

## БИОПРИНТИНГ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКСТРУЗИОННЫХ МЕТОДИК И ОПТИМАЛЬНЫЕ БИОМАТЕРИАЛЫ ДЛЯ 3D-БИОПЕЧАТИ КОМПОНЕНТОВ КОЖИ

Волкова Н. А., Юрченко К. А., Дегирменджи Э. Т., Саенко Ю. С., Фомочкина И. И.,

Кубышкин А. В.

Инжиниринговый центр «Генетические и клеточные биотехнологии», Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт имени С. И. Георгиевского федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского» (Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»), 295051, бул. Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

**Для корреспонденции:** Волкова Надежда Александровна, кандидат фармацевтических наук, младший научный сотрудник Инжинирингового центра «Генетические и клеточные биотехнологии», Медицинский институт им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: nadalina.alex@yandex.ru

**For correspondence:** Nadezhda A. Volkova, PhD in Pharmaceutical science, junior researcher at the Engineering Center «Genetic and Cellular Biotechnology», Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S. I. Georgievsky V. I. Vernadsky Crimean Federal University (Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU), e-mail: nadalina.alex@yandex.ru

### Information about authors:

Volkova N. A., <https://orcid.org/0000-0002-7820-7074>

Yurchenko K. A., <https://orcid.org/0000-0002-0284-7059>

Degirmenji E. T., <https://orcid.org/0009-0000-4787-3739>

Saenko J. S., <https://orcid.org/0000-0002-5304-6112>

Fomochkina I. I., <https://orcid.org/0000-0003-3065-5748>

Kubyskhin A. V., <https://orcid.org/0000-0002-1309-4005>

### РЕЗЮМЕ

Создание функциональных тканеинженерных конструкций, способных восстанавливать поврежденные ткани, является ключевым направлением в регенеративной медицине и тканевой инженерии. 3D-биопринтинг, в частности экструзионные методики, представляет собой перспективный подход для послойного формирования каркасов, поддерживающих пролиферацию и дифференцировку клеток, а также способствующих регенерации тканей. Цель настоящего систематического обзора – проанализировать современные стратегии создания оптимальных матриц для экструзионного 3D-биопринтинга компонентов кожи и их интеграции с культурами фибробластов, а также выявить ключевые достижения и существующие ограничения в области биоинженерии кожи, с целью определения перспективных направлений исследований и практического применения в регенеративной медицине. Для поиска релевантной литературы использовались базы данных PubMed, Scopus и Google Scholar, а также специализированные журналы по биопринтингу и инженерии тканей, такие как «Tissue Engineering», «Biomaterials» и «Biofabrication». Основное внимание уделялось публикациям последних десяти лет с полным текстом и рецензированием. Результаты систематизировались с указанием автора, года, типа исследования, используемых клеточных моделей, материалов и ключевых выводов. Исследования показывают, что оптимизация состава биочернил повышает воспроизводимость печати, механическую стабильность и выживаемость клеток, обеспечивая равномерное распределение клеток в конструкции. Вместе с тем остаются значительные проблемы, включая контроль взаимодействия матрицы с клетками, обеспечение васкуляризации и масштабирование до клинически значимых результатов. Несмотря на эти ограничения, экструзионные подходы позволяют создавать жизнеспособные модели кожи для регенеративной медицины, лечения ран. Таким образом, экструзионный 3D-биопринтинг в сочетании с оптимизированными биочернилами и интеграцией фибробластов представляет собой перспективную стратегию для создания функциональных конструкций кожи. Дальнейшее совершенствование матриц, методов интеграции клеток и масштабируемых протоколов печати является необходимым для преодоления технологических и биологических барьеров и успешной клинической трансляции.

**Ключевые слова:** 3D-биопринтинг, экструзионная биопечать, матрицы для биопечати, фибробласты, выживаемость клеток.

### BIOPRINTING USING EXTRUSION TECHNIQUES AND OPTIMAL BIOMATERIALS FOR 3D BIOPRINTING OF SKIN COMPONENTS

Volkova N. A., Yurchenko K. A., Degirmenji E. T., Saenko J. S., Fomochkina I. I., Kubyskhin A. V.

Engineering Center «Genetic and Cellular Biotechnologies», Medical Institute named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

### SUMMARY

The creation of functional tissue-engineered constructs capable of restoring damaged tissues represents a key direction in regenerative medicine and tissue engineering. 3D bioprinting, particularly extrusion-based methods, offers

a promising approach for layer-by-layer fabrication of scaffolds that support cell proliferation and differentiation, as well as tissue regeneration. The aim of this systematic review is to analyze current strategies for designing optimal matrices for extrusion-based 3D bioprinting of skin components and their integration with fibroblast cultures, as well as to identify major achievements and existing limitations in skin bioengineering, with the goal of outlining promising directions for further research and clinical application in regenerative medicine. Relevant literature was searched using PubMed, Scopus, and Google Scholar, as well as specialized journals in bioprinting and tissue engineering, such as «Tissue Engineering», «Biomaterials», and «Biofabrication». The focus was on full-text, peer-reviewed publications from the last ten years. Results were systematized by author, year, study type, cell models, materials used, and key findings. Studies indicate that optimizing bioink composition improves print reproducibility, mechanical stability, and cell viability, ensuring uniform cell distribution within the construct. Nevertheless, significant challenges remain, including controlling matrix–cell interactions, ensuring vascularization, and scaling constructs to clinically relevant sizes. Despite these limitations, extrusion-based approaches enable the creation of viable skin models for regenerative medicine and wound treatment. Thus, extrusion-based 3D bioprinting combined with optimized bioinks and fibroblast integration represents a promising strategy for fabricating functional skin constructs. Further refinement of matrices, cell integration methods, and scalable printing protocols is essential to overcome technological and biological barriers and achieve successful clinical translation.

**Key words:** 3D bioprinting, extrusion bioprinting, bioprinting inks, fibroblasts, cell survival.

3D-биопринтинг – перспективно развивающаяся отрасль тканевой инженерии, предназначенная для создания тканеинженерных конструкций (ТИК) [1, 2]. Описана возможность применения биопринтинга тканей дыхательной системы для реконструкции трахеи у пациентов детского возраста с трахеомалацией [3]. Особый интерес вызывает биопечать искусственных бронхов и создание нового аэрогематического барьера [4]. Перспективна технология биопечати гепатоцитов в качестве имплантируемых ТИК, а также для моделирования заболеваний [5; 6]. Проводятся доклинические исследования эффективного восстановления остеохондроцитов у крыс после применения тканеинженерных конструкций [7]. Достижения биопечати позволяют создавать модели сердца в том числе могут заменить исследования лекарственных средств на животных [8]. 3D-печать применяется в стоматологии, для создания патологических моделей, медицинских устройств, анатомических моделей для планирования хирургических операций, обучения медицинского персонала, а также скрининга лекарственных средств [9].

Наконец, в последнее время биопечать стала широко применяться как многообещающая технология регенерации тканей кожи при ожогах и обширных ранениях [10]. Во-первых, биопечать дает возможность создать структуры, содержащие фибробласты, которые могут ускорить процесс заживления и улучшить качество восстановленной кожи. Во-вторых, использование биопечати для создания тканеинженерных конструкций позволяет персонализировать лечение для каждого пациента. Это приводит к минимальному риску возникновения реакции отторжения трансплантата, аллергических реакций и других нежелательных явлений. В-третьих, с технологией биопечати можно значительно сократить по-

требность в донорских тканях, что делает процесс лечения более доступным и устраняет проблемы, связанные с нехваткой доноров.

Таким образом, на данный момент технология 3D-биопринтинга обладает все большей значимостью в тканевой инженерии и регенеративной медицине, однако многие вопросы, связанные с материалами, клеточными моделями и эффективностью технологий, остаются недостаточно изученными. В связи с этим, цель настоящего систематического обзора – проанализировать современные стратегии создания оптимальных матриц для экструзионного 3D-биопринтинга компонентов кожи и их интеграции с культурами фибробластов, а также выявить ключевые достижения и существующие ограничения в области биоинженерии кожи, с целью определения перспективных направлений для дальнейших исследований и практического применения в регенеративной медицине.

Для поиска релевантной литературы использовались базы данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar, а также ключевые специализированные журналы по биопринтингу и инженерии тканей, такие как «Tissue Engineering», «Biomaterials» и «Biofabrication». Поиск проводился с использованием комбинаций ключевых слов, включая «3D bioprinting», «skin tissue engineering», «hydrogel scaffold», «dermal fibroblasts» и «keratinocytes». Основное внимание уделялось публикациям последних десяти лет (2015-2025 гг.), преимущественно на английском языке, с полным текстом и рецензированием. Критериями включения служили оригинальные исследования, обзоры и метаанализы, посвященные 3D-биопринтингу кожи, с использованием человеческих или животных клеток и описанием материалов, технологий печати и условий культивирования. Исключались публикации без

описания методики, дублирующие исследования, отчеты конференций без рецензирования, работы по 3D-печати других тканей. Отбор статей осуществлялся в несколько этапов: первоначальный поиск по ключевым словам, анализ заголовков и аннотаций для исключения нерелевантных публикаций, чтение полного текста для оценки соответствия критериям включения и кросс-проверка ссылок для выявления дополнительных источников. Результаты систематизировались с указанием автора, года, типа исследования, используемых клеточных моделей, материалов и ключевых выводов.

На основе выбранных и проанализированных публикаций можно выделить последовательность этапов 3D-биопечати кожи, подробно описанную в современных исследованиях. Так, В. А. Мионов и соавторы выделили три этапа биопечати [11]. На этапе препроцессинга происходит создание цифровой модели каркаса для биопечати, культивирование клеток [12]. Вначале участок, на который в дальнейшем будет проводиться имплантация, исследуется с помощью современных методов визуализации, а именно компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии. Затем определяются геометрические и математические параметры будущего тканеинженерного конструкта, его толщина моделируются компьютерной автоматизированной системой САД (Computer-Aided Design) в формате, который будет использован биопринтером [12]. Этап процессинга подразумевает насаивание ТИК на подложку, позволяя получить трехмерную структуру. На этапе постпроцессинга происходит созревание конструкта. Улучшение механических, биологических и функциональных характеристик ТИК достигается помещением его в биореактор [2; 11; 12].

3D-биопринтинг методом экструзии осуществляется посредством послойного нанесения биочернил благодаря перемещению механизированной системы и экструдера в системе координат X и Y, по горизонтали и по вертикали [2; 11; 13-15]. Печать может осуществляться с использованием давления, методом прямой печати [16]. Автоматизированная система при этом обеспечивает точное наслаивание чернил непрерывными линиями согласно заданной 3D-модели. Экструзионная биопечать позволяет использовать такие материалы, как гидрогели, сополимеры и клеточные сфероиды, причем низкая вязкость биоматериала обеспечивает большую жизнеспособность клеток, а высокая – структурный каркас конструкта [13].

Для печати используются биочернила, включающие матрицу, клетки и факторы роста. Достижение оптимальных реологических свойств тка-

неинженерного конструкта – одна из основных проблем биопринтинга, так как физико-химические свойства биоматериалов, в которых находятся клетки, требуют понимания взаимодействия клеток с внеклеточным матриксом [13].

Для изготовления биочернил используют природные (альгинат, желатин, коллаген, гиалуроновая кислота), синтетические (сложные полиэфиры молочной и гликолевой кислот), а также композитные материалы, представляющие собой гидрогель из твердой и жидкой фаз [17-19]. Гидрогель удерживает клетки и представляет собой специальную поддерживающую и транспортную среду во время и после процесса печати. При этом для достижения максимальной выживаемости и жизнеспособности клеток биоматериалы, применяемые для печати, должны отвечать ряду требований: необходимые физико-химические свойства, такие как вязкость, поверхностное натяжение, сшивание, обеспечивая легкий выход из экструдера и высокоточную печать; прочность на разрыв, жесткость и эластичность для обеспечения имитации механических свойств естественных тканей, прикрепления и размножения тканей; совместимость с тканями; удовлетворительная скорость замены биочернил тканями [13; 20]. Таким образом, разработка матрикса для биопечати решает различные задачи, которые связаны с точностью, стабильностью напечатанных конструкций, возможностью печати и выживаемости ТИК.

Йоргенсен и соавторы продемонстрировали удовлетворительное ремоделирование коллагена *in vivo* на лабораторных животных при ранах на всю толщину кожи. Матрикс был изготовлен из фибриногенового геля, смешанного с желатином, глицерином и гиалуроновой кислотой. В биочернилах суспендировали человеческие кератиноциты, фибробласты, преадипоциты. Для сшивания конструкции был использован тромбин [21].

Для создания модели васкуляризированной кожи при атопическом дерматите сотрудниками Национального центра развития трансляционных наук были использованы кератиноциты, фибробласты и перициты человека, полученные из плюрипотентных стволовых клеток. В качестве гидрогеля применяли смесь фибриногена, компонента Novogel, термочувствительного гидрогеля и апротинина. Показано, что применение гидрогеля на основе фибриногена сокращает контракцию тканеинженерного конструкта по сравнению с коллагеновыми подложками [22].

Трехмерные биопечатные эквиваленты кожи с подтвержденной морфологией и барьерной функцией были предложены Дерром и соавторами [23]. Для матрикса использовались желатин для обеспечения необходимой вязкости, раствор фи-

бриногена, а также коллаген I типа для усиления адгезии клеток, эластин с фосфатным буфером. Клетки имели достаточную жизнеспособность, наблюдалась минимальная контракция в боковой проекции благодаря введению коллагена и фибрина.

Формирование пласта из биоматериала *in situ* предложено смешивание биочернил, содержащих дермальные фибробласты человека в растворе фибриногена, коллагена и гиалуроновой кислоты [24]. Фиксированные напечатанные листы через 0, 3, 6 и 12 часов после изготовления исследовались путем окрашивания для выявления ядер и цитоскелета. Клетки успешно адаптировались к 3D-каркасу без ущерба для морфологии. Что касается кератиноцитов, то для обеспечения имитации заживления ран в эпидермальном слое, ускорения биоразложения матрикса, сокращения расстояния между клетками и формирования кластеров коллаген к биочернилам не добавлялся.

Предлагаемые Кавалло и соавторами биочернила на основе фибриногена, альгината, а также тромбина и кальция хлорида в качестве сшивающих агентов [25]. Матрица данного состава отвечает требованиям достаточной механической прочности, пористости, биоразлагаемости, биосовместимости *in vitro*. Биочернила цитосовместимы с фибробластами и кератиноцитами. Анализ жизнеспособности клеток в образцах матрицы с промывкой и без промывки после сшивания составила 94 % и 87 %.

Проводилась оценка физических и биологических характеристик фибриногенного гидрогеля, дополненного децеллюляризованным внеклеточным матриксом, полученным из кожи человека [26]. Гидрогель дополняет прочность ТИК, а также повышает жизнеспособность биоэквивалента кожи.

Разработана система матрицы и система биочернил с катехолом для получения тканеинженерных конструкций, обладающих прочностью и эластичностью, с встроенными микроканалами, имитирующими сосудистую структуру [27]. Двойная сеть на основе катехол-гиалуроновой кислоты (НАСА) и альгината, обеспечивала механические свойства биочернил, а микроканалы создавались с использованием желатина. НАСА/альгинат и желатин сначала печатались с помощью 3D-экструзионного принтера. После этого фибриноген смешивался с дермальными фибробластами человека и вводился в напечатанные каркасы для формирования геля. Для имитации пласта кожи кератиноциты вводились поверх конструкции фибробластов. Напечатанные биоэквиваленты демонстрировали высокую эластичность и способствовали формированию двухслойной структуры кожи.

Группа испанских ученых для биопечати двух слоев кожи человека использовали биочернила, содержащие плазму крови человека [28]. Культура фибробластов суспендировалась в среде DMEM, а матриксом для биоэквивалента кожи служила плазма, содержащая фибриноген и транексамовую кислоту. Сообщается о малой выраженности контракции матрикса по сравнению с коллагеновыми гидрогелями.

Схожая жизнеспособность дермальных фибробластов человека наблюдалась при попытке повышения неоднородности биочернил на основе желатина [29]. Добавление поливинилового спирта в однородные желатиновые гели приводит к микрофазному разделению, наблюдается выраженное скольжение, а также высокой жизнеспособности благодаря снижению повреждений при сдвиге во время экструзии. То же самое наблюдается при печати клеток на подложке с композитами на основе желатина и наноглины.

В исследовании для создания тканеинженерного конструкта кожи, содержащей сети фибробластов с крупными порами, слои кератиноцитов, использовались различные составы биочернил на основе желатин-метакрилата и наноцеллюлозы [30]. Как показывают результаты, что матрица на основе 10% желатин-метакрилата и 0,3% наноцеллюлозы лучше подходит для моделирования биопечатной дермы, создавая благоприятную микросреду. Кроме того, биочернила с составом 10% желатин-метакрилата / 1,5% наноцеллюлозы в качестве базального образуют достаточно прочную сеть и жесткость, необходимую для поддержки сплошных монослоев кератиноцитов, что способствует регенерации грануляционной ткани и улучшает качество заживления ран.

С целью создания гидрогеля, который можно биомимизировать под клеточную среду для различных типов тканей Цугер с коллегами использовали сочетание желатина и метилцеллюлозы [31]. Авторы отмечают возможность регулирования жесткости матрикса за счет изменения концентрации сшивающего агента – трансглутаминазы. Матрица показала высокую внутреннюю цитосовместимость, а ткани, созданные путем биопечати фибробластов, продемонстрировали удовлетворительную жизнеспособность.

Точный биоэквивалент кожи человека, перфузируемого кровеносными сосудами, получен с помощью 3D-биопечати на биочернилах описанного далее состава [32]. Для дермы использовали децеллюляризованный внеклеточный матрикс (1,5%), фибриноген, хлорид натрия, аprotинин, для сосудов – желатин, глицерин, тромбин, и, наконец, для подкожной клетчатки децеллюляризованный внеклеточный матрикс (2%), фибриноген, хлорид натрия, аprotинин. Также децел-

люляризованный внеклеточный матрикс в качестве основы для биочернил предложен Воном и соавторами [33]. Жизнеспособность клеток при использовании этого материала составляет 90%.

В качестве биочернил предлагается также использование рекомбинантного коллагена человека [34]. Фибробласты дермы человека инкапсулированы в желатиновые метакрилоил-*rhCol3* композитные биочернила и напечатаны на трансвелл-платформе. К гелю метакрилового желатина добавлялся рекомбинантный коллаген человека III типа. Так, сформирован слой дермы, на который были помещены эпидермальные кератиноциты человека для культивирования. Жизнеспособность клеток достигает 90 %, при этом модификация гидрогеля метакрилоилом приводит к снижению его жёсткости и улучшению печатаемых характеристик.

Исследования показывают, что пригодным для регенерации ран является морской коллаген, извлеченный из кожи рыбы-баса *Pangasius bocourti* [35]. Для изготовления эквивалента кожи были приготовлены биочернила путем растворения порошка морского коллагена в среде для культивирования RPMI, после этого к раствору добавляли 8 %-ый стерильный альгинат. Агентом сшивания являлся  $\text{CaCl}_2$ . Жизнеспособность тканевых структур ТИК после печати была принята за 100% и составила 139 % и 164 % на 7-й и 14-й день культивирования соответственно.

Сравнивали также биочернила полученные из рыбы голубого гренадера *Macruronus novaezelandiae*, с более распространённым коллагеном типа I, полученным из свинины [36]. Рыбий и свиной коллаген метакриллировали, растворяли в уксусной кислоте и перед печатью нейтрализовали раствором гидроксида натрия, затем полибутиленсукцинат и фотоинициатор литий фенил-2,4,6-триметилбензоилфосфинат. Инкапсулированные фибробласты сшивали воздействием УФ-света при длине волны 400 нм. Высокая жизнеспособность фибробластов наблюдалась при использовании обоих видов биочернил.

Разработаны гидрогели на основе желатинового метакрилоила с добавлением полисахарида ульванового типа, выделенный из культивируемого австралийской макроводоросли *Ulva sp.*, содержащего сульфаты, рамнозу, напоминающий гликозаминогликаны млекопитающих [37]. Фибробласты человека, инкапсулированные в матрицу, продемонстрировали высокую жизнеспособность клеток, пролиферацию. Был отмечен синтез клетками компонентов внеклеточного матрикса: коллаген I типа, коллаген III типа, эластин и фибронектин.

Эффективны в качестве биочернил также концентрированные растворы нативного коллагена

Viscoll [38]. Матрица состава Viscoll (коллаген I типа), нейтрализованный в уксусной кислоте формировала каркасы, подходящие для пространственного расположения тканевых сфероидов в виде жёстких структур, а тканеинженерный конструкт показал достаточную упругость и жизнеспособность клеток.

Значительный потенциал в регенерации кожи и последующем заживлении ран имел гидрогель COL@d-ECM/M2-Exo, обладающий совместимостью с тканями *in vivo* [39]. Были разработали гидрогели для ускорения поляризации макрофагов класса M2. Гидрогели состояли из модифицированного полидофамином альгината и желатиновых для усиления секреции M2-экзосом. Экзосомы затем помещали в биочернила из коллагена I типа и децеллюляризованного внеклеточного матрикса, полученного из куриной кожи, для экструзионной биопечати фибробластов, кератиноцитов, стволовых клеток и клеток эндотелия. Жизнеспособными оставались все клетки в течение 7 дней после культивирования. Предположительно, добавление экзосом значительно повышает жизнеспособность ТИК.

Предложены биочернила на основе комбинирования коллагена и тирамин-модифицированной гиалуроновой кислоты [40]. Наблюдалось успешное формирование коллагеновых волокон в биочернилах. Метаболическая активность была слегка снижена в первый день, но полностью восстановилась в течение первых трёх дней после помещения клеток в биочернила.

Альгинат – натуральный полисахарид, получаемый из морских водорослей. Биосовместимость с клетками и нетоксичность делает его пригодным для создания подложки при 3D-биопечати. Альгинат обладает способностью гелеобразования при контакте с ионами кальция, что позволяет создавать стабильные структуры при печати. Это необходимо для придания формы и объема ТИК. Кроме того, альгинат хорошо удерживает воду, что поддерживает жизнеспособность клеток и биологических компонентов в биочернилах, используемых в биопринтинге [41].

Был создан биосовместимый гидрогель для раневых повязок на основе желатина, альгината, дофамина и четвертичного хитозана [42]. Повязка обладает хорошей прочностью на разрыв, значительным коэффициентом набухания. Описана антибактериальная активность повязки в отношении *S. aureus* и *E. coli*. Авторами отмечается высокая жизнеспособность клеток, относительное количество выживших клеток фибробластов, которые были инкапсулированы в гель, превысило 350 % в течение 7 дней после культивирования. Дофамин обладает антиоксидантными свойствами

ми и препятствует появлению активных форм кислорода, а также воспалительному процессу.

Ким с соавторами предлагает биочернила, полученные путем конъюгации тираминовой аминогруппы с карбоксильной группой альгината и сшивания пероксидазой хрена и пероксида водорода [43]. Жизнеспособность фибробластов в гидрогеле составляет  $68,18 \pm 3,73$  %, однако добавление в смесь коллагена увеличивает ее до  $92,13 \pm 0,70$  %.

Проводились исследования различных концентраций альгината (2 %, 5 % и 10 %) в биочернилах Ши и соавторами [44]. Матрицы имели разную жесткость, вязкость и эластичность, а клетки обладали высокой жизнеспособностью.

Фибробласты человека были успешно инкапсулированы в биочернила с альгинатом натрия и нанокристаллами карбоксицеллюлозы и ксантановой камеди [45]. Матрица обладала текучестью и способностью к разжижению при сдвиге, что улучшает печатаемость. Отмечены также динамические свойства гидрогелевых чернил при сжатии. Кроме того, была отмечена хорошая жизнеспособность фибробластов.

Соотношение полимерных компонентов для фибробластов в среде желатина, целлюлозы и альгината изучалось также Эркомом с коллегами [46]. В качестве агентов сшивания использовались глутаральдегид или  $\text{CaCl}_2$ .

С целью непрерывного увлажнения ожоговых ран были разработаны гидрогелевые по-

вязки, напечатанные с помощью экструзионной 3D-биопечати [47]. В качестве матрицы использовали желатин и альгинат натрия в соотношении 5:3, биоактивное боратное стекло. Боратное стекло стимулирует клеточную активность, ускоряет заживление ран, и ремоделирует внеклеточный матрикс, подавляет воспалительный процесс благодаря уменьшению активных форм кислорода. *In vivo* при заживлении ран была исследована на крысах с ожогами второй степени. Исследование тканеинженерного конструкта *in vitro* показало, что добавление боратного стекла увеличивало прочность на разрыв, повышалась также жизнеспособность фибробластов человека, а также поддерживалась оптимальная влажность раны.

Наполнителем для гидрогеля из альгината и желатина также может быть наногидроксиапатит [48]. Гидроксиапатит обеспечивает достаточную прочность и упругость тканеинженерного конструкта. Стабильная жизнеспособность фибробластов подтверждает цитосовместимость матрицы в ходе культивирования *in vitro*.

Проанализированные результаты исследований позволили систематизировать составы гидрогелей, используемых для биопечати кожи, с указанием типов клеток, включаемых в матрицу, и ключевых особенностей каждого материала, что позволяет наглядно оценить их составные компоненты и функциональные возможности (Таблица).

**Таблица. Составы и свойства гидрогелей для биопечати кожи.**  
**Table. Composition and properties of hydrogels for skin bioprinting.**

Материал	Примеры состава гидрогелей	Клетки	Особенности
Фибриноген	фибриноген + желатин + гиалуроновая кислота; фибриноген + коллаген + гиалуроновая кислота; фибриноген + катехол-гиалурон + альгинат + желатин	кератиноциты, фибробласты, преадипоциты, дермальные клетки	эластичная структура, микроканалы, улучшенные печатаемые свойства
Коллаген	рекомбинантный коллаген III + GelMA; морской коллаген + альгинат; коллаген + тираминовая гиалуроновая кислота; альгинат + тирамин + коллаген	преимущественно фибробласты	формирование волокон, улучшенные печатаемые свойства, $\text{Ca}^{2+}$ - сшивание
Желатин	желатин + фибриноген + коллаген I + эластин; желатин + метилцеллюлоза + трансклутаминаза; желатин + ульван	фибробласты	минимальная контракция, регулируемая жесткость, стимуляция ЕСМ
Альгинат	альгинат; альгинат + карбоксицеллюлоза + ксантановая камедь; желатин + альгинат + дофамин + четвертичный хитозан	фибробласты	удержание воды, текучесть при сдвиге, прочность, антибактериальная активность
Композитные / другие	GelMA + наноцеллюлоза	кератиноциты, дермальные клетки	поддержка грануляционной ткани

Рассмотренные материалы продемонстрировали широкий спектр свойств, необходимых для успешного создания кожных компонентов, включая биосовместимость, механическую прочность и способность к клеточной адгезии. Предположительно, оптимальная матрица для экструзионного биопринтинга должна сочетать как натуральные, так и синтетические полимеры, что обеспечивает необходимую гибкость и стабильность при печати. Подходящие добавки и модификаторы могут улучшить свойства матриц, оптимизируя текучесть и вязкость, что в свою очередь влияет на качество печати и жизнеспособность клеток.

Таким образом, дальнейшие разработки биоматериалов и технологий биопринтинга позволяют открыть новые горизонты для создания функциональных ТИК и улучшения методов регенеративной медицины.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биопринтинг с использованием экструзионных методик и оптимально подобранных биоматериалов представляет собой перспективное направление в регенеративной медицине, открывающее возможности для создания полнослойных кожных эквивалентов, персонализированных имплантатов и высокоточных моделей кожи для фармакологических исследований. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию состава специальных «чернил» для 3D-биопринтинга, интеграцию клеточных компонентов и факторов роста, повышение разрешающей способности печати, а также разработку многоуровневых конструкций с васкуляризацией. При этом ключевыми препятствиями остаются технологические ограничения, включая недостаточную точность формирования гистоархитектуры и отсутствие единых стандартов качества, а также клинические барьеры, связанные с приживаемостью трансплантатов, иммунными реакциями и необходимостью соблюдения строгих регуляторных требований.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» в рамках проекта МОЛ/2024/3.

**Funding.** The study was carried out with the financial support of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University within the framework of the project MOL/2024/3.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Xiaorui L., Fuyin Z., Xudong W., Xuezheng G., Shudong Z., Hui L., Dandan D., Yubing L., Lizhen

W., Yubo F. Biomaterial inks for extrusion-based 3D bioprinting: Property, classification, modification, and selection. *Int J Bioprint*. 2022;9(2):649. doi:10.18063/ijb.v9i2.649.

2. Хесуани Ю. Д., Сергеева Н. С., Миронов В. А., Мустафин А. Г., Каприн А. Д. Введение в 3D-биопринтинг: история формирования направления, принципы и этапы биопечати. *Гены и клетки*. 2018;13(3):38-45. doi:10.23868/201811031.

3. Frejo L., Grande D. A. 3D-bioprinted tracheal reconstruction: an overview. *Bioelectron Med*. 2019;5:15. doi:10.1186/s42234-019-0031-1.

4. Целуйко С. С., Кушнарев В. А. 3D биопечать на службе дыхательной системы (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016;61:128-134.

5. Sun L., Wang Y., Zhang S., Yang H., Mao Y. 3D bioprinted liver tissue and disease models: Current advances and future perspectives. *Biomater Adv*. 2023;152:213499. doi:10.1016/j.bioadv.2023.213499.

6. Онищенко Н. А., Гулай Ю. С., Шагидулин М. Ю., Никольская А. О., Башкина Л. В. Разработка имплантируемых клеточно- и тканеинженерных конструкций вспомогательной печени для лечения печёночной недостаточности. *Гены & Клетки*. 2015;1:6-17.

7. Liu Y., Peng L., Li L., Huang C., Shi K., Meng X., Wang P., Wu M., Li L., Cao H., Wu K., Zeng Q., Pan H., Lu W.W., Qin L., Ruan C., Wang X. 3D-bioprinted BMSC-laden biomimetic multiphasic scaffolds for efficient repair of osteochondral defects in an osteoarthritic rat model. *Biomaterials*. 2021;279:121216. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121216.

8. Yong U., Kang B., Jang J. 3D bioprinted and integrated platforms for cardiac tissue modeling and drug testing. *Essays Biochem*. 2021;65(3):545-554. doi: 10.1042/EBC20200106.

9. Huang G., Zhao Y., Chen D., Wei L., Hu Z., Li J., Zhou X., Yang B., Chen Z. Applications, advancements, and challenges of 3D bioprinting in organ transplantation. *Biomater Sci*. 2024;12(6):1425-1448. doi: 10.1039/d3bm01934a.

10. Luo Y., Xu X., Ye Z., Xu Q., Li J., Liu N., Du Y. 3D bioprinted mesenchymal stromal cells in skin wound repair. *Front Surg*. 2022;9:988843. doi: 10.3389/fsurg.2022.988843.

11. Mironov V., Boland T., Trusk T., Forgacs G., Markwald R. R. Organ printing: Computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends Biotechnol*. 2003;21(4):157-161. doi:10.1016/S0167-7799(03)00033-7.

12. Fay C. D. Computer-Aided Design and Manufacturing (CAD/CAM) for Bioprinting. *Methods Mol Biol*. 2020;2140:27-41. doi:10.1007/978-1-0716-0520-2\_3.

13. Zhang J., Wehrle E., Rubert M., Müller R. 3D Bioprinting of Human Tissues: Biofabrication, Bioinks, and Bioreactors. *Int J Mol Sci.* 2021;22(8):3971. doi:10.3390/ijms22083971.
14. Mandrycky C., Wang Z., Kim K., Kim D. H. 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnol Adv.* 2016;34(4):422-434. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.12.011.
15. Derakhshanfar S., Mbeleck R., Xu K. G., Zhang X. Y., Zhong W., Xing M. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioact. Mater.* 2018;3:144-156. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.11.008.
16. You F., Eames B. F., Chen X. Application of Extrusion-Based Hydrogel Bioprinting for Cartilage Tissue Engineering. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1597. doi:10.3390/ijms18071597.
17. Perez-Valle A., Del Amo C., Andia I. Overview of Current Advances in Extrusion Bioprinting for Skin Applications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6679. doi:10.3390/ijms21186679.
18. Rossi A., Pescara T., Gambelli A. M., Gaggia F., Asthana A., Perrier Q., Basta G., Moretti M., Senin N., Rossi F., Orlando G., Calafiore R. Biomaterials for extrusion-based bioprinting and biomedical applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2024;12:1393641. doi:10.3389/fbioe.2024.1393641.
19. Arslan-Yildiz A., El Assal R., Chen P., Guven S., Inci F., Demirci U.. Towards artificial tissue models: past, present, and future of 3D bioprinting. *Biofabrication.* 2016;8(1):014103. doi: 10.1088/1758-5090/8/1/014103.
20. Murphy S. V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol.* 2014;32(8):773-85. doi:10.1038/nbt.2958.
21. Jorgensen A. M., Varkey M., Gorkun A., Clouse C., Xu L., Chou Z., Murphy S. V., Molnar J., Lee S. J., Yoo J. J., Soker S., Atala A. Bioprinted Skin Recapitulates Normal Collagen Remodeling in Full-Thickness Wounds. *Tissue Eng Part A.* 2020;26(9-10):512-526. doi:10.1089/ten.TEA.2019.0319.
22. Liu X., Michael S., Bharti K., Ferrer M., Song M.J. A biofabricated vascularized skin model of atopic dermatitis for preclinical studies. *Biofabrication.* 2020;12(3):035002. doi: 10.1088/1758-5090/ab76a1.
23. Derr K., Zou J., Luo K., Song M. J., Sittampalam G. S., Zhou C., Michael S., Ferrer M., Derr P. Fully Three-Dimensional Bioprinted Skin Equivalent Constructs with Validated Morphology and Barrier Function. *Tissue Eng Part C Methods.* 2019;25(6):334-343. doi:10.1089/ten.TEC.2018.0318.
24. Hakimi N., Cheng R., Leng L., Sotoudehfar M., Ba P. Q., Bakhtyar N., Amini-Nik S., Jeschke M. G., Günther A. Handheld skin printer: in situ formation of planar biomaterials and tissues. *Lab Chip.* 2018;18(10):1440-1451. doi:10.1039/c7lc01236e.
25. Cavallo A., Al Kayal T., Mero A., Mezzetta A., Guazzelli L., Soldani G., Losi P. Fibrinogen-Based Bioink for Application in Skin Equivalent 3D Bioprinting. *J Funct Biomater.* 2023;14(9):459. doi:10.3390/jfb14090459.
26. Jorgensen A. M., Chou Z., Gillispie G., Lee S. J., Yoo J. J., Soker S., Atala A. Decellularized Skin Extracellular Matrix (dsECM) Improves the Physical and Biological Properties of Fibrinogen Hydrogel for Skin Bioprinting Applications. *Nanomaterials (Basel).* 2020;10(8):1484. doi:10.3390/nano10081484.
27. Zhou Y., Fan Y., Chen Z., Yue Z., Wallace G. Catechol functionalized ink system and thrombin-free fibrin gel for fabricating cellular constructs with mechanical support and inner micro channels. *Biofabrication.* 2021;14(1). doi:10.1088/1758-5090/ac2ef8.
28. Chen Z., Khuu N., Xu F., Kheiri S., Yakavets I., Rakhshani F., Morozova S., Kumacheva E. Printing Structurally Anisotropic Biocompatible Fibrillar Hydrogel for Guided Cell Alignment. *Gels.* 2022;8(11):685. doi: 10.3390/gels8110685.
29. Maciel B. R., Grimm A., Oelschlaeger C., Schepers U., Willenbacher N. Targeted micro-heterogeneity in bioinks allows for 3D printing of complex constructs with improved resolution and cell viability. *Biofabrication.* 2023;15(4). doi:10.1088/1758-5090/acee22.
30. Li M., Sun L., Liu Z., Shen Z., Cao Y., Han L., Sang S., Wang J. 3D bioprinting of heterogeneous tissue-engineered skin containing human dermal fibroblasts and keratinocytes. *Biomater Sci.* 2023;11(7):2461-2477. doi: 10.1039/d2bm02092k.
31. Züger F., Berner N., Gullo M. R. Towards a Novel Cost-Effective and Versatile Bioink for 3D-Bioprinting in Tissue Engineering. *Biomimetics (Basel).* 2023;8(1):27. doi:10.3390/biomimetics8010027.
32. Kim B. S., Gao G., Kim J. Y., Cho D. W. 3D Cell Printing of Perfusable Vascularized Human Skin Equivalent Composed of Epidermis, Dermis, and Hypodermis for Better Structural Recapitulation of Native Skin. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(7):e1801019. doi:10.1002/adhm.201801019.
33. Won J. Y., Lee M. H., Kim M. J., Min K. H., Ahn G., Han J. S., Jin S., Yun W. S., Shim J. H. A potential dermal substitute using decellularized dermis extracellular matrix derived bio-ink. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):644-649. doi:10.1080/21691401.2019.1575842.
34. Yang Y., Xu R., Wang C., Guo Y., Sun W., Ouyang L. Recombinant Human Collagen-Based Bioinks for the 3D Bioprinting of Full-

- thickness Human Skin Equivalent. *Int J Bioprint.* 2022;8(4):611. doi:10.18063/ijb.v8i4.611.
35. Cavallo A., Al Kayal T., Mero A., Mezzetta A., Pisani A., Foffa I., Vecoli C, Buscemi M, Guazzelli L, Soldani G, Losi P. Marine Collagen-Based Bioink for 3D Bioprinting of a Bilayered Skin Model. *Pharmaceutics.* 2023;15(5):1331. doi:10.3390/pharmaceutics15051331.
36. Maher M., Glattauer V., Onofrillo C., Duchi S., Yue Z., Hughes T.C., Ramshaw J.A.M., Wallace G.G. Suitability of Marine- and Porcine-Derived Collagen Type I Hydrogels for Bioprinting and Tissue Engineering Scaffolds. *Mar Drugs.* 2022;20(6):366. doi:10.3390/md20060366.
37. Chen X., Yue Z., Winberg P. C., Lou Y. R., Beirne S., Wallace G. G. 3D bioprinting dermal-like structures using species-specific ulvan. *Biomater Sci.* 2021;9(7):2424-2438. doi: 10.1039/d0bm01784a.
38. Osidak E. O., Karalkin P.A., Osidak M.S., Parfenov V.A., Sivogrivov D. E., Pereira F. D. A. S., Gryadunova A. A., Koudan E. V., Khesuani Y. D., Kasyanov V. A., Belousov S.I., Krashennnikov S. V., Grigoriev T.E., Chvalun S.N., Bulanova E.A., Mironov V. A., Domogatsky S. P. Viscoll collagen solution as a novel bioink for direct 3D bioprinting. *J Mater Sci Mater Med.* 2019;30(3):31. doi:10.1007/s10856-019-6233-y.
39. Dutta S. D., An J.M., Hexiu J., Randhawa A., Ganguly K., Patil T. V., Thambi T., Kim J., Lee Y. K., Lim K. T. 3D bioprinting of engineered exosomes secreted from M2-polarized macrophages through immunomodulatory biomaterial promotes in vivo wound healing and angiogenesis. *Bioact Mater.* 2024;45:345-362. doi:10.1016/j.bioactmat.2024.11.026.
40. Kim S. D., Jin S., Kim S., Son D., Shin M. Tyramine-Functionalized Alginate-Collagen Hybrid Hydrogel Inks for 3D-Bioprinting. *Polymers (Basel).* 2022;14(15):3173. doi:10.3390/polym14153173.
41. Mancha Sánchez E., Gómez-Blanco J. C., López Nieto E., Casado J. G., Macías-García A., Díaz Díez M. A., Carrasco-Amador J. P., Torrejón Martín D., Sánchez-Margallo F. M., Pagador J. B. Hydrogels for Bioprinting: A Systematic Review of Hydrogels Synthesis, Bioprinting Parameters, and Bioprinted Structures Behavior. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:776. doi:10.3389/fbioe.2020.00776.
42. Yueqi L., Jie X., Ya S., Huan F., Jiaqi L., Siyao L., Yuen Yee C., Yi N., Wenfang L., Bo P., Kedong S. A biocompatible double-crosslinked gelatin/ sodium alginate/dopamine/quaternized chitosan hydrogel for wound dressings based on 3D bioprinting technology. *Int J Bioprint.* 2023;9(2):689. doi:10.18063/ijb.v9i1.689.
43. Kim S. D., Jin S., Kim S., Son D., Shin M. Tyramine-Functionalized Alginate-Collagen Hybrid Hydrogel Inks for 3D-Bioprinting. *Polymers (Basel).* 2022;14(15):3173. doi:10.3390/polym14153173.
44. Shi P., Laude A., Yeong W.Y. Investigation of cell viability and morphology in 3D bio-printed alginate constructs with tunable stiffness. *J Biomed Mater Res A.* 2017;105(4):1009-1018. doi:10.1002/jbm.a.35971.
45. Kumar A., I Matari I.A., Han S.S. 3D printable carboxylated cellulose nanocrystal-reinforced hydrogel inks for tissue engineering. *Biofabrication.* 2020;12(2):025029. doi: 10.1088/1758-5090/ab736e.
46. Erkoç P., Uvak I., Nazeer M. A., Batool S. R., Odeh Y. N., Akdogan O., Kizilel S. 3D Printing of Cytocompatible Gelatin-Cellulose-Alginate Blend Hydrogels. *Macromol Biosci.* 2020;20(10):e2000106. doi:10.1002/mabi.202000106.
47. Fayyazbakhsh F., Khayat M. J., Sadler C., Day D., Huang Y. W., Leu M. C. 3D-printed hydrogels dressings with bioactive borate glass for continuous hydration and treatment of second-degree burns. *Int J Bioprint.* 2023;9(6):0118. doi:10.36922/ijb.0118.
48. Roy Chowdhury S., Dey K., Basu B. 3D Extrusion-Printed Alginate-Gelatin Hydrogel Modified with Nanoscale Hydroxyapatite: A Comprehensive Understanding of Process Science and Evaluation of the Antimicrobial Property. *ACS Omega.* 2025;10(18):18428-18443. doi: 10.1021/acsomega.4c10743.

## REFERENCES

- Xiaorui L., Fuyin Z., Xudong W., Xuezheng G., Shudong Z., Hui L., Dandan D., Yubing L., Lizhen W., Yubo F. Biomaterial inks for extrusion-based 3D bioprinting: Property, classification, modification, and selection. *Int J Bioprint.* 2022;9(2):649. doi:10.18063/ijb.v9i2.649.
- Khesuani Yu. D., Sergeeva N. S., Mironov V. A., Mustafin A. G., Kaprin A. D. Introduction to 3D-bioprinting: the history, principles and stages. *Genes & Cells.* 2018; 13(3):38-45. (In Russ.). doi: 10.23868/201811031.
- Frejo L., Grande D. A. 3D-bioprinted tracheal reconstruction: an overview. *Bioelectron Med.* 2019;5:15. doi:10.1186/s42234-019-0031-1.
- Tseluyko S. S., Kushnarev V. A. 3D bioprinting in the service of the respiratory system (review). *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2016;61:128-134. (In Russ.).
- Sun L., Wang Y., Zhang S., Yang H., Mao Y. 3D bioprinted liver tissue and disease models: Current advances and future perspectives. *Biomater Adv.* 2023;152:213499. doi:10.1016/j.bioadv.2023.213499.
- Onishchenko N. A., Gulay Y. S., Shagidulin M. Y., Nikolskaya A. O., Bashkina L. V. Development

of implantable cell-tissue-engineering designs of auxiliary liver for the treatment of liver failure. *Genes & Cells*. 2015;1:6-17. (In Russ.).

7. Liu Y., Peng L., Li L., Huang C., Shi K., Meng X., Wang P., Wu M., Li L., Cao H., Wu K., Zeng Q., Pan H., Lu W.W., Qin L., Ruan C., Wang X. 3D-bioprinted BMSC-laden biomimetic multiphasic scaffolds for efficient repair of osteochondral defects in an osteoarthritic rat model. *Biomaterials*. 2021;279:121216. doi:10.1016/j.biomaterials.2021.121216.

8. Yong U., Kang B., Jang J. 3D bioprinted and integrated platforms for cardiac tissue modeling and drug testing. *Essays Biochem*. 2021;65(3):545-554. doi: 10.1042/EBC20200106.

9. Huang G., Zhao Y., Chen D., Wei L., Hu Z., Li J., Zhou X., Yang B., Chen Z. Applications, advancements, and challenges of 3D bioprinting in organ transplantation. *Biomater Sci*. 2024;12(6):1425-1448. doi: 10.1039/d3bm01934a.

10. Luo Y., Xu X., Ye Z., Xu Q., Li J., Liu N., Du Y. 3D bioprinted mesenchymal stromal cells in skin wound repair. *Front Surg*. 2022;9:988843. doi: 10.3389/fsurg.2022.988843.

11. Mironov V., Boland T., Trusk T., Forgacs G., Markwald R. R. Organ printing: Computer-aided jet-based 3D tissue engineering. *Trends Biotechnol*. 2003;21(4):157-161. doi: 10.1016/S0167-7799(03)00033-7.

12. Fay C. D. Computer-Aided Design and Manufacturing (CAD/CAM) for Bioprinting. *Methods Mol Biol*. 2020;2140:27-41. doi:10.1007/978-1-0716-0520-2\_3.

13. Zhang J., Wehrle E., Rubert M., Müller R. 3D Bioprinting of Human Tissues: Biofabrication, Bioinks, and Bioreactors. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):3971. doi:10.3390/ijms22083971.

14. Mandrycky C., Wang Z., Kim K., Kim D. H. 3D bioprinting for engineering complex tissues. *Biotechnol Adv*. 2016;34(4):422-434. doi:10.1016/j.biotechadv.2015.12.011.

15. Derakhshanfar S., Mbeleck R., Xu K. G., Zhang X. Y., Zhong W., Xing M. 3D bioprinting for biomedical devices and tissue engineering: A review of recent trends and advances. *Bioact. Mater*. 2018;3:144-156. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.11.008.

16. You F., Eames B. F., Chen X. Application of Extrusion-Based Hydrogel Bioprinting for Cartilage Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1597. doi:10.3390/ijms18071597.

17. Perez-Valle A., Del Amo C., Andia I. Overview of Current Advances in Extrusion Bioprinting for Skin Applications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6679. doi:10.3390/ijms21186679.

18. Rossi A., Pescara T., Gambelli A. M., Gaggia F., Asthana A., Perrier Q., Basta G., Moretti M., Senin N., Rossi F., Orlando G., Calafiore R.

Biomaterials for extrusion-based bioprinting and biomedical applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2024;12:1393641. doi:10.3389/fbioe.2024.1393641.

19. Arslan-Yildiz A., El Assal R., Chen P., Guven S., Inci F., Demirci U.. Towards artificial tissue models: past, present, and future of 3D bioprinting. *Biofabrication*. 2016;8(1):014103. doi: 10.1088/1758-5090/8/1/014103.

20. Murphy S. V., Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. 2014;32(8):773-85. doi:10.1038/nbt.2958.

21. Jorgensen A. M., Varkey M., Gorkun A., Clouse C., Xu L., Chou Z., Murphy S. V., Molnar J., Lee S. J., Yoo J. J., Soker S., Atala A. Bioprinted Skin Recapitulates Normal Collagen Remodeling in Full-Thickness Wounds. *Tissue Eng Part A*. 2020;26(9-10):512-526. doi:10.1089/ten.TEA.2019.0319.

22. Liu X., Michael S., Bharti K., Ferrer M., Song M.J. A biofabricated vascularized skin model of atopic dermatitis for preclinical studies. *Biofabrication*. 2020;12(3):035002. doi: 10.1088/1758-5090/ab76a1.

23. Derr K., Zou J., Luo K., Song M. J., Sittampalam G. S., Zhou C., Michael S., Ferrer M., Derr P. Fully Three-Dimensional Bioprinted Skin Equivalent Constructs with Validated Morphology and Barrier Function. *Tissue Eng Part C Methods*. 2019;25(6):334-343. doi:10.1089/ten.TEC.2018.0318.

24. Hakimi N., Cheng R., Leng L., Sotoudehfar M., Ba P. Q., Bakhtyar N., Amini-Nik S., Jeschke M. G., Günther A. Handheld skin printer: in situ formation of planar biomaterials and tissues. *Lab Chip*. 2018;18(10):1440-1451. doi:10.1039/c7lc01236e.

25. Cavallo A., Al Kayal T., Mero A., Mezzetta A., Guazzelli L., Soldani G., Losi P. Fibrinogen-Based Bioink for Application in Skin Equivalent 3D Bioprinting. *J Funct Biomater*. 2023;14(9):459. doi:10.3390/jfb14090459.

26. Jorgensen A. M., Chou Z., Gillispie G., Lee S. J., Yoo J. J., Soker S., Atala A. Decellularized Skin Extracellular Matrix (dsECM) Improves the Physical and Biological Properties of Fibrinogen Hydrogel for Skin Bioprinting Applications. *Nanomaterials (Basel)*. 2020;10(8):1484. doi:10.3390/nano10081484.

27. Zhou Y., Fan Y., Chen Z., Yue Z., Wallace G. Catechol functionalized ink system and thrombin-free fibrin gel for fabricating cellular constructs with mechanical support and inner micro channels. *Biofabrication*. 2021;14(1). doi:10.1088/1758-5090/ac2ef8.

28. Chen Z., Khuu N., Xu F., Kheiri S., Yakavets I., Rakhshani F., Morozova S., Kumacheva E. Printing Structurally Anisotropic Biocompatible

- Fibrillar Hydrogel for Guided Cell Alignment. *Gels*. 2022;8(11):685. doi: 10.3390/gels8110685.
29. Maciel B. R., Grimm A., Oelschlaeger C., Schepers U., Willenbacher N. Targeted micro-heterogeneity in bioinks allows for 3D printing of complex constructs with improved resolution and cell viability. *Biofabrication*. 2023;15(4). doi:10.1088/1758-5090/acee22.
30. Li M., Sun L., Liu Z., Shen Z., Cao Y., Han L., Sang S., Wang J. 3D bioprinting of heterogeneous tissue-engineered skin containing human dermal fibroblasts and keratinocytes. *Biomater Sci*. 2023;11(7):2461-2477. doi: 10.1039/d2bm02092k.
31. Züger F., Berner N., Gullo M. R. Towards a Novel Cost-Effective and Versatile Bioink for 3D-Bioprinting in Tissue Engineering. *Biomimetics (Basel)*. 2023;8(1):27. doi:10.3390/biomimetics8010027.
32. Kim B. S., Gao G., Kim J. Y., Cho D. W. 3D Cell Printing of Perfusable Vascularized Human Skin Equivalent Composed of Epidermis, Dermis, and Hypodermis for Better Structural Recapitulation of Native Skin. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(7):e1801019. doi:10.1002/adhm.201801019.
33. Won J. Y., Lee M. H., Kim M. J., Min K. H., Ahn G., Han J. S., Jin S., Yun W. S., Shim J. H. A potential dermal substitute using decellularized dermis extracellular matrix derived bio-ink. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2019;47(1):644-649. doi:10.1080/21691401.2019.1575842.
34. Yang Y., Xu R., Wang C., Guo Y., Sun W., Ouyang L. Recombinant Human Collagen-Based Bioinks for the 3D Bioprinting of Full-thickness Human Skin Equivalent. *Int J Bioprint*. 2022;8(4):611. doi:10.18063/ijb.v8i4.611.
35. Cavallo A., Al Kayal T., Mero A., Mezzetta A., Pisani A., Foffa I., Vecoli C, Buscemi M, Guazzelli L, Soldani G, Losi P. Marine Collagen-Based Bioink for 3D Bioprinting of a Bilayered Skin Model. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1331. doi:10.3390/pharmaceutics15051331.
36. Maher M., Glattauer V., Onofrillo C., Duchi S., Yue Z., Hughes T.C., Ramshaw J.A.M., Wallace G.G. Suitability of Marine- and Porcine-Derived Collagen Type I Hydrogels for Bioprinting and Tissue Engineering Scaffolds. *Mar Drugs*. 2022;20(6):366. doi:10.3390/md20060366.
37. Chen X., Yue Z., Winberg P. C., Lou Y. R., Beirne S., Wallace G. G. 3D bioprinting dermal-like structures using species-specific ulvan. *Biomater Sci*. 2021;9(7):2424-2438. doi: 10.1039/d0bm01784a.
38. Osidak E. O., Karalkin P.A., Osidak M.S., Parfenov V.A., Sivogrivov D. E., Pereira F. D. A. S., Gryadunova A. A., Koudan E. V., Khesuani Y. D., Kasyanov V. A., Belousov S.I., Krashenninnikov S. V., Grigoriev T.E., Chvalun S.N., Bulanova E.A., Mironov V. A., Domogatsky S. P. Viscoll collagen solution as a novel bioink for direct 3D bioprinting. *J Mater Sci Mater Med*. 2019;30(3):31. doi:10.1007/s10856-019-6233-y.
39. Dutta S. D., An J.M., Hexiu J., Randhawa A., Ganguly K., Patil T. V., Thambi T., Kim J., Lee Y. K., Lim K. T. 3D bioprinting of engineered exosomes secreted from M2-polarized macrophages through immunomodulatory biomaterial promotes in vivo wound healing and angiogenesis. *Bioact Mater*. 2024;45:345-362. doi:10.1016/j.bioactmat.2024.11.026.
40. Kim S. D., Jin S., Kim S., Son D., Shin M. Tyramine-Functionalized Alginate-Collagen Hybrid Hydrogel Inks for 3D-Bioprinting. *Polymers (Basel)*. 2022;14(15):3173. doi:10.3390/polym14153173.
41. Mancha Sánchez E., Gómez-Blanco J. C., López Nieto E., Casado J. G., Macías-García A., Díaz Díez M. A., Carrasco-Amador J. P., Torrejón Martín D., Sánchez-Margallo F. M., Pagador J. B. Hydrogels for Bioprinting: A Systematic Review of Hydrogels Synthesis, Bioprinting Parameters, and Bioprinted Structures Behavior. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:776. doi:10.3389/fbioe.2020.00776.
42. Yueqi L., Jie X., Ya S., Huan F., Jiaqi L., Siyao L., Yuen Yee C., Yi N., Wenfang L., Bo P., Kedong S. A biocompatible double-crosslinked gelatin/ sodium alginate/dopamine/quaternized chitosan hydrogel for wound dressings based on 3D bioprinting technology. *Int J Bioprint*. 2023;9(2):689. doi:10.18063/ijb.v9i1.689.
43. Kim S. D., Jin S., Kim S., Son D., Shin M. Tyramine-Functionalized Alginate-Collagen Hybrid Hydrogel Inks for 3D-Bioprinting. *Polymers (Basel)*. 2022;14(15):3173. doi:10.3390/polym14153173.
44. Shi P., Laude A., Yeong W.Y. Investigation of cell viability and morphology in 3D bio-printed alginate constructs with tunable stiffness. *J Biomed Mater Res A*. 2017;105(4):1009-1018. doi:10.1002/jbm.a.35971.
45. Kumar A., I Matari I.A., Han S.S. 3D printable carboxylated cellulose nanocrystal-reinforced hydrogel inks for tissue engineering. *Biofabrication*. 2020;12(2):025029. doi: 10.1088/1758-5090/ab736e.
46. Erkoc P., Uvak I., Nazeer M. A., Batool S. R., Odeh Y. N., Akdogan O., Kizilel S. 3D Printing of Cytocompatible Gelatin-Cellulose-Alginate Blend Hydrogels. *Macromol Biosci*. 2020;20(10):e2000106. doi:10.1002/mabi.202000106.
47. Fayyazbakhsh F., Khayat M. J., Sadler C., Day D., Huang Y. W., Leu M. C. 3D-printed hydrogels dressings with bioactive borate glass for continuous hydration and treatment of second-degree burns. *Int J Bioprint*. 2023;9(6):0118. doi:10.36922/ijb.0118.
48. Roy Chowdhury S., Dey K., Basu B. 3D Extrusion-Printed Alginate-Gelatin Hydrogel Modified with Nanoscale Hydroxyapatite: A

Comprehensive Understanding of Process Science  
and Evaluation of the Antimicrobial Property. ACS

Omega. 2025;10(18):18428-18443. doi:10.1021/  
acsomega.4c10743.