. Chen et al. *Giant*. 2024. P. 100323. URL: <https://doi.org/10.1016/j.giant.2024.100323>

16. Endometrial receptivity / T. Stankewicz et al. *Handbook of current and novel protocols for the treatment of infertility*. 2024. P. 295–312. URL: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85687-4.00004-x>

17. Fitzgerald H. C., Schust D. J., Spencer T. E. In vitro models of the human endometrium: evolution and application for women's health+. *Biology of reproduction*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa183>

18. Stem cell treatments for female reproductive disorders: a comprehensive review / R. Nair et al. *Journal of ovarian research*. 2025. Vol. 18, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01750-y>

19. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases / Y. Han et al. *Signal transduction and targeted therapy*. 2022. Vol. 7, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00932-0>

20. Chen S., Yoo J. J., Wang M. The application of tissue engineering strategies for uterine regeneration. *Materials today bio*. 2025. P. 101594. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101594>

21. Son, J., Li, S., Jeong, W. Bioprinting Vascularized Constructs for Clinical Relevance: Engineering Hydrogel Systems for Biological Maturity. *Gels*, 2025. 11(8), 636. <https://doi.org/10.3390/gels11080636>

22. Tissue engineering and regenerative medicine: perspectives and challenges / V. T. Hoang et al. *MedComm*. 2025. Vol. 6, no. 5. URL: <https://doi.org/10.1002/mco2.70192>

23. From challenges to solutions: the promise of regenerative medicine and tissue engineering in restoring female reproductive health / S. H. Sharami et al. *Heliyon*. 2025. Vol. 11, no. 12. P. e43484. URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e43484>

REFERENCES

1. C. J. Ang, T. D. Skokan, and K. L. McKinley, "Mechanisms of regeneration and fibrosis in the endometrium," *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, vol. 39, no. 1, pp. 197–221, 2023. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-011723-021442>
2. F. G. Martire et al., "Endometriosis and adenomyosis: from pathogenesis to follow-up," *Current Issues in Molecular Biology*, vol. 47, no. 5, p. 298, 2025. doi: <https://doi.org/10.3390/cimb47050298>
3. W. Ji et al., "3D Bioprinting a human iPSC-derived MSC-loaded scaffold for repair of the uterine endometrium," *Acta Biomaterialia*, vol. 116, pp. 268–284, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.09.012>
4. S.-R. Park et al., "3D stem cell-laden artificial endometrium: successful endometrial regeneration and pregnancy," *Biofabrication*, vol. 13, no. 4, p. 045012, 2021. doi: <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ac165a>

5. M. Feng *et al.*, "Bioprinting of a blue light-cross-linked biodegradable hydrogel encapsulating amniotic mesenchymal stem cells for intrauterine adhesion prevention," *ACS Omega*, vol. 6, no. 36, pp. 23067–23075, 2021. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c02117>
6. S. Chen *et al.*, "Biomimicking trilayer scaffolds with controlled estradiol release for uterine tissue regeneration," *Exploration*, 2024. doi: <https://doi.org/10.1002/exp.20230141>
7. N. Nie *et al.*, "3D bio-printed endometrial construct restores the full-thickness morphology and fertility of injured uterine endometrium," *Acta Biomaterialia*, 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.12.016>
8. E. R. Martinez *et al.*, "Developing and characterising bovine decellularized extracellular matrix hydrogels to biofabricate female reproductive tissues," *Acta Biomaterialia*, 2025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2025.03.009>
9. S. Santiviparat *et al.*, "Development of a two-layer 3D equine endometrial tissue model using genipin-crosslinked collagen scaffolds and 3D printing," *Scientific Reports*, vol. 15, no. 1, 2025. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-04013-4>
10. H. Yi *et al.*, "Reconstructing the female reproductive system using 3D bioprinting in tissue engineering," *Materials Today Bio*, p. 102127, 2025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102127>
11. Y. Zhang, H. Chen, and J. Li, "Recent advances on gelatin methacrylate hydrogels with controlled microstructures for tissue engineering," *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.08.171>
12. B. Kumar, N. Singh, and P. Kumar, "A review on sources, modification techniques, properties and potential applications of alginate-based modified polymers," *European Polymer Journal*, p. 113078, 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2024.113078>
13. L. Rashki Ghaleno *et al.*, "Exploring the role of hyaluronic acid in reproductive biology and beyond: applications in assisted reproduction and tissue engineering," *Advanced Biology*, 2024. doi: <https://doi.org/10.1002/adbi.202300621>
14. E. V. Isaeva *et al.*, "Decellularized extracellular matrix for tissue engineering (review)," *Sovremennye Tehnologii v Medicine*, vol. 14, no. 3, p. 57, 2022. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.3.07>
15. Z. Chen *et al.*, "Progress in biomaterials inspired by the extracellular matrix," *Giant*, p. 100323, 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/j.giant.2024.100323>
16. T. Stankewicz *et al.*, "Endometrial receptivity," in *Handbook of Current and Novel Protocols for the Treatment of Infertility*, pp. 295–312, 2024. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-85687-4.00004-x>
17. H. C. Fitzgerald, D. J. Schust, and T. E. Spencer, "In vitro models of the human endometrium: evolution and application for women's health+," *Biology of Reproduction*, 2020. doi: <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa183>
18. R. Nair *et al.*, "Stem cell treatments for female reproductive disorders: a comprehensive review," *Journal of Ovarian Research*, vol. 18, no. 1, 2025. doi: <https://doi.org/10.1186/s13048-025-01750-y>
19. Y. Han *et al.*, "The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases," *Signal Transduction and Targeted Therapy*, vol. 7, no. 1, 2022. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00932-0>
20. S. Chen, J. J. Yoo, and M. Wang, "The application of tissue engineering strategies for uterine regeneration," *Materials Today Bio*, p. 101594, 2025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.101594>
21. J. Son, S. Li, and W. Jeong, "Bioprinting vascularized constructs for clinical relevance: Engineering hydrogel systems for biological maturity," *Gels*, vol. 11, no. 8, p. 636, 2025. doi: <https://doi.org/10.3390/gels11080636>
22. V. T. Hoang *et al.*, "Tissue engineering and regenerative medicine: perspectives and challenges," *MedComm*, vol. 6, no. 5, 2025. doi: <https://doi.org/10.1002/mco2.70192>
23. S. H. Sharami *et al.*, "From challenges to solutions: the promise of regenerative medicine and tissue engineering in restoring female reproductive health," *Heliyon*, vol. 11, no. 12, p. e43484, 2025. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e43484>

UDC 615.461:611.662:577.21

3D BIOPRINTING OF ENDOMETRIUM MODELS: CURRENT APPROACHES, BIOMATERIALS, AND PROSPECTS FOR UTERINE TISSUE REGENERATION

Mariia Otroda

m.otroda.zm41mp.fbmi25@lil.kpi.ua

Oksana Biloshytska

biloshytska.oksana@lil.kpi.ua

National Technical University of Ukraine,
“Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute”,
Kyiv, Ukraine

Abstract – The formation of endometrial models using three-dimensional (3D) bioprinting technologies is one of the most promising areas of modern regenerative medicine, focused on restoring the morphological structure and biological functions of the uterus in cases of damage of various origins. Such damage includes Asherman's syndrome, scarring after surgical interventions, the consequences of birth trauma, chronic inflammatory processes, and ineffective regeneration of the endometrium after curettage. The article analyses current strategies for creating bioprinted two-layer structures, the selection of biomaterials, cell types, and printing parameters. Special attention is paid to hydrogels as a basis for bioinks: their structural stability, viscoelastic characteristics, biocompatibility, degradation control, and modification possibilities to enhance cell adhesion are described. The role of epithelial, stromal, and mesenchymal stem cells in recreating a functionally relevant microenvironment that enables cell-matrix interactions and responses to hormonal signals is analysed. The effectiveness of different structural architectures, as well as methods of vascularisation and combination of cell populations, is compared. Examples of in vivo experimental models are given, where bioprinted structures promoted cell proliferation, preservation of receptor activity to oestrogen and progesterone, and partial restoration of fertility in animals. Key barriers to clinical implementation are discussed: lack of unified protocols, complexity of production scaling, need for standardisation of biomaterials, ethical and regulatory aspects. Promising areas of development are outlined, including the integration of bioprinting with organoid and microfluidic systems, the use of artificial intelligence to predict cell behaviour and optimise printing parameters, and the creation of cell and biomaterial biobanks for personalised therapy. The results obtained highlight the potential of 3D bioprinting of two-layer endometrial structures as an innovative approach to treating female infertility and restoring reproductive health.

Keywords: 3D bioprinting, endometrium, hydrogels, cell technologies, mesenchymal stem cells, biocompatibility, regenerative medicine, vascularization.