DOI: 10.17117/na.2016.03.03.320

<http://ucom.ru/doc/na.2016.03.03.320.pdf>

Поступила (Received): 13.03.2016

Кошель И.В., Кобылкина Т.Л.
Оценка эффективности использования
тканеинженерной конструкции на основе
эктомезенхимальных стволовых клеток и гидрогеля
puramatrix/3dm в эксперименте на животных

Koshel I.V., Kobyalkina T.L.
Evaluation of the effectiveness of the use of tissue-engineered
constructs based on ectomesenchyme stem cells and hydrogel
puramatrix/3dm experiment on animals

В статье представлены результаты использования разработанной тканеинженерной конструкции в восстановительной клеточной терапии пульпы аутотрансплантированных зубов барана in vivo. Гистохимический метод контроля жизнедеятельности мезенхимальных клеток после аутотрансплантации зуба показал, что клетки сохраняют возможность продуцировать факторы, ускоряющие процесс регенерации пульпы зуба и тканей пародонта, что подтверждено сокращением сроков периода клеточной инфильтрации, ускорением темпа неоангиогенеза и разрастания сосудистой сети пульпы

Ключевые слова: пульпа, трансплантация, мезенхимальные клетки, эксперимент

The article presents the results of use of the developed tissue-engineering design in regenerative cell therapy pulp autotransplanted tooth sheep in vivo. Histochemical method for monitoring vital functions of mesenchymal cells after autologous transplantation teeth showed that the cells retain the ability to produce factors that accelerate the regeneration of dental pulp and periodontal tissues, which confirmed the reduction of the period of the timing cell infiltration, acceleration of the rate of proliferation and neoangiogenesis vasculature pulp

Key words: pulp, transplantation, mesenchymal cells, experiment

Кошель Иван Владимирович

Кандидат медицинских наук, доцент
 Ставропольский государственный медицинский университет
 г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Koshel Ivan Vladimirovich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
 Stavropol state medical university
 Stavropol, Mira st., 310

Кобылкина Татьяна Леонидовна

Кандидат медицинских наук, доцент
 Ставропольский государственный медицинский университет
 г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Kobyalkina Tatiana Leonidovna

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor
 Stavropol state medical university
 Stavropol, Mira st., 310

Сегодня исследованию патофизиологических реакций тканей пародонта и пульпы зубов на внешнее и внутреннее повреждение уделяется достаточно много внимания [3,7,11,13,14,27]. Известно, что именно в этих тканях заключен

большой регенераторный потенциал, содержатся клетки, способные к дифференцировке и росту [1,17,21,24,30,33]. В человеческом организме синтезируется целый ряд биоактивных молекул (факторы роста, цитокины, компоненты внеклеточного матрикса), которые управляют пролиферацией, дифференцировкой, миграцией и адгезией клеток [2,4,6,8,10,32]. Биологические факторы могут быть использованы в тканевой инженерии для стимуляции поврежденных клеток или воздействия на клеточную составляющую тканеинженерной конструкции [35,38,39,40,44]. Патофизиологический эксперимент на модели аутоотрансплантированных зубов [5,20,31,42], на наш взгляд, в полной мере способен доказать репаративный потенциал тканеинженерных конструкций для сохранения жизнеспособности пульпы зуба [9,16,22,41,45].

Цель исследования: оценить эффективность использования разработанной тканеинженерной конструкции в восстановительной клеточной терапии пульпы аутоотрансплантированных зубов барана *in vivo*.

Материалы и методы исследования. Объектом для исследования служили 14 взрослых баранов в возрасте от 3 до 5 лет. Животных разделили на 2 группы – основную и контрольную. В обеих группах животных оперировали под общим внутривенным наркозом (Zoletil 50, 7,5 мг/кг) по одинаковой методике. Для аутоотрансплантации использовали резцы (зацепы) нижней челюсти. Десневой край у зубов, подлежащих пересадке, отслаивали, зубы постепенно расшатывали с помощью прямого элеватора и удаляли щипцами [12,15,17,37]. Фиссурным бором сошлифовывали периодонт со стенок лунки и с корня зуба. После экстракции зубы помещали в теплый стерильный физиологический раствор [23,29,31].

В контрольной и в основной группах каждый удаленный зуб пересаживали в освободившуюся лунку с противоположной стороны той же челюсти, т.е. меняли зубы местами. В контрольной группе трансплантировали зуб в лунку, заполненную сгустком крови [18,25,35,43].

В основной группе перед аутоотрансплантацией принимающее ложе (лунку) на 2/3 заполняли индуктором регенерации, гидрогелем PuraMatrix/3DM с эктомезенхимальными клетками. Данная тканеинженерная конструкция представляет собой синтетический биodeградируемый матрикс-гель на основе олигопептидных фрагментов, формирующий нанонити и предварительно культивированные эктомезенхимальные клетки барана, обработанные 5-азацитидином. Готовый тканеинженерный продукт получали путем механического смешивания геля с прекультивированными мезенхиальными клетками *in situ*. Все реплантированные зубы в обеих группах шинировали между собой с помощью композитного пломбировочного материала. Всего животным пересажено 112 зубов. Через 2-3 часа после операции животные становились активными, а через 6-12 часов начинали принимать пищу.

Через 3, 15 и 30 суток, 3, 6 и 12 месяцев от начала эксперимента под общим наркозом реплантированные зубы выпиливали блоком с окружающими мягкими тканями и альвеолярным отростком, рану ушивали. Изъятые блоки с реплантированными зубами фиксировали в 10% нейтральном формалине, после чего проводили декальцинацию блоков в трилоне-Б. Далее материал заливали

в гистологическую среду «Гистомикс» с использованием гистологического процессора замкнутого типа Tissue-Tek VIP™ 5 Jr и станции парафиновой заливки Tissue-Tek® TEC™ 5 фирмы Sakura (Япония). Для иммуногистохимических реакций использовали моноклональные антитела к β -галактозидазе (Diagnostic BioSystems, Нидерланды 1:25 – 1:50), моноклональные мышинные антитела к фактору Виллебранда и поликлональные кроличьи антитела к α -SMA (SpringBioScience, США). Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител раствором для разведения (SpringBioScience, США) [19,26,28,34]. Морфометрические исследования проводили с использованием программы Видео-Тест Морфология 5.1 для Windows. Полученные цифровые данные были анализированы с применением статистического метода t-критерия Стьюдента в программе Primer of Biostatistics 4.03 для Windows. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В первые 2-3 суток после операции у всех животных наблюдалась повышенная саливация. Пересаженные зубы не изменялись в цвете, сохраняли прежний блеск, видимые воспалительные явления мягких тканей вокруг пересаженных зубов, исчезали только через 5-7 суток. Микроскопическое исследование гистологических препаратов зубов и пародонта *контрольной группы*, полученных на 3 сутки после начала эксперимента показало, что в слизистой оболочке десны имеются обильные кровоизлияния. Периодонтальная щель заполнена кровью, межзубная связка разрушена, на стенках корня и лунки видны обрывки периодонта. Пульпа гиперемирована, отечна. Слой одонтобластов на всем протяжении представлен сетчатыми структурами, отмечается очаговый некроз одонтобластов с явлениями некробиоза преддентина.

В *основной группе* к концу 3-х суток после операции участки кровоизлияний в периодонтальной щели также сохраняются, но в прилегающих к трансплантату тканях отмечается полнокровие сосудов и скопление макрофагальных элементов. Пульпа пересаженных зубов к этому сроку, в отличие от микропрепаратов *контрольной группы*, практически не претерпевает дистрофических изменений. Слой одонтобластов представлен в виде непрерывной ячеистой сетки.

К 30-м суткам эксперимента на микропрепаратах пародонта и зубов *контрольной группы*, выявляются процессы лакунарного рассасывания цемента корня. Эти процессы усиливаются на более поздних сроках наблюдения – они значительно ускоряются при несоответствии корня трансплантата с размером и формой воспринимающего ложа (лунки). Наряду с этим на поверхности корня откладывается неравномерным слоем новая ткань – клеточный цемент. В грануляционную ткань, выполняющую корневой канал, со стороны периодонта врастают костные трабекулы. В *основной группе* к данному сроку эксперимента процессы резорбции корня практически не наблюдаются. Отложение клеточного цемента носит более выраженный характер, чем в *контрольной группе*.

На микропрепаратах зубов и пародонта *контрольной группы* через 3 месяца после начала эксперимента отмечается восстановление круговой связки зуба. На вершине зубоальвеолярного гребня соединительнотканые волокна и

клетки принимают ориентированное круговое направление, а в глубине лунки они расположены вдоль корня. Отложение клеточного цемента продолжается, но крайне неравномерно. Одни мелкие лакуны, образовавшиеся вследствие рассасывания корней, выполнены клеточным цементом, другие – соединительной тканью.

В препаратах *основной группы* в этот срок наблюдения вокруг зуба располагается зрелая костная ткань, содержащая дифференцированные сосуды с хорошо оформленной стенкой. Полость коронки зуба выполнена васкуляризированной тканью, состоящей из большого числа сосудов различного диаметра, тонких коллагеновых волокон, которые образуют ячейки. По ходу волокон располагаются отростчатые фибробласты. В области верхушки корня пульпа более компактна.

Иммуногистохимический метод контроля жизнедеятельности мезенхимальных клеток в *основной группе* показал, что после аутотрансплантации зуба с использованием тканеинженерной конструкции все прекультивированные клетки, равно как и трансплантируемые клетки, сохраняют свою жизнеспособность, а значит, и способность продуцировать факторы, ускоряющие процесс регенерации пульпы зуба и тканей пародонта. На наш взгляд, данное явление связано с более высокой функциональной активностью эктомезенхимальных клеток в составе тканеинженерной конструкции в сочетании с матрицей-носителем и индуктором регенерации, гидрогелем PuraMatrix/3DM, а также обусловлено создавшимися межклеточными взаимодействиями.

Заключение. Таким образом, дистрофические изменения пульпы в *контрольной группе* появляются к концу 3-х суток после аутотрансплантации зубов. Сетчатая дистрофия захватывает в первую очередь слой одонтобластов и, постепенно распространяясь на все слои пульпы, приводит ее к гибели уже к 15-м суткам. Использование тканеинженерной конструкции способствует сохранению жизнеспособности пульпы, восстановлению ее функции в отдаленные сроки. Полученные экспериментальные данные исследования позволяют рекомендовать разработанную тканеинженерную конструкцию в качестве носителя предварительно культивированных мезенхимальных клеток пульпы и гидрогеля PuraMatrix/3DM для эффективной доставки жизнеспособных клеток в патологический очаг, удержания их там и оптимизации условий их лечебного воздействия в местах повреждения тканей.

Список используемых источников:

1. Будзинский Н.Э., Сирак С.В., Максимова Е.М., Сирак А.Г. Определение антимикробной активности мирамистина, иммобилизованного на композиционном полисорбе, на микрофлору корневых каналов при остром и обострившемся хроническом периодонтите и процесс остеофикации в эксперименте на животных // *Фундаментальные исследования*. 2013. №7-3. С. 518-522.
2. Будзинский Н.Э., Сирак С.В. Особенности лечения хронического верхушечного периодонтита с использованием мирамистина, иммобилизованного на композиционном полисорбе // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. №3. С. 133.
3. Быков И.М., Сирак А.Г., Сирак С.В. Апробация нового зубного эликсира для профилактики кариеса зубов в условиях эксперимента // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 4. С 128.

4. Григорьянц Л.А., Сирак С.В. Лечение травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал // Клиническая стоматология. 2006. № 1. С. 52-57.
5. Григорьянц Л.А., Герчиков Л.Н., Бадалян В.А., Сирак С.В., Григорьянц А.Г. Использование препарата Цифран СТ в хирургической стоматологии для лечения и профилактики послеоперационных воспалительных осложнений // Стоматология для всех. 2006. № 2. С. 14-16.
6. Григорьян А.А., Сирак С.В., Сирак А.Г., Ханова С.А. Разработка и клиническое применение нового ранозаживляющего средства для лечения заболеваний слизистой оболочки полости рта у детей и подростков // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 2. С. 41.
7. Коробкеев А.А., Сирак С.В., Копылова И.А. Изучение особенностей анатомо-топографического строения нижней челюсти для планирования эндодонтического и имплантологического лечения // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. Т.17. № 1. С. 17-22.
8. Максимова Е.М., Сирак С.В. Анализ рисков и мер по профилактике профессиональных болезней врачей-стоматологов // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-2. С. 319-323.
9. Рубцова Н.Г., Сирак С.В., Сирак А.Г. Индивидуальная гигиена полости рта и микроскопическая оценка структуры щетинок зубных щеток при их ежедневном использовании // Эндодонтия Today. 2013. № 3. С. 68-72.
10. Слетов А.А., Переверзев Р.В., Ибрагимов И.М., Кодзоков Б.А., Сирак С.В. Экспериментальное определение регенераторного потенциала клеток костного мозга // Стоматология для всех. 2012. № 2. С. 29-31.
11. Сирак А.Г., Сирак С.В. Динамика репаративного дентиногенеза после лечения глубокого кариеса и острого очагового пульпита разработанной поликомпонентной лечебной пастой // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-2. С. 384-388.
12. Сирак С.В., Шаповалова И.А., Пугина Ю.Н., Лолаева А.К., Афанасьева О.В., Локтионова М.В. Особенности выбора антимикробных препаратов для местного лечения воспалительных заболеваний пародонта у детей и подростков // Стоматология детского возраста и профилактика. 2008. Т.7. № 4. С. 61-63.
13. Сирак С.В., Шаповалова И.А., Копылова И.А. Осложнения, возникающие на этапе пломбирования корневых каналов зубов, их прогнозирование и профилактика // Эндодонтия Today. 2009. №1. С. 23-25.
14. Сирак С.В., Сирак А.Г., Копылова И.А., Бирагова А.К. Изучение морфологических изменений в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011. Т. 23. №3. С. 29-33.
15. Сирак С.В., Щетинин Е.В., Слетов А.А. Субантральная аугментация пористым титаном в эксперименте и клинике // Стоматология. 2016. Т.95. №1. С.55-58.
16. Сирак С.В., Копылова И.А. Вопросы повышения качества эндодонтических вмешательств по данным анкетирования врачей-стоматологов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2010. №2. С. 127-129.
17. Сирак С.В., Быков И.М., Сирак А.Г., Акопова Л.В. Профилактика кариеса и воспалительных заболеваний пародонта с использованием зубных эликсиров // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. №6(141). С. 166-169.
18. Сирак С.В., Зекерьяева М.В. Изучение противовоспалительных и регенераторных свойств стоматологического геля на основе растительных компонентов, глюкозамина гидрохлорида и димексида в эксперименте // Пародонтология. 2010. Т. 15. №1. С. 46-50.
19. Сирак С.В., Коробкеев А.А., Шаповалова И.А., Михайленко А.А. Оценка риска осложнений эндодонтических манипуляций на основе показателей анатомо-топографического строения нижней челюсти // Эндодонтия Today. 2008. №2. С. 55-60.
20. Сирак С.В., Шаповалова И.А., Максимова Е.М., Пригодин С.Н. Стоматологическая заболеваемость детского населения Ставропольского края до и после внедрения программы профилактики // Стоматология детского возраста и профилактика. 2009. Т. 8. № 1. С. 64-66.
21. Сирак С.В., Казиева И.Э., Мартиросян А.К. Клинико-экспериментальное использование остеопластических материалов в сочетании с электромагнитным излучением для ускорения регенерации костных дефектов челюстей // Фундаментальные исследования. 2013. № 5-2. С. 389-393.
22. Сирак С.В., Чеботарев В.В., Сирак А.Г., Григорьян А.А. Опыт использования местных ранозаживляющих средств при лечении вульгарной пузырчатки с локализацией на слизистой оболочке полости рта и губах // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. Т. 8. № 1. С. 59-62.
23. Сирак С.В. Стоматологическая заболеваемость взрослого населения основных климатогеографических зон Ставропольского края // Диссертация на соискание ученой степени

- кандидата медицинских наук / Ставропольская государственная медицинская академия. Ставрополь, 2003.
24. Сирак А.Г., Сирак С.В. Профилактика кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта с использованием зубных эликсиров // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 4. С. 110.
 25. Сирак С.В., Слетов А.А., Мартирисян А.К., Ибрагимов И.М., Перикова М.Г. Использование пористого титана для субантральной аугментации кости при денальной имплантации (экспериментальное исследование) // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2013. Т. 8. № 3. С. 42-44.
 26. Сирак С.В., Долгалева А.А., Слетов А.А., Михайленко А.А. Изучение особенностей анатомо-топографического строения нижней челюсти для планирования эндодонтического и имплантологического лечения // *Институт стоматологии*. 2008. Т. 2. № 39. С. 84-87.
 27. Сирак А.Г., Сирак С.В. Морфофункциональные изменения в пульпе зубов экспериментальных животных при лечении глубокого кариеса и острого очагового пульпита с использованием разработанных лекарственных композиций // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 2. С. 44.
 28. Сирак С.В., Слетов А.А., Алимов А.Ш., Цховребов А.Ч., Федурченко А.В., Афанасьева О.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-гам и Пародонкол при удалении ретенированных и дистопированных нижних третьих моляров // *Стоматология*. 2008. Т. 87. №2. С. 10-14.
 29. Сирак С.В., Копылова И.А., Чеботарев В.В., Аль-асфари Ф.М.С. Использование поликомпонентной адгезивной мази в сочетании с иммуномодулирующим препаратом в комплексной терапии пузырчатки // *Пародонтология*. 2012. Т. 17. № 2. С. 62-65.
 30. Сирак С.В., Федурченко А.В., Сирак А.Г., Мажаренко Т.Г. Способ лечения радикулярной кисты челюсти // Патент на изобретение *RUS 2326648 09.01.2007*.
 31. Сирак С.В., Ибрагимов И.М., Кодзоков Б.А., Перикова М.Г. Способ субантральной аугментации кости для установки денальных имплантатов при атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти // Патент на изобретение *RUS 2469675 09.11.2011*.
 32. Сирак С.В. Клинико-анатомическое обоснование лечения и профилактики травм нижнеальвеолярного нерва, вызванных выведением пломбировочного материала в нижнечелюстной канал // Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ФГУ "Центральный научно-исследовательский институт стоматологии". Москва, 2006.
 33. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Эйдельштейн М.В., Стецюк О.У., Рябкова Е.Л., Тихонов Ю.Г., Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Александрова И.А., Ритчик Л.А., Гузугидзе Е.Н., Поликарпова С.В., Строганов В.М., Курчавов В.А., Вострикова Т.Ю., Фурлетова Н.М., Афиногенов Г.Е., Суборова Т.Н., Теца В.В., Кречикова О.И. и др. Сравнительная активность цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных грамотрицательных возбудителей инфекций в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т.5. №3. С. 259-274.
 34. Щетинин Е.В., Батулин В.А., Батулина М.В. Многолетний опыт мониторинга возбудителей инфекционных заболеваний респираторного тракта внебольничной этиологии // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012. Т. 27. № 3. С. 72-74.
 35. Щетинин Е.В., Сирак С.В., Батулин В.А., Сирак А.Г., Игнатиади О.Н., Вафияди М.Ю., Петросян Г.Г., Паразян Л.А., Дыгов Э.А., Арутюнов А.В., Цховребов А.Ч. Результаты мониторинга потребления противомикробных препаратов в амбулаторной практике // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2015. Т. 10. № 1 (37). С. 80-84. DOI: 10.14300/mnnc.2015.10013
 36. Щетинин Е.В., Сирак С.В., Игнатиади О.Н., Сирак А.Г., Демурова М.К., Дыгов Э.А. Экспериментально-лабораторное обоснование выбора антибактериальных средств для лечения периодонтита // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014. Т. 9. № 4 (36). С. 349-351.
 37. Grimm W.D., Dannan A., Giesenhagen B., Schau I., Varga G., Vukovic M. A., Sirak S.V. Translational research: palatal-derived ecto-mesenchymal stem cells from human palate: a new hope for alveolar bone and cranio-facial bone reconstruction // *International Journal of Stem Cells*. 2014. 7(1). P.23-29.
 38. Grimm, W.-D., Ploger M., Schau I., Vukovic M.A., Shchetinin E.V., Akkalaev A.B., Avanesian R.A., Sirak S.V. Complex, three-dimensional reconstruction of critical size defects following delayed implant placement using stem cell-containing subepithelial connective tissue graft and allogenic human bone blocks for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical study principles // *Medical news of North Caucasus*. 2014. № 2(9). P. 125-127. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09037.
 39. Grimm W. D., Ploger M., Schau I., Vukovic M.A., Shchetinin E., Akkalaev A. B., Arutunov A.V., Sirak S.V. Prefabricated 3d allogenic bone block in conjunction with stem cell-containing subepithelial connective tissue graft for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical study principles // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014. № 2(34). С. 175-178.

40. Mikhalchenko D.V., Poroshin A.V., Mikhalchenko V.F., Firsova I.V., Sirak S.V. Influence of transcranial electrostimulation on the osseointegration of dental implant in the experiment // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014. T.5. № 5. C.705-711.
41. Sirak S.V., Avanesyan R.A., Akkalaev A.B., Demurova M.K., Dyagtyar E.A., Sirak A.G. Microbiocenosis of oral cavity in patients with dental implants and over-dentures // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014. T.5. № 5. C.698-704.
42. Sirak S.V., Arutyunov A.V., Shchetinin E.V., Sirak A.G., Akkalaev A. B., Mikhalchenko D.V. Clinical and morphological substantiation of treatment of odontogenic cysts of the maxilla // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2014. T.5. № 5. C.682-690.
43. Sirak S.V., Shchetinin E.V. Prevention of complications in patients suffering from pathological mandibular fractures due to bisphosphonate-associated osteonecroses // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2015. T.6. № 5. C.1678-1684.
44. Stratchounski L.S., Dekhnich A.V., Kretchikov V.A., Edelstain I.A., Narezkina A.D., Afinogenov G.E., Akhmetova L.I., Boronina L.G., Gugutcidze E.N., Gudkova L.V., Zdzitovetcki D.E., Ilyina V.N., Kretchikova O.I., Marusina N.E., Multih I.G., Pylaeva S.I., Smirnov I.V., Suborova T.N., Taraban V.K., Furletova N.M. et al. Antimicrobial resistance of nosocomial strains of staphylococcus aureus in Russia: results of a prospective study. *Journal of Chemotherapy*. 2005. T.17. №1. C. 54-60.

© 2016, Кошель И.В., Кобылкина Т.Л.

Оценка эффективности использования
тканеинженерной конструкции на основе
эктомезенхимальных стволовых клеток и гидрогеля
puramatrix/3dm в эксперименте на животных

© 2016, Koshel I.V., Kobyalkina T.L.

Evaluation of the effectiveness of the use of tissue-
engineered constructs based on ectomesenchyme
stem cells and hydrogel puramatrix/3dm experiment
on animals