

**БИОТЕХНОЛОГИЯ/BIOTECHNOLOGY**DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.96> EDN: HOGMTM**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИРОДНЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ (АЛЬГИНАТА И КОЛЛАГЕНА) В ТЕХНОЛОГИИ 3D-БИОПРИНТИНГА ОРГАНОВ**

Научная статья

Белкин Д.О.^{1,*}, Яковлюк Р.О.², Замятин Е.А.³² ORCID : 0009-0002-8834-2605;^{1,2,3} Российский биотехнологический университет, Москва, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (damirbelkin05[at]gmail.com)

Аннотация

Данная научно-исследовательская работа посвящена всестороннему изучению и систематизации современных биоматериалов, применяемых в инновационной технологии трехмерной биопечати функциональных органов и тканей. В условиях глобального дефицита донорских ресурсов поиск альтернативных высокотехнологичных материалов становится приоритетной задачей современной регенеративной медицины. В представленном бюллетене детально анализируются физико-химические свойства, реологические характеристики и биологическая совместимость различных классов веществ. Особое внимание уделено природным гидрогелям, таким как альгинат натрия и коллаген, а также синтетическим полимерам и фотополимерным смолам. Автор подробно описывает молекулярную структуру материалов и механизмы их химической модификации, в частности, процессы фотоиндуцированной полимеризации метакрилизованного желатина (GelMA), обеспечивающего высокую жизнеспособность инкапсулированных клеток. В работе приводится сравнительный анализ эффективности использования различных биочернил в зависимости от требуемой механической прочности и скорости биodeградации создаваемых конструкций. Полученные результаты позволяют глубже понять архитектуру биопринтинга и намечают векторы развития биотехнологий для создания персонализированных имплантатов нового поколения. Работа вносит существенный вклад в теоретическую базу биомедицинской инженерии и может быть использована как фундаментальное пособие для дальнейших практических разработок.

Ключевые слова: 3D-печать, 3D-биопринтинг, гидрогели, полимеры, фотополимерные смолы, биотехнология.**A COMPARATIVE ANALYSIS AND PROSPECTS FOR THE USE OF NATURAL HYDROGELS (ALGINATE AND COLLAGEN) IN 3D ORGAN BIOPRINTING TECHNOLOGY**

Research article

Belkin D.O.^{1,*}, Yakovlyuk R.O.², Zamyatin E.A.³² ORCID : 0009-0002-8834-2605;^{1,2,3} Russian University of Biotechnology, Moscow, Russian Federation

* Corresponding author (damirbelkin05[at]gmail.com)

Abstract

This research article is devoted to a comprehensive study and systematisation of modern biomaterials used in innovative 3D bioprinting technologies for functional organs and tissues. In the context of a global shortage of donor resources, the search for alternative high-tech materials has become a priority for modern regenerative medicine. This bulletin provides a detailed analysis of the physicochemical properties, rheological characteristics and biocompatibility of various classes of substances. Particular attention is paid to natural hydrogels, such as sodium alginate and collagen, as well as synthetic polymers and photopolymer resins. The author describes in detail the molecular structure of the materials and the mechanisms of their chemical modification, in particular the processes of photo-induced polymerisation of methacrylated gelatin (GelMA), which ensures high viability of the encapsulated cells. The work presents a comparative analysis of the effectiveness of various bioinks depending on the required mechanical strength and rate of biodegradation of the structures being created. The obtained results provide a deeper understanding of the architecture of bioprinting and outline directions for the development of biotechnologies to create a new generation of personalised implants. This paper makes a significant contribution to the theoretical foundation of biomedical engineering and can serve as a fundamental guide for further practical applications.

Keywords: 3D printing, 3D bioprinting, hydrogels, polymers, photopolymer resins, biotechnology.**Введение****1.1. Актуальность проблемы**

Экструзионная 3D-печать тканеинженерных конструктов требует биочернил, удовлетворяющих двум группам критериев: технологическим (формализуемая вязкость, тиксотропия, скорость гелеобразования) и биологическим (цитосовместимость, поддержка клеточных функций). Природные гидрогели, такие как альгинат и коллаген, по отдельности не соответствуют всем требованиям: альгинат обладает отличной печатностью, но биологической инертностью, коллаген является эталоном биосовместимости, но имеет неудовлетворительные реологические свойства для печати.

1.2. Обоснование выбора материалов и постановка проблемы

Создание композитных систем «альгинат-коллаген» рассматривается как перспективный путь синергетического объединения их преимуществ. Однако процесс разработки такого композита требует системного подхода к оптимизации, так как изменение одного параметра (например, соотношения компонентов) комплексно влияет как на вязкость, так и на клеточный ответ.

1.3. Цель и задачи работы

Цель: На основе анализа литературных данных разработать теоретическое обоснование и методологию оптимизации композитных гидрогелей на основе альгината и коллагена для экструзионной 3D-печати.

Задачи:

1. Провести сравнительный анализ физико-химических и биологических свойств альгината и коллагена как индивидуальных компонентов биочернил.
2. Систематизировать данные о влиянии ключевых параметров (соотношение компонентов, концентрация, тип и степень сшивания, модификация) на реологические свойства и биосовместимость композитов.
3. Разработать поэтапную экспериментальную стратегию оптимизации, включающую протоколы синтеза, реологической характеристики, оценки печатности и биосовместимости.
4. На основе теоретического анализа предложить гипотетические зависимости «состав-свойство» и определить ожидаемый диапазон оптимальных параметров.

Методы и принципы исследования

2.1. Теоретические предпосылки и анализ литературных данных

2.1.1. Стратегия исследования

В работе применен системный подход к анализу реологических и биологических свойств гидрогелей. Методология базируется на синтезе экспериментальных данных, полученных в ходе анализа публикаций за 2018–2024 гг. Основной принцип — сопоставление полимерных характеристик с требованиями к экструзионной печати (согласно стандартам ISO/ASTM для биофабрикации).

2.1.2. Параметры оценки (принципы)

Исследование строится на трех критических принципах отбора материалов:

1. Принцип печатности (Printability): способность гидрогеля сохранять структуру после экструзии. Оценивается через вязкость (η) и предел текучести.
2. Принцип биомиметики: соответствие материала естественному внеклеточному матриксу (ECM).
3. Принцип кинетической стабильности: скорость перехода из жидкого состояния в гелеобразное (Cross-linking rate)

Таблица 1 - Сводная таблица параметров

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.96.1>

Параметр(критерий)	Альгинат натрия (Alginate)	Коллаген (Collagen)	Оптимальное значение для 3D-печати (Target)
Реологический профиль	Псевдопластический (Shear-thinning)	Низковязкий (требует загустителей)	Тиксотропное поведение
Механизм сшивания	Ионный (Ca ²⁺ , мгновенно)	Термический (37°C, 20-40 мин)	Двойное сшивание (Dual-crosslinking)
Модуль упругости (G'), кПа	1–10	0,1–0,5	2–5 (для мягких тканей)
Адгезия клеток	Низкая (требует RGD-пептидов)	Исключительно высокая	Наличие сайтов связывания
Усадка, %	Минимальная (<5)	Высокая (до 30–50)	<10

2.1.3. Выявленные ключевые параметры для оптимизации

На основе анализа сформулированы основные «рычаги» управления свойствами композита:

1. Соотношение альгинат/коллаген (основной параметр).
2. Общая концентрация полимеров в растворе.
3. Степень и метод предварительного сшивания альгинатной фазы (концентрация Ca²⁺).
4. Наличие и концентрация биоактивных лигандов (RGD-пептид).

2.2. Предлагаемая экспериментальная методология

2.2.1. Общая стратегия оптимизации

Предлагается использовать пошаговый подход, варьируя один ключевой параметр при фиксированных остальных с последующей комплексной оценкой.

2.2.2. План синтеза композитных составов

1. Материалы: Альгинат натрия (M/G ~1.5), коллаген I типа, CaCl₂, буферные растворы.
2. Серии составов:
 - Серия А (влияние соотношения): Фиксированная общая концентрация 2% (w/v), соотношение Альг/Колл: 100/0, 90/10, 70/30, 50/50, 0/100.



• Серия Б (влияние сшивания): Для оптимального из Серии А состава варьировать конечную концентрацию Ca^{2+} (0, 5, 10, 20 мМ).

• Серия В (влияние модификации): Для оптимального состава из Серий А и Б приготовить аналоги, содержащие ковалентно пришитый RGD-пептид (конц. 5–15 мкг/мг альгината).

2.2.3. Протоколы характеристики

• Реологический анализ: Проводить на ротационном реометре. Измерять:

а) кривые течения (вязкость vs скорость сдвига) для оценки поведения при экструзии;

б) амплитудные и частотные развертки для определения модуля упругости (G').

• Оценка печатности: Печать стандартных решётчатых конструктов (сопло 22G, давление 15–25 кПа). Расчет коэффициента печатности (PF) на основе анализа микрофотографий.

• Оценка биосовместимости *in vitro* (стандартные протоколы):

• Непрямой тест (МТТ/Аламар Блю): Культивирование фибробластов в среде, кондиционированной гелями.

• Прямой тест на адгезию: Посев клеток на поверхность гелей с последующим окрашиванием живых/мёртвых и фаллоидином для анализа морфологии.

• Тест на инкапсуляцию: Включение клеток в состав чернил перед печатью/гелеобразованием и оценка жизнеспособности через 1–7 дней.

2.2.4. Критерии оптимизации и анализ данных

Оптимальным будет считаться состав, одновременно удовлетворяющий пороговым значениям:

1. Вязкость при скорости сдвига 10 с^{-1} : 10 - 50 Па·с (для экструзии через сопло 22G).

2. Модуль упругости G' (1 Гц) > 100 Па (для сохранения формы после печати).

3. Коэффициент печатности PF > 0.9.

4. Относительная жизнеспособность клеток при прямом контакте > 80% (от контроля).

Основные результаты

В ходе сравнительного анализа физико-химических и технологических параметров альгината и коллагена были выделены три ключевых аспекта, определяющих их эффективность в 3D-биофабрикации.

3.1. Реологические параметры и экструзионная способность

Анализ показал, что **альгинат натрия** обладает выраженным псевдопластическим поведением (shear-thinning). Это позволяет ему легко проходить через узкие сопла принтера под давлением, мгновенно восстанавливая вязкость после выхода. **Результат:** Альгинат обеспечивает высокое разрешение печати (до 100 мкм) и стабильность многослойных конструкций. **Коллаген:** В чистом виде при физиологических концентрациях (3–5 мг/мл) обладает слишком низкой вязкостью.

3.2. Механизмы и кинетика гелеобразования (Cross-linking)

Сравнение методов стабилизации структуры выявило принципиальное различие в скорости формирования каркаса: **Альгинат:** Ионное сшивание при взаимодействии с двухвалентными катионами (Ca^{2+}) происходит в течение нескольких секунд. Это критически важно для предотвращения «растекания» биочернил. **Коллаген:** Требуется процесс фибриллогенеза (самосборки), который занимает 20–40 минут при температуре 37°C. **Вывод:** Использование коллагена как моно-материала затрудняет печать вертикально ориентированных объектов без использования поддерживающих ванн (например, технологии FRESH).

3.3. Биосовместимость и микроархитектура

При изучении морфологии полученных гидрогелей были зафиксированы следующие данные: **Пористость:** Коллагеновые волокна образуют пористую сеть, имитирующую естественный внеклеточный матрикс, что способствует беспрепятственной диффузии нутриентов и кислорода. **Клеточные сайты:** В отличие от альгината, который является «биологически инертным», коллаген содержит специфические последовательности аминокислот, распознаваемые клеточными интегринами. Это обеспечивает адгезию (прикрепление) клеток и предотвращает апоптоз (гибель клеток) после печати.

Таблица 2 - Таблица физико-химических показателей

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.96.2>

Показатель	Альгинат(2% раствор)	Коллаген(4 мг/мл)	Значимость для биопринтинга
Предел текучести (Yield Stress)	Высокий	Крайне низкий	Удержание формы после выхода из сопла
Усадка при сшивании, %	<3	15–30	Точность соответствия 3D-модели
Проницаемость (диффузия)	Средняя	Высокая	Жизнеспособность клеток внутри объема
Температурный режим	Стабилен 4–40°C	Термочувствителен	Ограничение условий печати



Обсуждение результатов и перспективы развития

Проведенный сравнительный анализ подтверждает наличие фундаментального «технологического разрыва» между реологическими требованиями экструзионной печати и биологическими потребностями клеточных культур.

4.1. Синергия композитных систем

Основная проблема использования чистого альгината заключается в его «биологической слепоте». Клетки в альгинатной матрице находятся в механическом плену, не имея возможности для адгезии. С другой стороны, коллаген, являясь золотым стандартом биосовместимости, не обладает пределом текучести (yield stress), необходимым для создания послойных 3D-структур. Автор полагает, что решение кроется в создании интерпенетрирующих полимерных сетей (IPN). В такой системе альгинат выступает в роли «временного экзоскелета», который удерживает форму во время печати и ионного сшивания Ca^{2+} . Коллаген же формирует внутреннюю микросреду, обеспечивая фибрилlogenез и создавая сайты связывания (RGD-последовательности) для интеграции клеток.

4.2. Оптимизация параметров сшивания (Cross-linking)

На основе анализа работ 2018–2024 гг. можно сделать вывод, что критическим фактором успеха является двойное сшивание (Dual-crosslinking). Традиционное ионное сшивание альгината часто приводит к избыточной жесткости, что подавляет пролиферацию клеток. *Перспективным подходом* видится использование частичного предварительного сшивания альгината для достижения нужной вязкости, с последующим термическим гелеобразованием коллагена при 37°C уже внутри печатного конструкта. Это позволяет минимизировать стресс сдвига (shear stress) на клетки в момент прохождения через сопло принтера.

4.3. Влияние на регенеративную медицину и биофабрикацию

Переход от гомогенных материалов к мультикомпонентным гидрогелям — это не просто техническое улучшение, а качественный скачок к созданию функциональных органов. Композиты «альгинат-коллаген» позволяют имитировать градиентную структуру тканей (например, переход от хряща к кости), варьируя концентрацию компонентов в реальном времени. Автор подчеркивает, что разработка стандартизированных протоколов для таких композитов — это необходимый шаг к автоматизированной биофабрикации. В долгосрочной перспективе это позволит нивелировать проблему нехватки донорских органов и откроет путь к персонализированной медицине.

Заключение

В результате проведенного системного анализа свойств альгината натрия и коллагена I типа в контексте задач экструзионного 3D-биопринтинга можно сформулировать следующие выводы:

Технологическая комплементарность: установлено, что данные гидрогели обладают взаимодополняющими характеристиками. Альгинат натрия обеспечивает необходимый предел текучести и высокую скорость ионного сшивания (Ca^{2+}), что гарантирует структурную точность печати. Коллаген, в свою очередь, компенсирует биологическую инертность альгината, предоставляя клеткам естественные сайты адгезии и сигналинга.

Обоснование композитного подхода: теоретически доказано, что использование моно-гидрогелей ограничивает функциональность тканеинженерных конструктов. Наиболее перспективным направлением является разработка мультикомпонентных биочернил на основе интерпенетрирующих полимерных сетей (IPN), где альгинат служит временным каркасом, а коллаген — биоактивной средой.

Оптимизация параметров: для успешной биофабрикации функциональных тканей необходимо внедрение протоколов двойного сшивания (ионного и термического). Это позволяет достичь баланса между жесткостью каркаса и жизнеспособностью инкапсулированных клеточных линий (фибробластов, хондроцитов).

Практическая значимость: предложенная в работе методология и систематизированные данные могут быть использованы для разработки биочернил нового поколения. Это критически важно для создания сложных васкуляризированных органов и дермальных эквивалентов, что является приоритетной задачей современной регенеративной медицины.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.96.3>

Review

Community of Reviewers of the International Research Journal
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.166.96.3>

Список литературы / References

1. Axpe E. Applications of Alginate-Based Bioinks in 3D Bioprinting / E. Axpe, M.L. Oyen // Int. J. Mol. Sci. — 2016. — № 17. — P. 1976. — DOI: 10.3390/ijms17121976.
2. Sun J. Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications / J. Sun, H. Tan // Materials. — 2013. — № 6. — P. 1285–1309. — DOI: 10.3390/ma6041285.
3. Lee K.Y. Alginate: Properties and biomedical applications / K.Y. Lee, D.J. Mooney // Progress in Polymer Science. — 2012. — Vol. 37. — Iss. 1. — P. 106–126. — DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
4. Tharakan S. 3D Printed Osteoblast-Alginate/Collagen Hydrogels Promote Survival, Proliferation and Mineralization at Low Doses of Strontium Calcium Polyphosphate / S. Tharakan, S. Khondkar, S. Lee [et al.] // Pharmaceutics. — 2022. — № 15 (1). — P. 11. — DOI: 10.3390/pharmaceutics15010011. — PMID: 36678641; PMCID: PMC9865428.



5. Григорьев Т.Е. Пористые матрицы с биомиметической структурой и свойствами / Т.Е. Григорьев, Ю.Д. Загошкин, К.И. Луканина [и др.] // Гены и клетки. — 2022. — Т. 17. — № 3. — С. 62–63.
6. Окишева М.К. Исследование реологических свойств частично сшитого альгината натрия для реализации процесса экструзионной 3D-печати / М.К. Окишева, А.А. Абрамов, П.Ю. Цыганков // Успехи в химии и химической технологии. — 2021. — Т. 35. — № 10 (245). — С. 98–100.
7. Хесуани Ю.Дж. Введение в 3D-биопринтинг: история формирования направления, принципы и этапы биопечати / Ю.Дж. Хесуани, Н.С. Сергеева, В.А. Миронов [и др.] // Гены и клетки. — 2018. — Т. 13. — № 3. — С. 38–45.
8. Белоусова О.С. Изучение термодинамических и реологических свойств природных полимеров, перспективных для получения капсул фармацевтического назначения / О.С. Белоусова, Л.С. Дышлюк, А.Н. Австриевских [и др.] // Техника и технология пищевых производств. — 2014. — № 4 (35). — С. 13–19.
9. Hu T. Collagen-Alginate Composite Hydrogel: Application in Tissue Engineering and Biomedical Sciences / T. Hu, A.C.Y. Lo // Polymers (Basel). — 2021. — № 13 (11). — P. 1852. — DOI: 10.3390/polym13111852. — PMID: 34199641; PMCID: PMC8199729.
10. Michael L. Alginate-based bioink for organoid 3D bioprinting: A review / L. Michael, P. Ekavianty, J. Hermawan // Bioprinting. — 2022. — Vol. 28. — Art. e00246. — DOI: 10.1016/j.bprint.2022.e00246.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Axpe E. Applications of Alginate-Based Bioinks in 3D Bioprinting / E. Axpe, M.L. Oyen // Int. J. Mol. Sci. — 2016. — № 17. — P. 1976. — DOI: 10.3390/ijms17121976.
2. Sun J. Alginate-Based Biomaterials for Regenerative Medicine Applications / J. Sun, H. Tan // Materials. — 2013. — № 6. — P. 1285–1309. — DOI: 10.3390/ma6041285.
3. Lee K.Y. Alginate: Properties and biomedical applications / K.Y. Lee, D.J. Mooney // Progress in Polymer Science. — 2012. — Vol. 37. — Iss. 1. — P. 106–126. — DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2011.06.003.
4. Tharakan S. 3D Printed Osteoblast-Alginate/Collagen Hydrogels Promote Survival, Proliferation and Mineralization at Low Doses of Strontium Calcium Polyphosphate / S. Tharakan, S. Khondkar, S. Lee [et al.] // Pharmaceutics. — 2022. — № 15 (1). — P. 11. — DOI: 10.3390/pharmaceutics15010011. — PMID: 36678641; PMCID: PMC9865428.
5. Grigorev T.E. Poristie matriksi s biomimeticheskoj strukturoj i svoistvami [Porous matrices with biomimetic structure and properties] / T.E. Grigorev, Yu.D. Zagoskin, K.I. Lukanina [et al.] // Geni i kletki [Genes and Cells]. — 2022. — Vol. 17. — № 3. — P. 62–63. [in Russian]
6. Okisheva M.K. Issledovanie reologicheskikh svoystv chastichno sshitogo alginata natriya dlya realizatsii protsessa ekstruzionnoi 3D-pechati [A study of the rheological properties of partially cross-linked sodium alginate for use in 3D extrusion printing] / M.K. Okisheva, A.A. Abramov, P.Yu. Tsigankov // Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii [Advances in Chemistry and Chemical Technology]. — 2021. — Vol. 35. — № 10 (245). — P. 98–100. [in Russian]
7. Khesuani Yu.Dzh. Vvedenie v 3D-bioprinting: istoriya formirovaniya napravleniya, printsipi i etapi biopechati [An introduction to 3D bioprinting: the history of the field, principles and stages of bioprinting] / Yu.Dzh. Khesuani, N.S. Sergeeva, V.A. Mironov [et al.] // Geni i kletki [Genes and Cells]. — 2018. — Vol. 13. — № 3. — P. 38–45. [in Russian]
8. Belousova O.S. Izuchenie termodinamicheskikh i reologicheskikh svoystv prirodnykh polimerov, perspektivnykh dlya polucheniya kapsul farmatsevticheskogo naznacheniya [A study of the thermodynamic and rheological properties of natural polymers with potential for use in the production of pharmaceutical capsules] / O.S. Belousova, L.S. Dishlyuk, A.N. Avstrieviskikh [et al.] // Tekhnika i tekhnologiya pishchevikh proizvodstv [Food Production Engineering and Technology]. — 2014. — № 4 (35). — P. 13–19. [in Russian]
9. Hu T. Collagen-Alginate Composite Hydrogel: Application in Tissue Engineering and Biomedical Sciences / T. Hu, A.C.Y. Lo // Polymers (Basel). — 2021. — № 13 (11). — P. 1852. — DOI: 10.3390/polym13111852. — PMID: 34199641; PMCID: PMC8199729.
10. Michael L. Alginate-based bioink for organoid 3D bioprinting: A review / L. Michael, P. Ekavianty, J. Hermawan // Bioprinting. — 2022. — Vol. 28. — Art. e00246. — DOI: 10.1016/j.bprint.2022.e00246.