

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(04\)/ShL061-7890](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(04)/ShL061-7890)
УДК 641.528+616-089.843+616.1+616-77

Шевченко Є. В.¹, асистент кафедри хірургічних хвороб, <https://orcid.org/0000-0001-9383-4423>

Лядова Т. І.¹, д-р мед. наук, професор, декан медичного факультету, <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Гладких Ф. В.^{1,2}, д-р філософії, ст. наук. співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Матвєєнко М. С.¹, д-р філософії, доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

Чиж М. О.³, канд. мед. наук, ст. наук. співробітник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини, <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>

Коморовський Р. Р.⁴, д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини № 2, <https://orcid.org/0000-0002-0288-4132>

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

²ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

³Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, м. Харків, Україна

⁴Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

Децелюляризовані матричні скафолди для судинної трансплантації: проблема імуногенності, методи стерилізації та сучасні підходи до довгострокового зберігання

Резюме. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті в усьому світі, і їх кількість стрімко зростає. У випадку ССЗ з оклюзійними ураженнями судин, остаточними варіантами лікування є хірургічне втручання, представлене судинними стентами, замісною хірургією або судинним шунтуванням. Скафолди з децелюляризованого позаклітинного матриксу, сконструйовані за допомогою тканинної інженерії, мають великий потенціал для вирішення проблеми дефіциту донорів.

Мета – провести порівняльну характеристику методів стерилізації децелюляризованих матричних скафолдів для судинної трансплантації за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про методи стерилізації децелюляризованих матричних скафолдів. Пошук літературних джерел виконано за ключовими словами: тканинна інженерія, децелюляризація, позаклітинний матрикс, стерилізація, гамма-стерилізація, ацелюлярний трансплантат.

Результати. Трансплантація синтетичних каркасів в організм людини викликає імунну відповідь на чужорідне тіло. Ідеальна стерилізація або дезінфекція для децелюляризованого позаклітинного матриксу може не тільки ефективно видалити мікроорганізми, а й гарантувати, що стерилізований матеріал нетоксичний, і зберегти фізичні й хімічні властивості та біологічну активність біоматеріалу. Радіаційна стерилізація переважно включає гамма-випромінювання, створене ізотопом Кобальт-60, і електронний промінь, створений прискорювачем електронів. У доповнення до стерилізації децелюляризовані конструкції тканин вимагають застосування методів довготривалого збереження – кріоконсервації, ліофілізації та використання антибіотиків і антимікотиків, що зберігаються при $-20...-80^{\circ}\text{C}$.

Висновки. Децелюляризована тканина привертає значну увагу як потенційний біологічний каркас, оскільки зберігає структуру і функції позаклітинного матриксу. Застосування методів стерилізації, таких

як гамма-опромінення від кобальту-60, забезпечує глибоке проникнення та збереження фізичних властивостей матеріалів.

Ключові слова: тканинна інженерія, децелюляризація, позаклітинний матрикс, гамма-стерилізація, трансплантація, серцево-судинні захворювання, імунна відповідь, кріоконсервування.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ), зокрема ішемічна хвороба серця та захворювання периферійних артерій, є основною причиною смерті в усьому світі, і їх кількість стрімко зростає [1]. Особливо це притаманно розвиненим країнам, де ССЗ уражають більше людей, ніж усі види раку разом узяті [2,3,4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ССЗ є основною причиною смерті у світі – 17,9 млн смертей на рік. Майже 85 % смертей, пов'язаних із ССЗ, спричинені інфарктами та інсультами, і третина цих смертей стосується осіб віком до 70 років [5]. У країнах з високим рівнем доходу (країни Європи, Північної Америки та Австралія) смертність від ССЗ, переважно внаслідок ішемічної хвороби серця та інсульту, знижується з кінця ХХ ст. Тенденція до зниження продовжуватиметься, хоча темпи зниження сповільнилися останнім часом. Однак поширеність ССЗ зростатиме через подовжену виживаність пацієнтів із ССЗ, а також збільшуватиметься абсолютна кількість смертей від ССЗ через старіння населення. Якщо припустити, що рівень основних серцево-судинних факторів ризику залишиться незмінним, кількість людей середнього віку, які страждають від ССЗ або інсульту, значно зросте в більшості країн, а величезна кількість дорослих віком від 35 до 64 років помре від ССЗ протягом наступних 30 років [5,6].

Основною причиною цілої низки ССЗ виступає атеросклероз, який є прогресуючим станом, що характеризується утворенням атеросклеротичних бляшок, які розвиваються в інтимі кровоносних судин і призводять до часткової або повної непрохідності судин [7,8,9]. Найпоширенішим лікуванням є медикаментозна терапія в поєднанні зі здоровим способом життя та збалансованим харчуванням, однак у випадку оклюзійних ССЗ остаточними варіантами лікування є хірургічне втручання, з використанням судинних стентів, замісною хірургією або судинним шунтуванням. Останні рішення спрямовані на заміну пошкодженої судини або на перенаправлення кровотоку навколо неї за допомогою судинних трансплантатів [10,11,12]. Для цих цілей основним джерелом судинних трансплантатів є аутологічні кровоносні судини, такі як підшкірна вена або внутрішня грудна артерія, яка є золотим стандартом для аорто-коронарного шунтування. Аутологічні кровоносні судини природно біосумісні, нетромбогенні та мають необхідні механічні властивості, щоб відповідати судинному застосуванню. Однак цьому варіанту лікування все ще перешкоджають різні проблеми, основною з яких є

несправність імплантата, що виникає у близько 50 % пацієнтів через 10 років після імплантації підшкірної вени [13,14]. Після імплантації також може розвинути гіперплазія середнього шару судинної стінки (рис. 1) або захворювання венозного трансплантата, що призводить до оклюзії просвіту та імплантованого трансплантата.

Більше того, використання аутологічних кровоносних судин не завжди є можливим через або кількість необхідних хірургічних процедур, вік пацієнтів та стан здоров'я, або невідповідність розмірів кровоносних судин [7]. На жаль, до 40 % пацієнтів не мають можливих аутологічних трансплантатів через супутні захворювання, історію операцій або невідповідний розмір [1].

Хоча було проведено багато досліджень, спрямованих на визначення структурних і функціональних властивостей нативних артерій, на даний момент ще не було схвалених для клінічного використання синтетичних трансплантатів малого діаметра. Крім того, поточна ревазуляризація малого діаметра спирається винятково на аутологічні трансплантати [15]. Сконструйовані за допомогою тканинної інженерії судинні трансплантати мають відтворювати основні характеристики нативних кровоносних судин для тривалої функціональності та уникнення можливих ускладнень, включаючи тромбоз, неспроможність трансплантата та аневризми [16].

Загалом основними завданнями сучасної тканинної інженерії виступає пошук та розробка підходів для регенерації тканин, які були пошкоджені внаслідок захворювань або травм. Для підтримки клітинної інфільтрації, росту, диференціації та посилення розвитку нової тканини й спрямування її формування були створені тривимірні каркаси тканин – так звані скафолди [17].

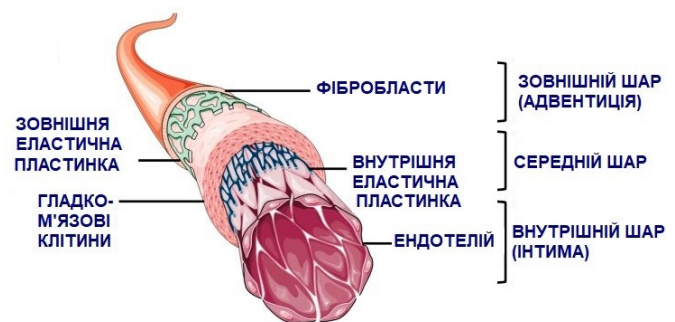


Рисунок 1. Загальна анатомічна будова кровоносних судин (адаптовано за [7])

Мета – провести порівняльну характеристику методів стерилізації децелюляризованих матричних скафолдів для судинної трансплантації за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про методи стерилізації децелюляризованих матричних скафолдів. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: тканинна інженерія, децелюляризація, позаклітинний матрикс, стерилізація, гамма-стерилізація, ацелюлярний трансплантат. На другому етапі вивчали резюме статей та виключали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо методів стерилізації децелюляризованих матричних скафолдів; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті.

Результати та їх обговорення

Імуногенність децелюляризованого позаклітинного матриксу: імунна відповідь та роль ендотоксинів. Децелюляризована тканина нещодавно

привернула значну увагу як потенційний біологічний каркас. Використання децелюляризованої тканини передбачає обробку для видалення клітинних компонентів із збереженням/мінімізацією втрати тканинних і/або органоспецифічних властивостей позаклітинного матриксу (ПКМ) і в деяких випадках збереження судинних і нейронних мереж і архітектури [18,19]. Підтримка внутрішніх біохімічних і біофізичних ознак нативного ПКМ забезпечує структурні та хімічні сигнали для регулювання клітинної поведінки з точки зору підтримки клітинної адгезії, міграції, проліферації та диференціації. Методи децелюляризації тканин або органів ґрунтуються на зануренні або перфузії розчинів, що містять хімічні чи біологічні агенти, або фізичному стресі для руйнування клітинної мембрани, щоб викликати загибель і видалення клітин. Вибір агентів децелюляризації, тривалість та складність протоколу залежить від властивостей цільової тканини/органу, таких як товщина тканини, щільність, структура, походження та вміст ліпідів, а також цільове використання.

Скафолди з **децелюляризованого позаклітинного матриксу (Д-ПКМ)**, сконструйовані за допомогою тканинної інженерії, мають великий потенціал для вирішення проблеми дефіциту донорів [20]. В останнє десятиліття все більше викликає занепокоєння те, що розбіжність між кількістю пацієнтів у списках очікування на трансплантацію та кількістю доступних органів продовжує невпинно зростати [21] (рисунк 2).

Крім того, більшість трансплантатів мають обмежений термін служби або трансплантація зазнає не-

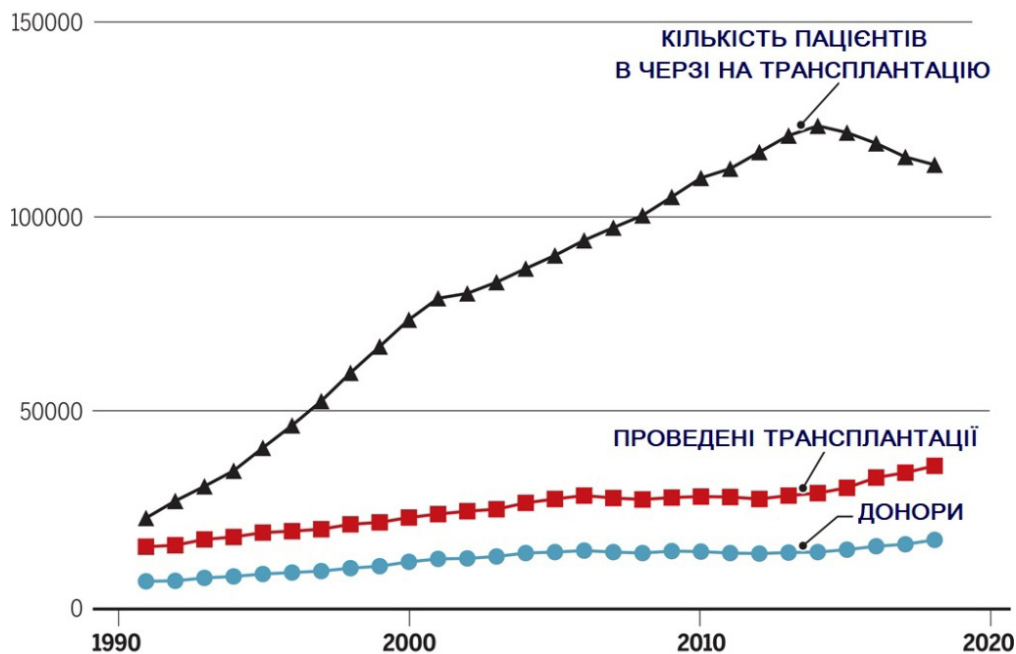


Рисунок 2. Зростаючий дисбаланс пропозиції/попиту на аlogenні органи (адаптовано за [21])

вдачі через імунологічне відторгнення. Ускладнення здебільшого пов'язані з поліморфними антигенами, що експресуються на мембрані всіх ядерних клітин і спеціалізованих антигенпрезентуючих клітин (АПК) – молекулами основного комплексу гістосумісності першого та другого типів (МНС I, II, *major histocompatibility complex*), які запускають клітинну імунну відповідь проти ало- та ксенотрансплантатів [20]. МНС I активує CD8+ Т-клітини, тоді як МНС II стимулює CD4+ Т-клітини [22]. CD8+ Т-клітини безпосередньо впливають на імуногенні клітинні мішені, тоді як залучення інших запальних клітин і продукція цитокінів є основними наслідками активності CD4+ Т-клітин [21]. З іншого боку, ініціація адаптивної імунної відповіді та процес відторгнення не обмежується невідповідними молекулами МНС. Будь-який гетерогенний антиген, який може бути процесований та експресований через молекули МНС, є потенційним імуногеном [23]. Існують різні антигени, крім молекул МНС, так звані мінорні антигени гістосумісності, які взаємодіють з молекулами МНС для активації Т-клітин [21].

Саме тому перед імплантацією надзвичайно важливо, щоб біологічні конструкції були стерилізовані та позбавлені наявного генетичного матеріалу та залишкового вмісту бактерій та вірусів, щоб мінімізувати ризик імуногенності. Незважаючи на те що деякі новітні методи стерилізації показали достатню ефективність, певні недоліки, пов'язані з цими процедурами, все ще існують [17].

В останні роки різні синтетичні та природні каркаси були застосовані в тканинній інженерії та регенеративній медицині для створення тканин і органів, репопуляційних аутологічними або стовбуровими клітинами для подолання цих імунологічних бар'єрів [20]. Ектопічна імплантація децелюляризованих тканин призводить до реконструкції, яка або адаптується до місця імплантації, або до джерела децелюляризованої тканини.

Децелюляризація визначається як видалення дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) та інших клітинних матеріалів зі збереженням конфігурації та складу ПКМ. Це найефективніший метод зниження імуногенності тканин і органів. Однак неповне видалення клітинних компонентів під час процесу децелюляризації може спровокувати серйозні постімплантаційні імунні відповіді. Для визначення якості процесу децелюляризації було введено два критерії, за якими Д-ПКМ не повинен мати видимого ядерного вмісту при фарбуванні гематоксиліном і еозином та 4',6-діамідино-2-феніліндолом, а також не повинен перевищувати порогове значення для залишкового вмісту ДНК.

Усі імплантовані матеріали викликають початкову запальну відповідь, яка прогресує до невирішеної хронічної запальної імунної відповіді, яка називається реакцією на чужорідне тіло господаря (*foreign*

body reaction). Вроджене розпізнавання клітиною «господарем» компонентів і архітектури ПКМ і, як результат, функціональне залучення *in vivo* робить децелюляризований матричний продукт привабливішим порівняно з більшістю синтетичних біоматеріалів для використання імплантатів і можливої регенерації тканин. Таким чином, протеїни ПКМ, протеоглікани, глікопротеїни та інші біомолекули – сукупно відповідальні як за створення важливої мікроструктури ПКМ, так і за підтримку природних клітинних взаємодій – є важливими для збереження в природних хімічних і структурних формах у Д-ПКМ. Трансплантація синтетичних каркасів в організм людини викликає імунну відповідь на чужорідне тіло, ініційовану міграцією нейтрофілів та макрофагів і супроводжувану продукцією запальних цитокінів (рисунок 3) у місці імплантації з подальшим формуванням щільної фіброзної капсули для ізоляції [24]. Ці недоліки штучних тканинно-інженерних конструкцій змінили тенденцію до застосування природних каркасів, які є похідними Д-ПКМ [20].

Т-клітини, як первинні медіатори адаптивної імунної відповіді, потребують одночасної присутності трьох сигналів для їх активації, включаючи донорські антигени, костимуляцію та прозапальні цитокіни [25]. Процес децелюляризації зазвичай залишає певну кількість антигенів, таких як молекули МНС і незначні антигени гістосумісності. Стратегії децелюляризації неминуче створюють різну кількість молекулярних патернів, асоційованих з ушкодженням (DAMP, *damage-associated molecular pattern*) (див. рисунок 3, літера А), що запускають рецептори розпізнавання

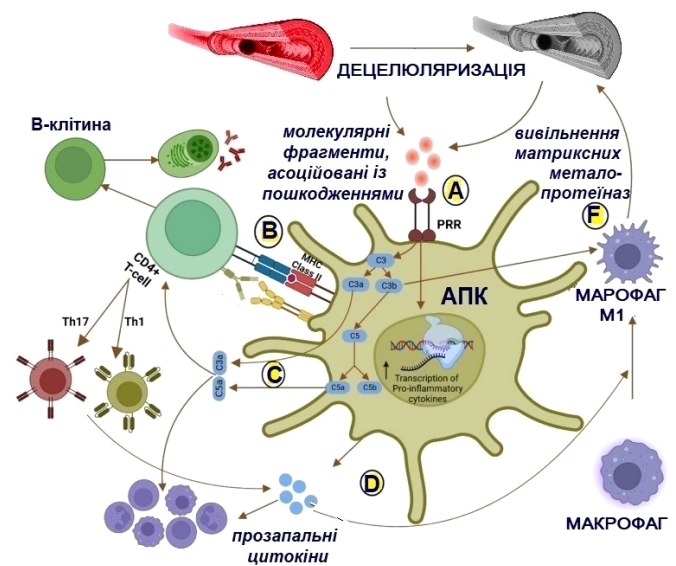


Рисунок 3. Вроджена та адаптивна імунна відповідь проти скафолдів з Д-ПКМ (адаптовано за [20])

патернів (PRR, *pattern recognition receptor*) на вроджених імунних клітинах. Індуковані децелюляризацією молекулярні фрагменти, асоційовані з пошкодженням (DAMP), збільшують експресію МНС II і коstimулюючих молекул на АПК реципієнта та полегшують розпізнавання цих антигенів Т-клітинами [26]. Стимуляція PRR в АПК створює передумови для активації Т-клітин, включаючи прозапальний цитокін, МНС та коstimулюючі молекули, а також запускає каскад комплементу для виробництва С3а, С3b і С5а (див. рисунок 3, літера В). Активація Т-клітин є основним тригером для В-клітин, які опосередковують вироблення антитіл проти антигенів, що залишилися в каркасах Д-ПКМ. Взаємодії антиген-антитіло додатково запускають каскади комплементу та створюють «вадливе коло» (*lam. circulus vitiosus*) [20].

С3а та С5а рекрутують імунні клітини та індукують поляризацію Т-хелперів типу 1 (Th1) та Th17 у CD4+ Т-клітинах, збільшуючи вироблення прозапальних цитокінів (див. рисунок 3, літера С). Підвищення вмісту прозапальних цитокінів у місці імплантації призводить до подальшого рекрутингу імунних клітин й індукує поляризацію М1 у наївних макрофагах (див. рисунок 3, літера D). Компоненти С3b підсилюють виробництво матричних металопротеїназ у макрофагах М1, прискорюючи деградацію каркаса Д-ПКМ та його імунне ушкодження (див. рисунок 3, літера F) [20].

Окремо необхідно враховувати забруднення ендотоксинами у будь-якому імплантованому матеріалі через їх потужну здатність стимулювати запальні реакції. Ендотоксини, також відомі як ліпополісахариди (ЛПС), представляють складне сімейство споріднених пептидоглікан-ліпідних компонентів клітинних мембран грамнегативних бактерій. Вони часто забруднюють біологічно отримані матеріали. ЛПС є міцними адсорбатами, поверхнево-активними речовинами та залишками обробки, що можуть залишатися навіть на стерилізованих скафолдах. Водночас ЛПС можуть бути присутніми навіть без наявності живих бактерій. Як потужний стимулятор гострих запальних реакцій, ендотоксини активують різні типи клітин із різними пороговими рівнями забруднення. Моноцити та макрофаги можуть бути активовані дуже невеликими кількостями ендотоксину, щонайменше 0,5 ОД/мл. Через їх відому сильну несприятливу реакцію на господаря, FDA (*Food and Drug Administration, Управління з контролю за продуктами і ліками США*) наразі постулює порогове значення вмісту ЛПС для медичних пристроїв менше ніж 0,5 ОД/мл у пристрої, попередньо змоченому у воді, що не містить ендотоксинів, принаймні на 1 годину. Проте було припущено, що це значення може бути нижчим за порогове.

Як зазначалось вище, у відповідь на запальні стимули макрофаги рекрутуються до місця імплантації факторами комплементу, тромбоцитарним факто-

ром росту, макрофагальним хемоаттрактантним білком, макрофагальним запальним білком-1 α (MIP-1 α), MIP-1b та трансформуючим фактором росту- β . Через свою пластичність макрофаги керують запальною відповіддю, змінюючи свої фенотипи у відповідь на мікροоточення тканини. Ці макрофаги секретують додаткові прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін та ін. [27]. Макрофаги М1 недовго живуть через тимчасовий характер продукції інтерферону- γ природними клітинами-кілерами, однак вони можуть зазнати переходу до адаптивного імунітету, використовуючи тривале вироблення інтерферону- γ від Th1, яка підтримує їхній фенотип [27,28]. Огляд профілів макрофагів наведено в таблиці 1, відносна концентрація кожного з них й визначає імунну реакцію [27].

Сучасні підходи до стерилізації Д-ПКМ: переваги та недоліки. Медичні матеріали, як і тканинні ало-трансплантати, мають бути стерилізовані перед їх використанням. З цією метою зазвичай використовують сухе тепло, етиленоксид, формальдегід, газову плазму, надоктову кислоту, гамма-опромінення тощо. Згідно із загальноновизнаним визначенням, стерилізація – це процес знищення всіх мікроорганізмів [29], тоді як дезінфекція – це процес знищення або видалення всіх видів патогенних мікроорганізмів, крім бактеріальних спор. Тривимірні каркаси тканин з Д-ПКМ мають бути в асептичному стані, але на їхні фізичні та хімічні властивості, а також біологічну активність може вплинути стерилізація або дезінфекція. Хоча вважається, що Д-ПКМ є матеріалом з низькою імуногенністю, отриманий шляхом видалення клітин із тканин, проте він все ж зберігає багато властивих тканинам компонентів, таких як білки та протеоглікани з потенційною імуногенністю [30].

Ідеальна стерилізація або дезінфекція для Д-ПКМ може не тільки ефективно видалити мікроорганізми, а й гарантувати, що стерилізований матеріал нетоксичний, і зберегти фізичні та хімічні властивості та біологічну активність біоматеріалу. Тому вибір методу стерилізації чи дезінфекції є дуже важливим (таблиця 2).

Технічний шлях перевірки відповідного методу стерилізації або дезінфекції для Д-ПКМ виглядає таким чином. Перш за все слід визначити, чи є Д-ПКМ стерильним за допомогою тесту на стерильність. Після ефективної стерилізації або дезінфекції перевірити наявність токсичних і шкідливих речовин у біоматеріалах тестом на цитотоксичність. Далі, переконавшись, що матеріали нетоксичні та нешкідливі, оцінити, чи впливають зміни фізичних і хімічних властивостей біоматеріалів після стерилізації або дезінфекції на бажану функцію Д-ПКМ. Наприклад, чи матеріали, що використовуються для сприяння відновленню тканин, ефективно зберігають фактори росту і чи мембрани, що використовуються для обгортання ран, мають на-

Таблиця 1

Профілі макрофагів (адаптовано за [27])

Класифікація макрофагів	Поверхневий маркер	Вироблення цитокінів	Сигнал активації	Функції
M1	CD80 CCR7 CD68	IL-1, IL-6, TNF, IL-12, IL-1 β	IFN- γ TNF LPS	1. Вироблення прозапальних цитокінів. 2. Вироблення проміжних продуктів азоту та кисню. 3. Мікробна або пухлиноцидна активність
M2	CD163 CD206 (рецептор манози)	Аргіназа IL-1	IL-4 IL-13 TGF- β VEGF	1. Ремоделювання тканинної архітектури. 2. Імунорегуляція. 3. Обмеження активності паразитів. 4. Прогресування пухлини
Mreg	CD80 CD86	IL-10 TGF- β	Допамін Гістамін Аденозин Сфінгозин 1-фосфат Меланокортин Вазоактивний інтестинальний пептид	Імунорегуляція

Примітка.

M1 – клас макрофагів типу 1 / макрофаги типу 1,
M2 – клас макрофагів типу 2 / макрофаги типу 2,
Mreg – regulatory macrophages / регуляторні макрофаги,
CD – cluster of differentiation / кластер диференціації,
CCR7 – C-C chemokine receptor type 7 / C-C хемокиновий рецептор типу 7,
IL-1 – interleukin 1 / інтерлейкін 1,
IL-6 – interleukin 6 / інтерлейкін 6,
TNF – tumor necrosis factor / фактор некрозу пухлини,
IL-12 – interleukin 12 / інтерлейкін 12,

IL-1 β – interleukin 1 beta / інтерлейкін 1 бета,
IFN- γ – interferon gamma / інтерферон гамма,
LPS – lipopolysaccharide / ліпополісахарид,
TGF- β – transforming growth factor beta / трансформуючий фактор росту бета,
VEGF – vascular endothelial growth factor / фактор росту ендотелію судин,
IL-4 – interleukin 4 / інтерлейкін 4,
IL-13 – interleukin 13 / інтерлейкін 13,
IL-10 – interleukin 10 / інтерлейкін 10.

Таблиця 2

Короткий опис методів стерилізації та дезінфекції Д-ПКМ кровоносних судин (адаптовано за [30])

Тип тканини	Джерело	Методи	Зовнішній вигляд і розмір	Особливості
Кровоносні судини	Свиня	Етанол	Сегмент	80 % (об./об.) етанол, 3 дні
		Антибіотик	Сегмент	Антибіотик, 4 °С
		Надоцтова кислота / етанол	Адвенція аорти	0,1 % надоцтова кислота в 4 % (об./об.) етанолі
	Вівця	Етиленоксид	Сегмент (довжина 60 мм, діаметр 3–4 мм)	Етиленоксид, кімнатна температура
		Надкритичний діоксид вуглецю	Сегмент (довжина 15 мм, діаметр 10 мм)	sCO ₂ , 1 год
		Антибіотик/ультрафіолет	Сегмент (10 мм × 40 мм)	Антибіотик, 10 хв. Потім ультрафіолет, 30 хв
Кінь	Антибіотик/етанол	Сегмент	Антибіотик. Потім 70 % (об./об.) етанол, 20 хв	
	Етанол	Сегмент	70 % (об./об.) етанол	
Людина	Надоцтова кислота / етанол	Сегмент	0,1 % надоцтова кислота в 4 % (об./об.) етанолі	
	Етанол	Сегмент (довжина 30–40 мм)	Етанол	
Щур	Антибіотик	Сегмент	Антибіотик	

Продовження таблиці 2

Тип тканини	Джерело	Методи	Зовнішній вигляд і розмір	Особливості
Серцеві та артеріальні клапани	Свиня	Опромінення	Загальна форма	Гамма-опромінення, 1,5 кГр та 3 кГр
			Загальна форма	Гамма-опромінення, 0,15 кГр
		Ізопропанол	Загальна форма	10 % (об./об.) ізопропанол
		Надоцтова кислота	Загальна форма	0,1 % надоцтова кислота, 37 °С, 3 години
	Вівця	Опромінення	Загальна форма	Гамма-опромінення, 0,15 кГр
		Антибіотик	Загальна форма	Антибіотик

лежну твердість і еластичність. Після виконання вищевказаних умов стерилізований Д-ПКМ можна використовувати в подальшому [30]. Гамма-опромінення має ряд переваг перед іншими методами стерилізації: краще проникнення, краща впевненість у стерильності, ефективність незалежно від умов температури та тиску.

Опромінення є фізичним методом стерилізації. Рентгенівські та гамма-промені – це два типи випромінювання, які включають або містять ту саму елементарну частинку: фотон. Хоча це два окремих терміни для однієї і тієї ж частинки, це суто номенклатурна різниця, яка базується винятково на тому, який процес їх створив. Гамма-промені походять від ядра нестабільних атомів (радіоактивних ізотопів), які зазнали переходу, під час якого енергія викидається у вигляді електромагнітного випромінювання (тобто ядерна реакція). Рентгенівське випромінювання походить ззовні атомного ядра поблизу електронних оболонок як частина явища, відомого як гальмівне випромінювання, коли зовнішній електрон проходить повз атом і зазнає незначного сповільнення, коли відхиляється, що призводить до вивільнення електромагнітного випромінювання. Після створення неможливо визначити, який механізм створив фотон за допомогою обладнання для виявлення; це аналогічно визначенню того, чи електрична розетка живиться від сонячної, вугільної, ядерної чи вітрової установки.

Фотони можна розрізнити за їхньою енергією, яка обернено пропорційна їхній довжині хвилі. Наприклад, подібно до того, як червоний і синій є видами видимого світла (обидва є електромагнітним випромінюванням), менша довжина хвилі синього світла вказує на вищу енергію, ніж червоне світло. Багато типів рентгенівських опромінювачів, а також ізотопів, що утворюють гамма-промені, мають спільні фотони енергії, що перекриваються, отже, взаємодіють з матеріалом подібним чином [31].

Звичайна радіаційна стерилізація в основному включає гамма-випромінювання, створене ізотопом Кобальт-60 (Co-60), і електронний промінь (Е-промінь), створений прискорювачем електронів.

Якщо їх порівнювати, то проникаюча здатність гамма-променів сильніша, ніж електронного променя, і гамма-промені частіше використовуються для стерилізації біоматеріалів [30]. Відповідно до різної потужності дози джерела випромінювання необхідний час радіаційної стерилізації різний, і зазвичай стерилізацію можна завершити протягом декількох годин або днів.

Морфологічні та функціональні зміни, що спостерігаються в опромінених біологічних об'єктах, відбуваються за рахунок адсорбції енергії, що виділяється під час гамма-випромінювання. Вплив опромінення на матеріали переважно пов'язаний з дозою радіації. Окрім дози опромінення, стан газу навколо матеріалів (наприклад, азот, кисень або повітря) і вміст води можуть впливати на ефективність стерилізації опроміненням і фізико-хімічні властивості матеріалів. Однак даних щодо впливу вищевказаних факторів на радіаційну стерилізацію Д-ПКМ замало, і це питання потребує подальшого вивчення [30].

Декілька гіпотез намагалися пояснити механізм пошкодження клітин, зумовленого гамма-випромінюванням: підвищення проникності клітинної мембрани, дисфункція ферментів і утворення радіотоксинів. Незважаючи на те що ці гіпотези добре задокументовані, зараз широко визнано на основі значної кількості експериментальних доказів, що пошкодження ДНК головним чином відповідає за шкідливий вплив гамма-випромінювання. Гамма-промені або безпосередньо руйнують спіраль ДНК, або генерують вільні радикали, які порушують хімічні зв'язки всередині ДНК.

На сьогодні опромінення є широко використовуваним методом стерилізації. Його часто застосовують для стерилізації одноразового медичного приладдя, ліків, їжі та предметів повсякденного попиту. Д-ПКМ, стерилізовані опроміненням, згадані в наявній літературі, переважно походять із клапана, кровоносних судин, печінки, шлунка [32], підшлункової залози, стравоходу, тонкої кишки [33], легень, трахеї, сечового міхура [34], нирок, кісток, сухожилків [35] і нервів [36].

Кобальт-60 має три основні переваги: по-перше, гамма-випромінювання, яке він створює, є універсальним. Гамма-випромінювання може глибоко про-

Таблиця 4

Умови відтворення різних найпоширеніших методів стерилізації загалом (адаптовано за [17])

Категорія	Технологія	Температура (°C)	Тиск (МПа)	Концентрація	pH	Час контакту	Інші коментарі
Тепло	Пар	125–130	0,2–0,3			10–30 хв	Попереднє нагрівання до бажаної температури стерилізації
	Сухе тепло	160				120 хв	
Опромінення	Гамма					Години	Дозування 10–30 кГр
	Електронний промінь					Хвилини	Дозування 25–150 кГр
	Ультрафіолет					2 год	Довжина хвилі (200–280 нм)
Плазма	Плазма	25–70	Варіюється			0,5–1 год	Газовий склад
	Етиленоксид	30–65	0,1–0,5	400–1200 мг/л		3–6 год	Відносна вологість (40–80 %)
Хімічна стерилізація	Надоцтова кислота	20–60		800–3000 мг/л	кислий	Від хвилин до годин	Відносна вологість (20–80 %)
	Етанол			60–80 %		Хвилини	
	Йод	10–40 ¹⁰		0,1–1 %	3–9 ¹⁰	Хвилини	
Нові техніки	Надкритичний діоксид вуглецю	30–60	7,38–20,5		кислий	0,5–4 год	
	Антибіотики					Години	
	Ліофільна сушка	від –50 до –80				Години	

Таблиця 5

Короткий опис методів стерилізації та дезінфекції Д-ПКМ (адаптовано за [30])

Методи	Стерилізація/ дезінфекція	Переваги	Недоліки	Необхідний час і доступність
Опромінення	Стерилізація	1. Відсутність залишкової токсичності. 2. Проникаюча здатність	Змінює фізико-хімічні властивості та біоактивність	1. Від годин до днів. 2. Потрібні випромінювальні прилади
Етиленоксид	Стерилізація	1. Сильна проникаюча здатність. 2. Менше пошкоджень	1. Токсичний. 2. Реагують з водою або хлором з утворенням токсичних речовин. 3. Потрібен тест на залишковий вміст етиленоксиду	1. Кілька тижнів. 2. Потрібні прилади для отримання етиленоксиду
Надоцтова кислота	Дезінфекція; стерилізація (за певних умов)	Нетоксичні продукти розпаду	Сильна окиснюваність і кислотність	1. Десятки хвилин. 2. Замочування в розчині надоцтової кислоти
H ₂ O ₂	Дезінфекція; стерилізація (за певних умов)	Нетоксичні продукти розпаду	Сильне окиснення	1. Десятки хвилин. 2. Замочування в розчині H ₂ O ₂
Низькотемпературна плазма пероксиду водню (HPLP)	Стерилізація	Нетоксичні продукти розпаду	1. Сильне окиснення. 2. Погана прохідність	1. Десятки хвилин. 2. Потрібні пристрої HPLP
Алкоголь	Дезінфекція	Менше пошкодження конструкції	1. Не знищує спори бактерій. 2. Зниження вмісту колагену	1. Десятки хвилин. 2. Замочування в спиртовому розчині
Ультрафіолет (УФ)	Дезінфекція	Простий і зручний	1. Слабка проникаюча здатність. 2. Не підходить для глибокої дезінфекції	1. Десятки хвилин. 2. Потрібні УФ-пристрої
Надкритичний діоксид вуглецю	Дезінфекція/стерилізація (невідомо)	1. Відсутність токсичності та залишків 2. Ефект децелюляризації	1. Рідкісні дослідження його недоліків. 2. Може впливати на фізичні та хімічні властивості	1. Десятки хвилин. 2. Потрібні пристрої для отримання sCO ₂

Таблиця 6

Методи консервації тканин для розробки біоматеріалів/трансплантатів Д-ПКМ для клінічного використання (адаптовано за [18])

Технологія	Вплив на тканини
Кріоконсервація	1. Повільне заморожування або швидке заморожування. 2. Вимагає використання кріопротекторів для пом'якшення шкідливого впливу утворення кристалів льоду. 3. Стабілізує матеріал для тривалого зберігання, запобігаючи деградації біологічних молекул [37]
Ліофілізація	1. Процес вакуумної сублімації для видалення води шляхом сублімації льоду. 2. Стабілізація білка за кімнатної температури для тривалого зберігання. 3. Необхідний наступний етап відновлення
Антибіотики та антимікотики при -20...-80 °C	1. Інактивує бактерії шляхом специфічного внутрішньоклітинного націлювання та руйнування. 2. Уповільнює хімічні процеси та розкладання для короткочасного та тривалого зберігання

ється з використанням нетоксичних захисних засобів і усуває необхідність зберігання за низької температури [38]. Крім того, кріоконсервація, яка передбачає використання кріопротектора (наприклад, 10 % диметилсульфоксиду) та повільне заморожування або швидке заморожування в рідкому азоті, також дозволяє забезпечити збереження тканинних трансплантатів з гістологічною схожістю з неконсервованими трансплантатами [38]. Інші методи довготривалого зберігання включають утримання децелюляризованих тканинних конструкцій у фосфатному буферному розчині, що містить антибіотики та зберігається при 4 °C, однак придатне лише для короткочасного зберігання, а також зберігання при -20 °C та -80 °C протягом більш тривалого збереження [39].

Висновки

1. Децелюляризована тканина привертає значну увагу як потенційний біологічний каркас, оскільки зберігає структуру і функції позаклітинного матриксу. Після децелюляризації залишаються антигени, які взаємодіють з імунними клітинами та активують Т-клітини, що веде до стимуляції В-клітин для вироблення антитіл. Цей процес створює молекулярні патерни DAMP, які посилюють імунну відповідь, запускаючи каскади комплементу. Зростання прозапальних цитокінів у місці імплантації призводить до рекрутингу додаткових імунних клітин та активізації матричних металопротеїназ, що може вплинути на деградацію каркасу та його імунну реакцію.
2. Забруднення ендотоксинами, такими як ліпополісахариди, є критичним фактором при імплантації матеріалів, оскільки вони можуть спричинити сильні запальні реакції. FDA встановлює суворі вимоги до вмісту ліпополісахаридів у медичних тканинних-інженерних конструкціях, але існує ймовірність, що ці порогові значення можуть бути недостатніми. Макрофаги, реагуючи на запальні стимули, змінюють свої фенотипи і виробляють прозапальні цитокіни, що впливають на загальну імунну відповідь організму.

3. Стерилізація децелюляризованих тканин є критично важливою для запобігання інфекціям та забезпечення безпеки при імплантації. Застосування методів стерилізації, таких як гамма-опромінення від кобальту-60, забезпечує глибоке проникнення та збереження фізичних властивостей матеріалів, проте може викликати зміни в їхній структурі. Важливо враховувати потенційну імуногенність залишкових компонентів, які можуть впливати на імунну відповідь організму. Подальші дослідження необхідні для оптимізації методів стерилізації, щоб зберегти біологічну активність і безпечність децелюляризованих каркасів.

Перспективи подальших досліджень. Перспективи досліджень децелюляризованих тканин включають вивчення оптимізації стерилізаційних методів для збереження їхніх структурних і функціональних характеристик. Подальші експерименти можуть зосередитися на розробці нових методів зменшення імуногенної реакції, що покращить інтеграцію імплантатів у тканини. Оцінювання довгострокових наслідків використання децелюляризованих каркасів може також забезпечити нові дані для клінічного застосування та вдосконалення матеріалів.

Конфлікт інтересів. Автори свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Список використаних джерел

References

1. Cai Z, Tan Z, Tian R, Chen X, Miao P, Yao C, et al. Acellular Vascular Scaffolds Preloaded With Heparin and Hepatocyte Growth Factor for Small-Diameter Vascular Grafts Might Inhibit Intimal Hyperplasia. Cell

- Transplant. 2022;31:9636897221134541. <https://doi.org/10.1177/09636897221134541>
2. Chen J, Zhang D, Wu LP, Zhao M. Current Strategies for Engineered Vascular Grafts and Vascularized Tissue Engineering. *Polymers (Basel)*. 2023;15(9):2015. <https://doi.org/10.3390/polym15092015>
 3. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(8):e254-e743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
 4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>
 5. Kim HC. Epidemiology of cardiovascular disease and its risk factors in Korea. *Glob Health Med*. 2021;3(3):134-141. <https://doi.org/10.35772/ghm.2021.01008>
 6. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
 7. Di Francesco D, Pigliafreddo A, Casarella S, Di Nunno L, Mantovani D, Boccafoschi F. Biological Materials for Tissue-Engineered Vascular Grafts: Overview of Recent Advancements. *Biomolecules*. 2023;13(9):1389. <https://doi.org/10.3390/biom13091389>
 8. Komorovsky R, Desideri A, Coscarelli S, Cortigiani L, Celegon L. Impact of Carotid Arterial Narrowing on Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1552-1555. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.03.012>
 9. Caproni S, Riva A, Barresi G, Costanti D, Costantini F, Galletti F, et al. Predictors of Carotid Atherosclerosis Progression: Evidence from an Ultrasonography Laboratory. *Brain Sci*. 2022;12(12):1600. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121600>
 10. Guo Y, Canton G, Baylam Geleri D, Balu N, Sun J, Kharaji M, et al. Plaque Evolution and Vessel Wall Remodeling of Intracranial Arteries: A Prospective, Longitudinal Vessel Wall MRI Study. *J Magn Reson Imaging*. 2024;60(3):889-899. <https://doi.org/10.1002/jmri.29185>
 11. Dimeling G, Bakaeen L, Khatiri J, Bakaeen FG. CABG: when, why, and how? *Cleve Clin J Med*. 2021;88(5):295-303. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20115>
 12. Taggart DP. The Role of Multiple Arterial Grafts in CABG: All Roads Lead to ROMA. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(18):2249-2253. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.016>
 13. Moore MJ, Tan RP, Yang N, Rnjak-Kovacina J, Wise SG. Bioengineering artificial blood vessels from natural materials. *Trends Biotechnol*. 2022;40(6):693-707. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2021.11.003>
 14. Hall AB, Brilakis ES. Saphenous vein graft failure: seeing the bigger picture. *J Thorac Dis*. 2019;11 Suppl 9:S1441-S1444. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.03.09>
 15. Leal BBJ, Wakabayashi N, Oyama K, Kamiya H, Braghirolli DI, Pranke P. Vascular Tissue Engineering: Polymers and Methodologies for Small Caliber Vascular Grafts. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:592361. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.592361>
 16. Best CA, Szafron JM, Rocco KA, Zbinden J, Dean EW, Maxfield MW, et al. Differential outcomes of venous and arterial tissue engineered vascular grafts highlight the importance of coupling long-term implantation studies with computational modeling. *Acta Biomater*. 2019;94:183-194. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.063>
 17. Dai Z, Ronholm J, Tian Y, Sethi B, Cao X. Sterilization techniques for biodegradable scaffolds in tissue engineering applications. *J Tissue Eng*. 2016;7:2041731416648810. <https://doi.org/10.1177/2041731416648810>
 18. Golebiowska AA, Intravaia JT, Sathe VM, Kumbar SG, Nukavarapu SP. Decellularized extracellular matrix biomaterials for regenerative therapies: Advances, challenges and clinical prospects. *Bioact Mater*. 2023;32:98-123. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.09.017>
 19. Shevchenko YeV, Hladkykh FV, Matvieienko MS. Cryomedical technologies as a key to effective decellularization in the creation of scaffolds for vascular transplantation. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2024;32(3):366-386. Ukrainian. English. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-08>
 20. Kasravi M, Ahmadi A, Babajani A, Mazloomnejad R, Hatamnejad MR, Shariatzadeh S, et al. Immunogenicity of decellularized extracellular matrix scaffolds: a bottleneck in tissue engineering and regenerative medicine. *Biomater Res*. 2023;27(1):10. <https://doi.org/10.1186/s40824-023-00348-z>
 21. Sykes M, Sachs DH. Transplanting organs from pigs to humans. *Sci Immunol*. 2019;4(41):eaau6298. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6298>
 22. Massaro MS, Pálek R, Rosendorf J, Červenková L, Liška V, Moulisová V. Decellularized xenogeneic scaffolds in transplantation and tissue engineering: Immunogenicity versus positive cell stimulation. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021;127:112203. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112203>
 23. Sánchez-Fueyo A, Dazzi F. On minor histocompatibility antigens, mixed chimerism, and transplantation tolerance. *Am J Transplant*. 2021;21(3):919-920. <https://doi.org/10.1111/ajt.16276>
 24. Veisheh O, Vegas AJ. Domesticating the foreign body response: Recent advances and applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;144:148-161. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.08.010>
 25. Callemeyn J, Lamarthée B, Koenig A, Koshy P, Thaunat O, Naesens M. Allorecognition and the spectrum of kidney transplant rejection. *Kidney Int*. 2022;101(4):692-710. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.11.029>

26. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(2):95-112. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>
27. Chen H, Agrawal DK, Thankam FG. Biomaterials-Driven Sterile Inflammation. *Tissue Eng Part B Rev.* 2022;28(1):22-34. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0253>
28. Shrivastava R, Shukla N. Attributes of alternatively activated (M2) macrophages. *Life Sci.* 2019;224:222-231. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.03.062>
29. Zhao Y, Zhu B, Wang Y, Liu C, Shen C. Effect of different sterilization methods on the properties of commercial biodegradable polyesters for single-use, disposable medical devices. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2019;105:110041. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110041>
30. Tao M, Ao T, Mao X, Yan X, Javed R, Hou W, et al. Sterilization and disinfection methods for decellularized matrix materials: Review, consideration and proposal. *Bioact Mater.* 2021;6(9):2927-2945. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.02.010>
31. Montgomery A, Bolle-Reddat R, Formica S, Lundahl B, McDonnell G. Regulatory Approach for Transitioning from Gamma Ray to X-ray Radiation Sterilization. *Biomed Instrum Technol.* 2021;55(s3):58-66. <https://doi.org/10.2345/0899-8205-55.s3.58>
32. Feng L, Hu YL, Ma P, Feng Y, Guo YB, Huang H, et al. Decellularized gastric matrix as a mesh for gastric perforation repair. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2021;109(3):451-462. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34713>
33. Chai Y, Xu J, Zhang Y, Zhang J, Hu Z, Zhou H. Evaluation of decellularization protocols for production of porcine small intestine submucosa for use in abdominal wall reconstruction. *Hernia.* 2020;24(6):1221-1231. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-01954-4>
34. Li Q, Zhang F, Wang H, Pan T. Preparation and characterization of a novel acellular swim bladder as dura mater substitute. *Neurol Res.* 2019;41(3):242-249. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1550139>
35. Sun Y, Lovric V, Wang T, Oliver RA, Walsh WR. Effects of SCCO₂, Gamma Irradiation, and Sodium Dodecyl Sulfate Treatments on the Initial Properties of Tendon Allografts. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1565. <https://doi.org/10.3390/ijms21051565>
36. Qiu S, Rao Z, He F, Wang T, Xu Y, Du Z, et al. Decellularized nerve matrix hydrogel and glial-derived neurotrophic factor modifications assisted nerve repair with decellularized nerve matrix scaffolds. *J Tissue Eng Regen Med.* 2020;14(7):931-943. <https://doi.org/10.1002/term.3050>
37. Hunt CJ. Technical Considerations in the Freezing, Low-Temperature Storage and Thawing of Stem Cells for Cellular Therapies. *Transfus Med Hemother.* 2019;46(3):134-150. <https://doi.org/10.1159/000497289>
38. Zouhair S, Aguiari P, Iop L, Vásquez-Rivera A, Filippi A, Romanato F, et al. Preservation strategies for decellularized pericardial scaffolds for off-the-shelf availability. *Acta Biomater.* 2019;84:208-221. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.10.026>
39. Alshaiikh AB, Padma AM, Dehlin M, Akouri R, Song MJ, Brännström M, et al. Decellularization of the mouse ovary: comparison of different scaffold generation protocols for future ovarian bioengineering. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):58. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0531-3>

Decellularized Matrix Scaffolds for Vascular Transplantation: Addressing Immunogenicity, Sterilization, and Current Strategies for Long-Term Storage

Yevhen V. Shevchenko¹, Tetiana I. Liadova¹, Fedir V. Hladkykh^{1,2},
Mariia S. Matvieienko¹, Mykola O. Chyzh³, Roman R. Komorovsky⁴

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

³Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

⁴Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

Abstract. Cardiovascular diseases are the leading cause of death globally, with their incidence rising rapidly. For obstructive cardiovascular diseases, definitive treatment options include surgical interventions such as vascular stenting, replacement surgery, or vascular bypass. Decellularized extracellular matrix scaffolds, designed through tissue engineering, hold great potential in addressing the donor shortage issue.

The aim. To conduct a comparative analysis of sterilization methods for decellularized matrix scaffolds used in vascular transplantation, based on information from open sources.

Materials and methods. Publications were selected from the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, focusing on sterilization methods for decellularized matrix scaffolds. The literature search used keywords such as tissue engineering, decellularization, extracellular matrix, sterilization, gamma sterilization, and acellular transplant.

Results. The transplantation of synthetic scaffolds into the human body triggers an immune response to foreign materials. Ideal sterilization or disinfection for decellularized extracellular matrix should effectively eliminate

microorganisms while ensuring the sterilized material is non-toxic and preserves physical and chemical properties, as well as biological activity of the biomaterial. Radiation sterilization primarily involves gamma irradiation from Cobalt-60 isotopes and electron beams generated by electron accelerators. In addition to sterilization, decellularized tissue constructs require long-term preservation methods, including cryopreservation, lyophilization, and the use of antibiotics and antifungals stored at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Conclusions. Decellularized tissue is receiving significant attention as a potential biological scaffold, as it retains the structure and functions of the extracellular matrix. The application of sterilization methods, such as gamma irradiation from Cobalt-60, ensures deep penetration and preservation of physical properties of the materials.

Keywords: *tissue engineering, decellularization, extracellular matrix, gamma sterilization, cardiovascular diseases, immune response, cryopreservation.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 23.10.2024

Після доопрацювання / Revised: 13.12.2024

Прийнято до друку / Accepted: 24.12.2024