

Батыс Қазақстан медицина университеті" КЕАҚ  
М. Оспанов атындағы"

ӘОЖ 616.61-089.843-084:378.245.276.36,76.29.39  
Құқығында

Қолжазба

**РЫСМАХАНОВ МЫЛТЫКБАЙ САГИНБЕКОВИЧ**

**Бүйрек трансплантатының ишемиялық-реперфузиялық зақымдануының  
алдын алудың интраоперациялық әдістерінің жетілдіру  
(эксперименттік-клиникалық зерттеу)**

мамандығы «8D110100-Медицина»

Философия докторы ғылыми дәрежесін алуға арналған диссертация (PhD)

Ғылыми кеңесші:  
м.ғ.д., профессор Б.С. Жәкиев

Ғылыми кеңесші:  
MD, PhD Ф.М. Құттымұратов

Шетелдік консультант:  
MD, профессор М. Хаберал

Қазақстан Республикасы  
Ақтөбе 2024

## **ӨЗЕКТІЛІГІ**

Бүйрек трансплантациясы бүгінгі күні емделушіге гемодиализден және оның жанама әсерлерінен арылуға мүмкіндік беретін, осылайша өмір сүру сапасы мен ұзақтығын айтарлықтай жақсартатын бүйрек ауруларының соңғы сатысындағы жалғыз түбегейлі емдеу әдісі болып табылады. Дегенмен, бүйрек трансплантаты реципиент ағзасының тіршілік әрекетіне қосылмай тұрып, трансплантацияның хирургиялық процесімен бірге жүретін ишемияға еріксіз ұшырайды [1]. Ағзадағы бұл өзгерістер тірі донорларда бүйрек артериясы қысылған сәттен басталады, ал мәйіттік артерияларда мидың өлімінен басталады және бүйрек консервациясымен және қан тамырлары анастомоздарын қолдану кезінде жалғасады. Ағзаның кейінгі реперфузиясы бүйрек тінінде ишемиялық реперфузиялық зақымдану (ЖИА) ретінде анықталған күрделі иммундық-қабыну процесін бастайды.

ЖРВИ – операциядан кейінгі бүйректің жедел зақымдануының негізгі және негізгі себебі болып табылады, бұл трансплантат функциясының бұзылуынан оның толық жоғалуына дейін өзгермелі ауырлық дәрежесіне әкеледі [2, 3, 4]. Жағдайлардың 50%-ы дейін барлық бүйрек трансплантациясынан кейін ЖРВИ тудыратын кешіктірілген трансплантация функциясы (ТФТ) байқалады [2]. ЖРВИ мен ОФТ арасында, ЖРВИ ауырлығы мен жедел бас тарту эпизодтарының жиілігі арасында тікелей және маңызды байланыс орнатылды [5, 6]. Осылайша, ОФТ мәйітті трансплантациялау жағдайларының шамамен 25-50%-ында, тірі донорлардан трансплантациялау кезінде – 17%-ға дейін [7-12] орын алады. Бүйректен жедел бас тарту эпизодтарының жиілігі ОФТ бар реципиенттерде ОФТ жоқ емделушілерге қарағанда жиірек байқалады - 35%-ға қарсы 49% [13]. Сонымен қатар, ҚТҚ-ның операциядан кейінгі дамуы ауруханаға жатқызу мерзімін ұзартады, реципиентке қосымша емделуге кететін шығындарды айтарлықтай арттырады [14].

ОФТ кезіндегі өліммен бірге трансплантаттың жоғалу қаупі ОФТ жоқ реципиенттерге қарағанда 2 есе жоғары [15]. Сонымен қатар, операциядан кейінгі ОФТ бар барлық реципиенттердің 10% өлімге әкелуі мүмкін [16].

Қазіргі уақытта кез келген трансплантацияланған органның ЖРВИ-ның алдын алу және/немесе емдеу бойынша қабылданған бірыңғай тактика немесе клиникалық ұсыныстар жоқ. Бүйрек ЖРВИ-ге қатысты ең көп зерттелген орган болғанына қарамастан, ол сондай-ақ қан қысымын төмендету қажеттілігін толығымен қанағаттандыратын әдістемелерді қамтымайды.

Бүйректі трансплантациялау процесінде ишемия мен реперфузияның жағымсыз әсерлерін азайту үшін әртүрлі тәсілдер ұсынылады. Бұл операцияға дейінгі және операциядан кейінгі профилактика мен емдеуді қамтиды. Ұсынылған әдістердің көпшілігі эксперименттік немесе клиникалық зерттеу сатысында және қымбат тұратын техникалық қызмет көрсетуді және/немесе күрделі процедураларды қажет етеді.

Диеталық кондициялау, ағзаларды сақтаудың әртүрлі әдістері, машиналық перфузияның әртүрлі түрлері, ишемиялық алдын ала және кейінгі кондициялау, мезенхималық дің жасушаларын қолдану, фармакологиялық препараттармен емдеу және профилактика және т.б. сияқты барлық қолжетімді әдістер. [17] жеткілікті әмбебап емес және клиникалық тәжірибеде жүйелі түрде қолданылмайды. ЖРВИ-ның алдын алудың аталған әдістерінің ішінде алдын ала және кейінгі шарттауды орындау оңай және ешқандай қосымша шығындарды қажет етпейді. Дегенмен, олардың клиникалық әсері күмән тудырады және қосымша зерттеулерді қажет етеді [18,19].

Осылайша, бүйрек трансплантаты ЖРВИ мәселесі және оның алдын алу бүгінгі күнге дейін өзекті болып қала береді. Бүйрек трансплантаты ЖРВИ-ның алдын алудың қарапайым және тиімді әдісін әзірлей отырып, қолданыстағы хирургиялық әдістерді талдау және жетілдіру қажет, бұл осы жұмыстың негізгі мақсаты мен міндеттерін анықтады.

### **Болжам:**

Н(1): ретроградтық веноздық реперфузия бүйрек трансплантатының ЖРВИ төмендетеді.

### **Зерттеудің мақсаты:**

Бүйрек трансплантатының ишемиялық реперфузиялық зақымдануының алдын алудың интраоперациялық әдістерін жетілдіру арқылы бүйрек трансплантациясының нәтижелерін жақсарту.

### **Зерттеудің міндеттері:**

1. Ретроградтық көктамырлық реперфузияны пайдалану арқылы бүйрек трансплантатының ишемиялық-реперфузиялық зақымдануының профилактикасының интраоперациялық әдісін әзірлеу;
2. Тәжірибеде ретроградтық веноздық реперфузияның бүйректің ишемиялық-реперфузиялық зақымдалуына әсерін зерттеу;
3. Бүйректі ауыстырып салу кезінде бүйрек трансплантатының ретроградтық көктамырлық реперфузиясы тәсілінің клиникалық тиімділігін бағалау;
4. Бүйрек трансплантациясы бойынша реципиенттерде бүйрек трансплантатының ретроградтық веноздық реперфузиясының интраоперациялық әдісін қолданудың ұзақ мерзімді нәтижелеріне талдау жүргізу.

### **МАТЕРИАЛДАР МЕН ӘДІСТЕР**

Бұл зерттеу 2 кезеңнен тұрды: эксперименттік және клиникалық.

**Эксперименттік зерттеу** екі базада өткізілді:

- "Başkent" университетінің жануарларды зерттеу зертханасы (Анкара, Түркия); жануарлар моделін әзірлеу жүргізілді; бұл зерттеуді "Başkent" университетінің Жануарларды эксперименттік зерттеу жөніндегі этикалық комитеті мақұлдады (Жоба №:Е-94603339-604.01.02-38157 ) және "Башкент" университетінің ғылыми-зерттеу қорының қолдауымен жүзеге асырылды.;

- М. Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университетінің Кадавер орталығы; Батыс Қазақстан медицина университетінің биоэтика жөніндегі жергілікті комитетімен мақұлданған (04.12.2021 ж. №10).

Тәжірибелік зерттеуде орташа салмағы  $4550 \pm 70,7$  г жаңа зеландиялық ақ тұқымды он еркек қоян пайдаланылды.

Барлық қояндар арнайы виварийде ұсталды және температура мен жарық жағдайларына сәйкес тәжірибелік жануарларды ұстау талаптарына сәйкес стандартты рационда болды.

Тәжірибе үшін Wei Q бірлескен автормен ұсынған екі жақты бүйрек ишемиясының моделі қолданылды., 2012. және Doulamis IP бірлескен автормен, 2021. [20, 21]. Лапаротомия және екі бүйректі де, олардың тамырларын да оқшаулау жануарлар үлгілерінің хирургиялық хаттамасының нұсқауларына сәйкес жүргізілді [145].

Қояндардағы осы эксперименттік зерттеуге арналған екі жақты бүйрек ишемиясы, одан кейін реперфузиясы бар эксперименттік үлгі "Башкент" университетінің сертифицирталған жануарлар зертханасында әзірленген және "Башкент" университетінің "Жануарларды эксперименттік зерттеу жөніндегі этикалық комитетімен" мақұлданған, Анкара, Түркия (Project№:Е-94603339-604.01.02-38157).

Екі топ құрылды:

- *А тобы, негізгі топ* – ретроградтық веналық реперфузия жүргізіле отырып, қояндардың 10 сол бүйрегі Артериялық реперфузия алдында (РВРП);

- *В тобы, бақылау тобына* – қояндардың 10 оң бүйрегі, олар тек ретроградтық веноздық реперфузиясыз тек антеградтық артериялық реперфузиядан өткен.

Бұлшықетшілік анестезия кезінде (ВетаКетам, Вет-Агро, Люблин қ., Польша - 60 мг/кг және ВетаКсил, Вет-Агро, Люблин қ., Польша - 10 мг/кг) лапаротомия екі бүйректі, құрсақ қолқасын және төменгі қуыс венаны босатумен жүргізілді. . Екі бүйректің 20 минуттық ишемиясынан кейін екі бүйрек құрсақ қолқасына орнатылған канюля арқылы 4-5°C температурада НТК (Кустодиол, Доктор Франц Келер Хеми ГмбХ, Бенсхайм, Германия) суық консервілеу ерітіндісімен жуылды. . Сол бүйректің ретроградтық реперфузиясы төменгі қуыс венадан сол бүйрек венасы арқылы веноздық қанмен жүргізілді. Осыдан кейін екі бүйректің де типтік артериялық реперфузиясы басталды.

Операциядан кейін қырық сегіз сағаттан кейін қояндарда бірдей анестезиямен гистологиялық зерттеу үшін екі жақты нефрэктомия жасалды.

*Гистологиялық зерттеу* Қазақстан, Ақтөбе қ., М. Оспанов атындағы БҚМУ гистология кафедрасының морфологиялық зертханасы негізінде жүргізілді.

Бүйректен материал кесілгеннен кейін оны бекіту жүргізілді. Бекіткіш ретінде буферленген формалиннің 10% ерітіндісі пайдаланылды. Әрі қарай, қалыңдығы 4-5 мкм қималар жалпы қабылданған әдістеме бойынша гематоксин-эозинмен боялған. Материал үлкейту кезінде жарық микроскопының көмегімен бағаланды  $\times 50$ ;  $\times 100$ ;  $\times 400$ . Гистологиялық препараттарды микроскоппен зерттеу "Axio Lab A1" зертханалық медициналық

бейнемикроскоптың көмегімен жүргізілді, тіркеу куәлігі – ҚР-МТ-7№009046. "Carl Zeiss Microscopy GmbH", өндіруші "Carl Zeiss Meditec", өндіруші елі Германия, мемлекеттік тіркелген күні тіркеу куәлігін ұстаушының атауы: 17.08.2018, №N016546.

Дайындалған кесінділерде зақымдану және/немесе патологиялық зақымдану дәрежесі бағаланды бүйрек тіндеріндегі келесі гистологиялық параметрлердің өзгерістері:

- Өзекшелік эпителийдің десквамациясы;
- Бүйрек өзекшелерінің бітелуі;
- Жасушалардың вакуолизациясы;
- Интерстициальді ісіну;
- Шумақтардың жиырылуы;
- Ядролардың апоптозы;
- Проксимальды ширатылған түтікшелер жасушаларының щетка жиегінің жоғалуы.

Зерттелген препараттардағы гистопатологиялық параметрлердің әрқайсысының ауырлық дәрежесі жартылай сандық талдау шкаласы бойынша 0-ден 3 баллға дейін бағаланды. Мартин Александр, 2010 ж [22], мұнда сәйкес ұпайлар мынаны білдіреді:

"0" – зақымданудың / өзгерістердің болмауы,

"1" – зақымданудың / өзгерістердің жеңіл дәрежесі,

"2" – зақымданудың / өзгерістердің орташа дәрежесі,

"3" – зақымданудың / өзгерістердің ауыр дәрежесі.

### **Клиникалық зерттеу**

Зерттеу жұмысы №2 с хирургиялық аурулар кафедрасының клиникалық базасында жүргізілді урологиямен "Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медициналық университеті" КЕАҚ; ШЖҚ "Ақтөбе медициналық орталығы" МКК, жоспарлы хирургия және трансплантация бөлімі.

Клиникалық зерттеу материалдарын талдау 2018 жылдан 2023 жылға дейін операция жасалған тірі туыстас донорлардан терминалдық ҚҚА бар 60 науқасқа гетеротопиялық бүйрек трансплантациясын жүргізу нәтижелеріне негізделген. ШЖҚ "Ақтөбе медициналық орталығы" МКК.

Бұл клиникалық зерттеуді Батыс Қазақстан медицина университетінің биоэтикалық комиссиясы мақұлдады (қорытынды № 55А.02.09.2021) және халықаралық деңгейде тіркелді. тізілімде клиникалық зерттеулер ClinicalTrials.gov (идентификатор: NCT05179434). Екі топтағы реципиенттерге бүйрек трансплантациясы Ақтөбе облысы Денсаулық сақтау басқармасының Этикалық комиссиясының мақұлдауынан кейін жасалды. Негізгі және бақылау топтарындағы барлық бүйрек реципиенттерін тексеру Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі әзірлеген 2017 жылғы "14" желтоқсандағы клиникалық хаттамаға (№35 хаттама) сәйкес жүргізілді.

*Зерттеу дизайны.*

Зерттеу түрі: моноцентрлік клиникалық зерттеу, ішінара тарихи бақылаумен.

Қатысушылар саны: 60 (CI – 95% және GS – 62, талап етілетін іріктеу мөлшері – 54).

Таралуы: тұтас.

Зерттеу моделі: бойлық.

Бетперде: жоқ.

Негізгі мақсаты: алдын алу.

Өткізу мерзімі: 2020 жылдың қыркүйегі – 2023 жылдың мамыры

### Пациенттер 2 топқа бөлінді:

Негізгі топ– бүйрек трансплантатының ретроградтық көктамырлық реперфузиясы бар 30 реципиент, әдеттегі артериялық трансплантатқа дейін;

Бақылау тобы– типтік артериялық реперфузиясы бар 30 реципиент.

Пациенттердің екі тобының донорлары бірдей лапароскопиялық нефрэктомиядан өтті. Екі зерттеу тобында да емделушілер операциядан кейін иммуносупрессияның үш компонентті режимін бірдей қабылдады: кальциневрин (такролимус) тежегіштері, микофенолат мофетилі және глюкокортикостероид.

Зерттеу критерийлері.

Жалпы критерийлер:

зерттеу жасы: 18 жастан 60 жасқа дейін;

зерттеуге арналған жыныс: барлығы (әйелдер мен ерлер);

еріктілердің болуы: жоқ;  
соқырлық: жоқ.

Қосу критерийлері:

- бүйрек трансплантациясын жасауға дайын, терминалдық СБЖ бар науқастар (KDIGO, 2020 [23] бойынша ҚҚСД IV-Vстадиялар;
- бүйрегін лапароскопиялық жолмен алып қойған реципиенттердің донорлары;
- лейкоциттік антиденелердің (ЛА) деңгейі 20%-дан төмен - трансплантациялау операциясынан кейін тікелей трансплантатқа ағзаның иммунологиялық әсерін болдырмау үшін;
- зерттеуге қатысуға ақпараттандырылған келісім;

Шеттеу критерийлері:

- бүйректі және қандай да бір басқа органды біріктіріп трансплантациялауға дайындалып жатқан реципиенттер;
- бұрын басқа органға трансплантация жасалған реципиенттер;
- басқа иммуносупрессивтік режиммен трансплантациялауға дайындалып жатқан реципиенттер;
- алдағы АВО-үйлесімсіз бүйрек трансплантациясы;
- лейкоциттік антиденелердің деңгейі 20-дан астам%;
- анамнезінде қатерлі ісіктердің болуы;
- реципиенттің ағымдағы кезеңдегі өлім-жітімі бір жылға экстраренальді патологиялардан трансплантациядан кейін;
- жүкті әйелдер.

Екі топтағы пациенттердің бастапқы клиникалық сипаттамаларын құрастыру үшін келесі клиникалық және зертханалық көрсеткіштер пайдаланылды:

- жасы,
- жынысы,
- донорға туыстық қатынасы,
- дене салмағының индексі (ВМІ),
- транспланттау сәтіне дейінгі бағдарламалық гемодиализдің ұзақтығы (айлармен),
- креатининнің (мкмоль/л) және мочевинаның (ммоль) бастапқы деңгейлері/л) трансплантация алдында бірден қан сарысулары,
- трансплантацияға дейін қабылданған СКД-ЕРІ формуласы бойынша есептелген ГФР (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>),
- операция алдында қандағы лейкоциттік антиденелердің деңгейі (%-бен),
- трансплантаттың біріншілік жылулық ишемиясының ұзақтығы (минутпен),
- трансплантаттың суық ишемиясының ұзақтығы (минутпен),
- трансплантаттың екіншілік жылулық ишемиясының ұзақтығы (минутпен),
- донорлық операция уақытын есептемегенде, реципиенттегі трансплантация операциясының жалпы ұзақтығы (минутпен).

### **Пациенттерді зерттеу Әдістері**

*Ең жақын нәтижелерді бағалау.*

Клиникалық-зертханалық көрсеткіштер:

- Қан сарысуындағы мочевина мен креатинин деңгейі – трансплантациядан кейінгі 1, 4, 7, 14-ші күндері – екі топта да. Екі топтағы креатинин мен мочевина деңгейін динамикалық салыстыру жүргізілді. ШЖҚ "Ақтөбе медициналық орталығы" МКК клиникалық зертханасының "ABL800 Radiometer" автоматты анализаторында анықталды.

- ҚФФ есептеу –трансплантациядан кейінгі 1-ші, 4-ші, 7-ші, 14-ші күн – екі топта да. Есептеуді Ұлттық бүйрек қорының нұсқауларына сәйкес СКД-ЕРІ бірыңғай қабылданған формуласы бойынша онлайн-калькулятор жүргізді [24].

- ҚҚСП және мықын венасынан бүйрек және қан реперфузаты газдарын талдау – РВРП тобындағы науқастарда интраоперациялық. Бүйрек артериясынан ағып жатқан ретроградтық қанның құрамын орталық венадан (сол жақ мықын асты венасы) қан құрамымен салыстыру жүргізілді. ШЖҚ "Ақтөбе медициналық орталығы" МКК клиникалық зертханасының "BC-240 Pro" автоматты анализаторында анықталды.

- Тәуліктік диурезді өлшеу – трансплантациядан кейінгі 1-ші, 4-ші, 7-ші және 14-ші күндері – екі топта да. Ағзаның ишемиясынан және оның кейінгі реперфузиясынан кейінгі алғашқы жеті күндегі тәуліктік диурез (мл-де) гиперфльтрацияның жалпы көлемі түрінде көрсетілген түтікшелі жасушалық ЖРВИ ауырлық дәрежесін көрсетеді.

### Аспаптық Әдістер:

- Трансплантаттың УДДГ – трансплантациядан кейінгі 1-ші, 4-ші, 7-ші, 14-ші тәулікте – екі топта да. Автоматты түрде ультрадыбыстық аппаратпен бүйрек трансплантатының резистенттілік индексі (ИҚ) өлшенеді, ол мына формула бойынша анықталады: (ең жоғары систолалық жылдамдық – соңғы диастолалық жылдамдық) / ең жоғары систолалық жылдамдық, ол бүйрек тамырларындағы соңғы диастолалық қан ағымының ең жоғары систолалық қан ағымына қатысты пайыздық төмендеуін білдіреді. Бүйрек трансплантаты паренхимасының резистенттілік индексін өлшеу бүйрек тінінің ісіну дәрежесін көрсетеді.

### Морфологиялық көрсеткіштер:

- трансплантаттың трепан-биопсиясы – көрсетілімдері бойынша (аса жедел және жедел бас тартуға күдік болған кезде).

### Ұзақ мерзімді нәтижелерді бағалау.

#### Клиникалық-зертханалық көрсеткіштер:

- қан сарысуындағы мочевина мен креатинин деңгейі – 30, 60-шы күндері және трансплантациядан кейін 1 жылдан кейін – екі топта да. Екі топтағы креатинин мен мочевина деңгейін динамикалық салыстыру жүргізілді. ШЖҚ "Ақтөбе медициналық орталығы" МКК клиникалық зертханасының "ABL800 Radiometer" автоматты анализаторында анықталды.

- ГФР есептеу – 30-шы, 60-шы күн және трансплантациядан кейінгі 1 жылдан кейінгі күн – екі топта да. Есептеуді онлайн-калькулятор бірыңғай қабылданған СКД-ЕРІ формуласы бойынша жүргізді.

- қан сарысуындағы лейкоциттік антиденелердің деңгейі – 30-шы тәулікте және трансплантациядан кейін бір жылдан соң – екі топта да. Екі топтағы реципиенттердің қанындағы антиденелердің деңгейін (%-бен) динамикалық салыстыру жүргізілді. Мультиплекстік анализаторда анықталды HLA- Ақтөбе қ. ШЖҚ "Облыстық қан орталығы" МКК иммунологиялық зертханасында "LabScan 3D" диагностикасы.

### Аспаптық Әдістер:

- Трансплантаттың УДДГ – 30-шы, 60-шы тәулікте және трансплантациядан кейін 1 жылдан соң – екі топта да. Бүйрек тінінің ісіну дәрежесін көрсететін бүйрек трансплантаты паренхимасының резистенттілік индексін (ИР) өлшеу.

Трансплантаттың өміршеңдігі – бір жыл ішінде бүйрек трансплантаты функциясының жоғалу жиілігі.

**Статистикалық талдау** Windows жүйесіне арналған SPSS 20.0 нұсқасын қолдану арқылы өткізілді (SPSS Inc, Чикаго, Иллинойс, 2020). Дла статистикалық тексерулер өлшемшарттар, негізделген студентті бөлу туралы, және екі мәндегі орташа мәндердің теңдігі іріктемелер бойынша пайдаланды Студенттің t-критерийі, ал шағын өлшемді үлгілер үшін – Фишер сынағы. Екі топтың параметрлік емес айнымалыларын медианалық мәндермен салыстыру үшін Манн-Уитни U-тесті пайдаланылды тәуелсіз үлгілер үшін екі үлгілік критерий ретінде. Популяциялардың таралуындағы айырмашылық туралы гипотезаны тексеру немесе корреляцияны анықтау үшін Хі-квадрат критерийі қолданылды. Екі топ арасындағы статистикалық айырмашылықтар мәндерінде маңызды деп саналды  $p < 0,05$ .

## **ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ**

### **Эксперименттік зерттеудің нәтижелері**

Үшін растаулармен РВРП РРП дәрежесін төмендетеді деген гипотеза алға тартылды өткізілген этәжірибелік түрдее зерттеулердіе. Осы мақсатта екі жақты бүйрек ишемиясы бар жануарлар үлгісін одан әрі сол жақ бүйрек РВРП және 48 сағаттан кейін екі бүйректің гистологиялық талдауы қолданылды экспозициядан кейін.

Гистологиялық зерттеулердің нәтижелері бойынша екі топтың бүйрек тіндеріндегі патоморфологиялық өзгерістерге салыстырмалы бағалау келесі жеті параметр бойынша жүргізілді: эпителийдің десквамациясы, арнаның өткізгіштігіцев, вакуолизация, интерстициальды бастапек, шумақтардың жиырылуы, ядролардың апоптозы және жоғалуы щеткалы жиектің проксималды түрдех өзекшелердің.

Патологиялық өзгерістерді сандық бағалаумен гистологиялық зерттеулердің нәтижелерібастапекі топтың бүйрек тіндеріндегі өзгерістер:

1) *Эпителийдің десквамациясы.*

Бақылау тобында түтікшелі эпителийдің десквамациясы оннан жеті бүйректе анықталды. Бақылау тобындағы барлық жеті бүйректегі эпителий десквамациясының жиынтық дәрежесі 15 баллды құрады (орташа  $1,50 \pm 1,18$  балл). Сонымен қатар, негізгі топта десквамация бүйрек тінінің оннан бес үлгісінде ғана байқалды (орташа есеппен  $0,70 \pm 0,82$  балл). Сонымен қатар, бұл топта бес бүйректің үшеуінде өзгерістер 1 баллға бағаланды – эпителий десквамациясының жеңіл дәрежесі. Осылайша, негізгі топтағы бүйрек тіндерінде эпителийдің десквамациясы байқалды бақылаумен салыстырғанда 1,4 есе сирек, оның үстіне жылы жағдайлардың көпшілігінде жеңіл дәрежедегі,  $p=0,04$

#### 2) *Түтікшелердің бітелуі.*

Он бүйректен тұратын бақылау тобында түтікшелердің өткізгіштігі тоғызда, ал негізгі топта оннан бесте бұзылған. Сонымен қатар, екі бүйректе өзгерістер жеңіл дәрежеде (22,2%), бес бүйректе – орташа (55,6%), екі бүйректе – бүйрек түтікшелерінің бітелуінің ауыр дәрежесі (22,2%) болды. Бақылау тобындағы барлық он бүйректің осы патологиялық өзгерістерінің дәрежесі орта есеппен құрады  $1,80 \pm 0,92$  балл, негізгі топтағы  $0,60 \pm 0,70$  баллға қарсы,  $p=0,002$ . Яғни, негізгі топта бітелу дәрежесі бүйректің ретроградтық реперфузиясынан кейінгі түтікшелер бақылаумен салыстырғанда азырақ байқалды.

#### 3) *Вакуолизация жүргізу.*

Жасушалардың вакуолизациясы түріндегі бүйрек тіндеріндегі патологиялық өзгерістер топтардың әрқайсысында оннан тоғыз бүйректе болды – 90%. Негізгі топта вакуолизацияның ауырлық дәрежесі бақылау тобындағы  $1,90 \pm 0,99$ -ға қарсы орта есеппен  $0,50 \pm 0,97$  баллды құрады. Екі топтағы осы өзгерістердің ауырлығы статистикалық жағынан бірдей болды,  $p=0,18$ .

#### 4) *Интерстициальді ісіну.*

Интерстициальды ісіну зерттелген барлық 20 бүйректе байқалды. Негізгі топта ісінудің жалпы жиынтық дәрежесі төмен болғанымен, бақылауға қарағанда (14 және сәйкесінше 18 балл). Статистикалық тұрғыдан интерстициальды ісіну дәрежесі екі топта да бірдей болды және мыналарды құрады негізгі топта  $1,40 \pm 0,52$  балл және бақылау тобында  $1,80 \pm 0,79$  балл,  $p=0,09$ .

#### 5) *Шумақтардың жиырылуы.*

Бақылау тобындағы он бүйректен тоғыз бүйректе шумақтық шөгу анықталды, бір бүйректе оның ішінде ауыр дәрежедегі өзгерістер болды (18-сурет). Негізгі топта шөгу тек төрт үлгіде анықталса, төртеуі де жеңіл дәрежеде анықталған. Орташа алғанда, шумақтардың жиырылу дәрежесі болды негізгі топта  $0,40 \pm 0,52$  балл және бақылау тобында  $1,70 \pm 0,82$  балл. Осылайша, негізгі топтың гистологиялық үлгілерінде РВРП әдісін қолдана отырып, ядролардың жиырылуы түріндегі патологиялық өзгерістер айтарлықтай азырақ байқалды,  $p=0,002$ .

#### 6) *Ядролардың апоптозы.*

Бақылау тобында ядролардың апоптозы оннан сегіз бүйректің тіндерінде анықталды: екі бүйректе өзгерістер жеңіл, үшеуінде орташа және үшеуінде ауыр болды. Негізгі топта тек төрт ұлпа үлгісінде анықталды жеңіл дәрежелі апоптоз. Осылайша түрде, бақылау тобындағы ядролардың апоптозының жалпы дәрежесі болды жылы орташа  $1,70 \pm 1,16$  балл, ал негізгі топта  $0,40 \pm 0,52$  балл. Деректерді салыстыру кезінде бақылау тобында РВРП тобымен салыстырғанда жасуша ядроларының айқын апоптозы байқалды,  $p=0,002$ .

#### 7) *Проксимальды өзекшелердің щетка жиегінің жоғалуы.*

Түтікшелердің щетка жиегінің жоғалуы бақылау тобындағы он бүйректің сегізінде байқалды. Бұл өзгерістердің ауырлығы  $1,30 \pm 0,95$  баллды, ал жалпы алғанда 13 баллды құрады. Бұл топта щетка жиегінің зақымдануы үш бүйректе жеңіл дәрежеде, үшеуінде орташа және бір жағдайда ауыр дәрежеде болды. Негізгі топта бұл өзгеріс бес үлгіде анықталды, бірақ олар жеңіл дәрежеде болды. Проксимальды өзекшелердің щетка жиегінің жоғалуы негізгі топта орташа алғанда  $0,50 \pm 0,53$  құрады балл, барлығы – 5 балл. Осылайша, РВРП бар топта бақылаумен салыстырғанда түтікшелердің щетка жиегінің зақымдануының ең аз дәрежесі анықталды,  $p=0,01$ .

Бүйрек тіндеріндегі гистологиялық өзгерістерді салыстырмалы талдау кезінде негізгі топтағы жетіден бес көрсеткіш бойынша статистикалық маңызды айырмашылық анықталды. Десквамация РВРП тобындағы бүйрек тіндерінің үлгілерінде эпителий, түтікшелердің бітелуі, шумақтардың жиырылуы, ядролардың апоптозы және щетка жиегінің зақымдануы азырақ байқалды ( $p<0,05$ ). Бұл ретте екі топтың бүйрек тіндерінен алынған үлгілерде жасуша

вакуолизациясының ауырлық дәрежесінде және интерстициальды ісінуде айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ ( $p > 0,05$ ).

Осылайша, алынған патоморфологиялық деректерді талдау бүйректің алдыңғы РВРП бүйрек ишемиясы мен реперфузиясынан кейін байқалатын патологиялық өзгерістердің ауырлығын айтарлықтай төмендететінін көрсетті. Оның үстіне, жылы негізгі топ үшін бақылау тобымен салыстырғанда эпителий десквамациясының ауырлығы 2,1 есе, түтікшелердің ажырауы мен бітелуі 3 есе, шумақтардың жиырылуы мен ядролардың апоптозы 4,3 есе, ал щетка жиегінің зақымдануы 2,6 есе төмен болды. ( $< 0,05$ ).

### **Клиникалық зерттеулердің нәтижелері**

Нәтижелер эксперименттік зерттеулер көрсеткендей, бүйректі алдын ала жырту әдісі оның ЖИА-сын айтарлықтай төмендетеді және пайдаланудың негіздемесі ретінде қызмет етті берілген клиникалық жағдайлардағы әдістер.

Клиникалық зерттеуге "ҚҚСД 4-5 сатысы, терминалдық ҚҚСД" диагнозы бар 60 пациент қамтылды, оларға тірі донорлардан бүйректі гетеротопиялық трансплантациялау жүргізілді. Негізгі топты бүйрек трансплантаты бойынша РВРП жүргізілген 30 пациент құрады. Бақылау тобына типтік антеградтық реперфузиясы бар 30 науқас кірді.

Барлық реципиенттерде бүйрек трансплантациясының көрсеткіштері 2020 жылғы KDIGO критерийлеріне сәйкес  $GFR \leq 30$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> бар 4-5 сатыдағы ҚҚСД болды [148]. Барлық 60 реципиентке тірі туысқан донорлардан бүйрек трансплантациясы жасалды. Зерттеудің біркелкілігін қамтамасыз ету үшін екі топтағы 60 донордың барлығының бүйрегі лапароскопиялық әдіспен алынды. Екі топтағы донорлардың негізгі бөлігі өз алушылары үшін бірінші ұрпақтың туыстары (91,7%) – апалы-сіңлілі немесе аға-інілері, анасы немесе әкесі және балалары болды.

Барлық реципиенттер операцияға дейін клиникалық хаттамаларға сәйкес тексеріледі. Екі топтағы емделушілер трансплантациядан бір күн бұрын гемодиализ сеансын алды.

Трансплантацияланған бүйректің ишемиялық зақымдануының бар-жоғын растау үшін реципиенттің мықын венасынан РВРП-ны бастамас бұрын ҚҚСП мен газдарды талдау үшін қан алынды. Әрі қарай, ұсынылған әдістеме бойынша ретроградтық реперфузия іске қосылды. Артериялық анастомоздың сол жақ "терезесінен" 80-100 мл көлеміндегі ретроградтық қан ағып жатты. Трансплантацияланған бүйректен ағып жатқан бұл ретроградтық қан ССНС және газ құрамын талдау үшін алынды.

Ретроградтық қанның газ құрамын салыстырмалы талдау кезінде негізгі топтағы реципиенттердің мықын венасынан алынған қан анализімен РВРП-ға дейін бірден анықталды. ретроградтық қанда рН мықын венасынан алынған қанға қарағанда төмен болды – сәйкесінше  $6,40 \pm 0,39$  және  $7,38 \pm 0,03$  ( $p < 0,01$ ). Бұл реципиенттің венасынан алынған қанмен салыстырғанда бүйректен ағып жатқан қанда артық негіздердің (BEesf) болуын растайды: сәйкесінше -  $25,86 \pm 2,49$  ммоль/л және  $-1,98 \pm 0,21$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ). Сондай-ақ ретроградтық қанда лактат пен калийдің жоғары мөлшері анықталды:  $5,2 \pm 0,55$  ммоль/л және  $13,13 \pm 1,77$  ммоль/л қарсы  $1,08 \pm 0,38$  ммоль/л және  $4,30 \pm 0,36$  ммоль/л. Мықын венасынан алынған қанда ( $p < 0,01$ ). Ал ретроградтық қанда кальций деңгейі қанға қарағанда айтарлықтай төмен болды ( $0,54 \pm 0,06$  ммоль/л мықын венасынан ( $1,13 \pm 0,05$  ммоль/л) реципиенттердің ( $p < 0,01$ ).

Алынған деректер бүйрек тіндерінде суық және ыстық ишемиялар кезеңіне және кейінгі реперфузияға байланысты терең метаболикалық бұзылулардың болуын сенімді түрде көрсетті. Терең ацидоз, айқын артық BEesf, лактат пен калийдің жоғары концентрациясы, ретроградтық қандағы кальцийдің төмен мөлшері трансплантацияланған бүйрек тіндерінде ЖРВИ дамуын растады.

Сонымен бірге кезінде аққан кезде 80-100 мл ретроградтық қан артериялық анастомоздың люмені арқылы сыртқа метаболизмнің зиянды өнімдері реципиенттің жалпы қан айналымына түспей шығарылды.

#### *Операциядан кейінгі сипаттамалар.*

Операциядан кейінгі бірінші тәулікте негізгі топтағы реципиенттердің тәуліктік диурезі  $4979,7 \pm 1781,9$  мл, ал бақылау тобында  $7943,3 \pm 2391,6$  мл құрады. Операциядан кейінгі келесі күндерде (4-ші, 7-ші және 14-ші күндер) негізгі топтағы ( $p < 0,01$ ) бастапқы диурез көрсеткіштерімен салыстырғанда айқын полиурия орын алды. Сонымен, қосұлы 4-ші тәулікте тәуліктік диурез РВРП тобында  $3966,7 \pm 723,9$  мл және бақылау тобында  $4526,7 \pm 661,6$  мл



құрады ( $p < 0,01$ ). 7-ші тәулікте бақылау тобындағы полиурия да сақталды және негізгіде  $3048,3 \pm 394,1$  мл-ге қарсы  $3441,7 \pm 448,4$  мл құрады ( $p < 0,01$ ). Айта кету керек, 14-ші тәулікте бақылау тобындағы елеусіз полиурия ( $2361,7 \pm 286,4$  мл) әлі де сақталуда, ал негізгі топта тәуліктік диурездің ертерек қалыпқа келуі байқалады ( $p < 0,02$ ).

Бұл факт бақылау тобындағы бүйрек трансплантаты ЖРВИ негізгі топқа қарағанда анағұрлым айқын болғанын көрсетеді. бақылау тобында полиурия сақталды және негізгі топтағы тәуліктік диурезден айтарлықтай жоғары болды.

Реципиенттердің қан сарысуындағы креатинин деңгейі операциядан кейінгі 1-ші, 4-ші, 7-ші және 14-ші тәуліктерде негізгі топта айтарлықтай төмен болды ( $p < 0,05$ ), РВРП жоқ топтағы пациенттердің көрсеткіштерімен салыстырғанда. Креатинин деңгейінің төмендеу серпіні (тренді) қосулы: 1-ші күн –  $264,4 \pm 78,4$  қарсы  $299,0 \pm 42,1$  мкмоль/л; 4-ші күн –  $91,0 \pm 12,3$  қарсы  $101,7 \pm 6,0$  мкмоль/л; 7-ші күн –  $78,2 \pm 14,3$  қарсы  $89,8 \pm 10,4$  мкмоль/л; 14-ші күн – сәйкесінше  $76,8 \pm 10,5$  қарсы  $89,1 \pm 11,4$  мкмоль/л. Бұл ретте РВРП әдісін пайдалана отырып, негізгі топта пациенттерде креатинин деңгейінің қалыпқа келуі 4-ші тәулікте байқалады, ал бақылау тобында қалыпқа келу үрдісі трансплантациядан кейінгі 7 тәуліктен бастап қана байқалды. Ұқсас көрініс мочевины деңгейі жағынан да байқалады.

Операциядан кейінгі 1-ші, 4-ші, 7-ші және 14-ші күндердегі eGFR деңгейлері бақылаумен салыстырғанда негізгі топта ( $p < 0,05$ ) айтарлықтай жоғары болды. Салыстырмалы аспект бойынша eGFR деңгейінің жоғарылау динамикасы: 1-ші күн –  $26,7 \pm 12,6$  қарсы  $22,1 \pm 6,4$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; 4-ші тәулік –  $90,2 \pm 18,8$  қарсы  $80,3 \pm 15,9$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>; 7-ші тәулік –  $104,9 \pm 17,2$  қарсы  $92,1 \pm 21,8$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> және 14-ші тәулік –  $103,5 \pm 17,5$  қарсы  $95,4 \pm 12,9$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> тиісінше. Алынған нәтижелерден көріп отырғанымыздай, РВРП бар науқастар тобында операциядан кейінгі 4 тәуліктен бастап eGFR көрсеткіштері сүзу қабілетін жақсартуға ұмтылады және бүйрек трансплантаттары.

Трансплантаттардың УДДГ жүргізу кезінде резистенттілік индексі құрады: 1-ші тәулікте –  $0,53 \pm 0,06$  және  $0,73 \pm 0,11$ ; 4-ші тәулікте –  $0,66 \pm 0,14$  және  $0,70 \pm 0,08$ ; 7-ші тәулікте –  $0,64 \pm 0,09$  және  $0,68 \pm 0,07$ ; 14-ші тәулікте – тиісінше негізгі және бақылау топтарында  $0,54 \pm 0,04$  және  $0,66 \pm 0,06$ . Екі топта ИҚ көрсеткіштері бойынша статистикалық тұрғыдан сенімді айырмашылықтар болған жоқ ( $p > 0,05$ ).

Реципиенттердің операциядан кейінгі стационарда болу ұзақтығы негізгі топта орта есеппен  $17,9 \pm 2,2$  төсек-күнді, ал бақылау тобында  $24,3 \pm 3,13$  төсек-күнді құрады.

Трансплантациядан кейін барлық реципиенттер амбулаториялық жағдайда бақылауда болды. Бүйрек уреципиенттерін иммунологиялық бақылау бойынша клиникалық ұсынысқа сәйкес, операциядан кейінгі 30-шы күні және 1 жылдан кейін қандағы лейкоциттік антиденелердің деңгейі екі топта да анықталды.

Негізгі топта РВРП әдісін қолданатын емделушілерде трансплантациядан кейінгі 30-шы, 60-шы және бір жылдағы креатинин мен мочевинының орташа деңгейі қалыпты шектерде қалады, ал бақылау тобында бұл көрсеткіш әлі де жоғарылады. РВРП тобындағы креатинин көрсеткіштері мыналарды құрады: 30-шы ПОД-да –  $69,7 \pm 10,8$  қарсы  $86,2 \pm 4,7$  мкмоль/л; 60-шы ПОД-да –  $79,9 \pm 8,03$  қарсы  $92,03 \pm 8,1$  мкмоль/л; 1 жылдан кейін – сәйкесінше  $91,43 \pm 8,9$  мкмоль/л-ге қарсы  $85,4 \pm 7,9$  ( $p > 0,05$ ).

Негізгі топта 30-шы, 60-шы күндері және операциядан кейін бір жылдан кейін eGFR деңгейі айтарлықтай жоғары болды ( $p < 0,05$ ), РВРП жоқ бақылау тобымен салыстырғанда. Бақылау тобындағы трансплантациядан кейінгі бір айдағы eGFR орташа деңгейі  $100,7 \pm 10,7$  мл/мин/1,72 м құрады<sup>2</sup>, негізгіде –  $112,9 \pm 13,8$  мл/мин/1,72м<sup>2</sup>; 60-шы тәулікте:  $92,2 \pm 14,6$  және  $106,3 \pm 14,5$ ; 1 жылдан кейін –  $92,3 \pm 16,2$  және  $99,5 \pm 13,9$  мл/мин/1,72м<sup>2</sup>, бірге жауапкершілікпен. Алынған нәтижелерден көрініп тұрғандай, РВРП жүргізілген науқастар тобында ГФР көрсеткіштері кейінгі алыс кезеңде операциялар жоғары деңгейде сақталады, бұл оңтайлы екенін көрсетеді фильтрациялық функциясы бүйрек трансплантаттары.

Трансплантациядан кейін бір айдан соң иммунологиялық талдау жүргізгенде қанда I және II класты лейкоциттік антиденелердің негізгі тобының реципиенттері анықталған жоқ. Бақылау тобындағы реципиенттерде операциядан кейінгі 30-шы тәулікте лейкоциттердің I класты антиденелерінің орташа деңгейі  $1,8 \pm 4,6\%$ , ал II класты –  $0,83 \pm 2,7\%$  ( $p < 0,01$ ) құрады. Трансплантациядан кейін бір жылдан кейін негізгі топтағы реципиенттердің қанында лейкоциттердің I класты антиденелерінің деңгейі анықталмады, II класты антиденелер  $0,2 \pm$

1,1% құрады. Ал бақылау тобындағы реципиенттерде 1 жылдан кейін лейкоциттердің I класты антиденелерінің деңгейі орта есеппен  $2,1 \pm 4,9\%$ , ал II класты –  $1,9 \pm 4,5\%$  ( $p < 0,01$ ) құрады.

Алынған деректер ең аз болжамды көрсетеді даму қаупіне байланысты негізгі топтағы емделушілерде операциядан кейінгі ұзақ мерзімді кезеңде "трансплантатқа қарсы иесінің" иммунологиялық реакциялары.

*Трансплантаттың өміршеңдігі.*

Ұзақ мерзімді нәтижелерді талдау кезінде бір жыл ішінде бақылау тобындағы бүйрек трансплантаты функциясының жоғалуы 4 реципиентте байқалғаны анықталды, бұл құрастырды  $13,3\%$ , негізгі топта бұл асқыну тек 1 пациентте болған –  $3,3\%$  ( $p = 0,16$ ).

Бақылау тобында трансплантаттың жоғалу себептері мыналар болды:

- жіті респираторлық инфекция – 1;
- созылмалы бас тарту – 3.

Негізгі топтағы бір реципиентте трансплантаттың жоғалуы операциядан кейін 8 айдан кейін экстраренальды патология аясында орын алды. Ауыр жіті респираторлық инфекция трансплантаттың дисфункциясын тудырды, содан кейін оның функциясының толық жоғалуы. Бақылау тобында трансплантаттың жоғалу себебі негізінен ( $75\%$ ) болса да пайда болды бүйректің созылмалы бас тартуы түріндегі бүйрек үсті безінің патологиясы. Осылайша, екі топтағы бүйрек трансплантаты бойынша бір жылдық жалпы өмір сүру көрсеткіштері статистикалық тұрғыдан ерекшеленбеді. Гехан-Бреслоу-Уилкоксон сынағы деректері бойынша экстраренальды патологиялар бойынша бүйрек функциясының жоғалу жағдайларын есепке алмағанда, бүйрек трансплантатының өміршеңдігін талдау кезінде негізгі және бақылау тобының ( $p = 0,04$ ) өміршеңдік көрсеткіштері арасында статистикалық маңызды айырмашылық анықталды. Ал Мантел-Хенцель әдісі бойынша бүйрек трансплантаты жоғалуының даму қаупінің арақатынасын есептеу РВРП бар топта бақылаумен салыстырғанда 8,01 есе жоғары,  $95\%$  СА: 1,099-дан 58,37-ге дейін). Негізгі топтағы реципиенттерде бақылау кезеңінде биопсияға көрсеткіштер болған жоқ. Бүйрек трансплантатының трепан биопсиясы тек емделушілерге жасалды бақылау тобының бүйрек функциясының бұзылуымен (3 науқаса..

Осылайша, бүйрек трансплантаттарының ретроградтық көктамырлық реперфузиясы, антеградтық артериялық реперфузиядан бұрын, бүйрек паренхимасының ишемиясы мен реперфузиясынан кейінгі ЖРП әсерін азайтады, бүйректің функционалдық көрсеткіштерінің қалыпқа келуін жеделдетеді. Бұл тиімділік РВРП ЕКТ оның өмір сүру деңгейін жақсартады және трансплантаттың тікелей тамырдан бір жыл ішінде жоғалу қаупін азайтады дәлелді себептер.

Жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша келесі **Қорытындылар** жасауға болады:

1. Реципиенттердегі бүйректің ретроградтық веноздық реперфузиясы трансплантаттың ишемиялық-реперфузиялық зақымдануының алдын алудың тиімді операция ішілік әдісі болып табылады, техникалық жағынан оңай орындалады және ешқандай қосымша құралдарды немесе жабдықты қажет етпейді.

2. Нәтижелер жануарлар үлгілеріндегі эксперименттік зерттеудің нәтижесінде ишемиялық бүйректің алдын ала ретроградтық веноздық реперфузиясы әдеттегі антеградтық артериялық реперфузиямен салыстырғанда ишемиялық-реперфузиялық зақымданудың ауырлығын айтарлықтай төмендететіні анықталды: десквамация эпителий 2,1 есе, түтікшелердің ажырауы және бітелуі 3 есе, шумақтардың жиырылуы және ядролардың апоптозы 4,3 есе және қылқалам жиегінің зақымдануы – 2,6 есе.

3. Ретроградтық веноздық реперфузия арқылы бүйрек трансплантатының ишемиялық реперфузиялық зақымдануының алдын алудың интраоперациялық әдісі бүйректің функционалдық көрсеткіштерінің қалыпқа келуін 2 есе жеделдетуге, науқастардың операциядан кейінгі ауруханада болу уақытын 1,4 есе қысқартуға мүмкіндік береді.

4. Операциядан кейінгі алыс кезеңде бүйрек трансплантатының ретроградтық веноздық реперфузия әдісі мүмкіндік береді трансплантацияланған бүйректің оңтайлы сүзу функциясын сақтау, оның тіршілігін арттыру және бүйрек қызметінің тиімділігін төмендету трансплантаттың бір жыл ішінде 1,2 есе өсті.

**Тәжірибелік ұсыныстар**

1. Бүйректі транспланттау кезінде ишемиялық-реперфузиялық зақымданудың профилактикасы үшін интраоперациялық ем жүргізу керек. ретроградтық веналық реперфузияға трансплантаттың болуы.

2. Веноздық анастомоз аяқталғаннан кейін ретроградтық қанның ағыуы үшін люмен қалдырып, тігісті қатайтпай артериялық анастомоз жасау керек.

3. Әдеттегі артериялық реперфузия алдында веноздық қан трансплантатқа толып, бүйрек артериясы арқылы 80-100 мл көлемінде ағып кетуі үшін бүйрек венасы арқылы ретроградтық қан ағымын жүргізу қажет. Әрі қарай артериялық анастомоздың тігісін қатайтып, таңу керек.

4. Ретроградтық веноздық реперфузиядан кейін бүйрек артериясы арқылы трансплантаттың антеградтық артериялық реперфузиясын жүргізу.

### **Ғылыми жаңалығы**

1) Бүйректің ретроградтық веноздық реперфузиясын қолдану арқылы бүйрек трансплантатының ишемиялық-реперфузиялық зақымдануының алдын алудың жаңа интраоперациялық әдісі әзірленді (Өнертабысқа патент №2021/0443.1, 27.01.2021 ж.);

2) Тәжірибеде ретроградтық веноздық реперфузия әдісінің ишемиялық реперфузияға оң әсері анықталды бүйректің зақымдануы;

3) Бүйректі ауыстырып салу кезінде бүйрек трансплантатының ретроградтық көктамырлық реперфузиясы тәсілінің клиникалық тиімділігі бағаланды;

4) Реципиенттерде бүйрек трансплантатының ретроградтық веноздық реперфузиясының интраоперациялық әдісін қолданудың ұзақ мерзімді нәтижелерін зерттеу негізінде оның бүйрек трансплантациясында жоғары тиімділігі анықталды.

### **Практикалық маңыздылығы**

Реципиенттерде ретроградтық веноздық реперфузияны қолдану арқылы бүйрек трансплантатының ишемиялық-реперфузиялық зақымдануының алдын алудың әзірленген интраоперациялық әдісі бүйрек трансплантациясының нәтижелерін жақсартуға мүмкіндік береді.

### **Енгізу нысандары**

1. Өнертабысқа патент № 2021/0443.1 27.01.2021 ж. "Бүйректің ретроградтық веноздық реперфузиясын қолдану арқылы бүйрек трансплантатының ишемиялық реперфузиялық зақымдануының алдын алу";

2. 19.12.2022 жылғы №283 Практикалық денсаулық сақтауды енгізу актісі: "Бүйрек трансплантатының ретроградтық реперфузия әдісі";

3. Тәжірибелік денсаулық сақтауда 01.02.2023 жылғы №16 енгізу актісі: "Реципиентте имплантация кезінде бүйрек трансплантатын жергілікті көктамыр ішіне салқындату әдісі".

### **Баяндамалар:**

1) XXX TTS – 2024 Дүниежүзілік трансплантологиялық қоғамының халықаралық конгресі (Түркия, Стамбул, 2024 – қыркүйек);

2) конгресс "Asian Transplantation Week 2023" Азия трансплантологиялық қоғамы (Корея Республикасы, Сеул қ., 2023 ж. – Қараша);

3) "Хирургия мен трансплантологияның өзекті мәселелері" халықаралық қатысуымен Қазақстан хирургтарының III съезі (Қазақстан, Алматы қ., 2022 ж. – Қыркүйек);

4) XXIX TTS – 2022 Дүниежүзілік трансплантологиялық қоғамының халықаралық конгресі (Аргентина, Буэнос-Айрес, 2022 – қыркүйек);

5) конгресс "Asian Transplantation Week 2021" Азия трансплантологиялық қоғамы (Корея Республикасы, Сеул қ., 2021 ж. – Қазан);

6) "Технологиялар және инновациялар" Каспий маңы мемлекеттерінің халықаралық ғылыми-практикалық форумы (Ресей, Астрахань қ., 2021 ж. – Наурыз);

7) конгресс "Asian Transplantation Week 2020" Азия трансплантологиялық қоғамы (Корея Республикасы, Сеул қ., 2020 ж. – Желтоқсан).

### **Жарияланымдар – 4(Q2 (68%) – 1, Q3 (38%) – 1, Q4 (24%) – 2):**

1. Rysmakhanov, M., Smagulov, A., Sultangereyev, Y. et al. Evaluation of the effect of retrograde venous renal reperfusion in rabbits on ischemic reperfusion injury: an experimental study. *Comp Clin Pathol* (2024). <https://doi.org/10.1007/s00580-024-03606-1>.

2. Rysmakhanov MS, Zare A, Smagulov AS, Abenova NA, Mussin NM, Sultangereyev YB, Zhakiyev BS, Kuttymuratov GK, Haberal M, Jafari N, Baneshi H, Bakhshalizadeh S, Mahdipour M, Rahmanifar F, Tamadon A. Comprehensive Overview of Innovative Strategies in Preventing Renal Ischemia-reperfusion Injury: Insights from Bibliometric and In Silico Analyses. *Curr Pharm Des.* 2024 Apr 26. doi: 10.2174/0113816128283420240409050754.

3. Rysmakhanov M, Yelemessov A, Mussin N, Yessenbayev D, Saparbayev S, Zhakiyev B, Sultangereyev Y. Two- and three-dimensional laparoscopic donor nephrectomy: a comparative study of a single-center experience. *Korean Journal of Transplantation* 2022;36:104-110. <https://doi.org/10.4285/kjt.22.0003>.

4. Rysmakhanov M, Smagulov A, Mussin N, Kaliyev A, Zhakiyev B, Sultangereyev Y, Kuttymuratov G. Retrograde reperfusion of renal grafts to reduce ischemic-reperfusion injury. *Korean Journal of Transplantation* 2022;36:253-258. <https://doi.org/10.4285/kjt.22.0053>.

Тезистер – 7 (Q1 (96%) – 2, Q4 (24%) – 4, БҒСБК – 1):

1. Rysmakhanov M, Kuttymuratov G. Possibility of using retrograde reperfusion renal graft to reduce ischemic-reperfusion injury. *Korean Journal of Transplantation* 2020;34:108-108. <https://doi.org/10.4285/ATW2020.PO-1051>.

2. Rysmakhanov M, Kuttymuratov G. Retrograde reperfusion of renal graft to reduce ischemia-reperfusion injury. *Korean Journal of Transplantation* 2021;35:87-87. <https://doi.org/10.4285/ATW2021.OP-1110>.

3. Rysmakhanov, Myltykbay; Kuttymuratov, Gany; Mussin, Nadiar. P2.17: Retrograde Reperfusion of the Renal Graft in Adult Recipient To Reduce Ischemia-Reperfusion Injury. *Transplantation* 106(9S):p S513, September 2022. | DOI: 10.1097/01.tp.0000888216.53264.cc

4. Рысмаханов М.С., Мусин Н.М., Жакиев Б.С., Хаберал М. Бүйректің ретроградтық веналық реперфузиясы – эксперименттік зерттеу. *Қазақстан хирургиясының хабаршысы* 2022(С1); Б.152.

5. Rysmakhanov M, Karakaya E, Akdur A, Haberal M. The effect of retrograde venous renal reperfusion on ischemia-reperfusion injury in rabbits. *Korean Journal of Transplantation* 2022;36:31-31. <https://doi.org/10.4285/ATW2022.F-1279>.

6. Mussin N, Rysmakhanov M, Sultangereyev Y. Three-dimensional laparoscopic donor nephrectomy: single-center experience. *Korean Journal of Transplantation* 2022;36:214-214. <https://doi.org/10.4285/ATW2022.F-3530>.

7. Sultangereyev, Yerlan; Rysmakhanov, Myltykbay; Zhakiyev, Bazylbek; Mussin, Nadiar; Haberal, Mehmet. P.289: Retrograde venous reperfusion of the kidney – An experimental study. *Transplantation* 108(9S): September 2024. | DOI: 10.1097/01.tp.0001067952.64313.08.

### **Автордың жеке үлесі**

Диссертант эксперименттік жұмысты және оның талдауын жеке өзі жүргізді. Тікелей автордың өзі зерттеу топтарына пациенттерді іріктеп алды, қатысушыларды клиникалық тексеруден өткізді, жүргізілді барлығы медициналық құжаттама жасалды, электрондық деректер базасы қалыптастырылды, орындалды бастапқы статистикалық өңдеу және зерттеу нәтижелерін талдау. Ізденуші ҚР Өнертабысына ("Қазпатент") №2021/0443 патент әзірлеп, алды (127.01.2021 ж.) және 2 клиникалық тәжірибеге енгізу. Автор пациенттерге жасалған барлық хирургиялық араласуларға тікелей қатысқан, операциядан кейін жетекшілік еткен, ең жақын жерде тексерген және операциядан кейінгі алыстағы кезеңдерде. Ізденуші барлық жарияланымдар мен баяндамаларды өз бетінше дайындады, диссертациялық жұмыс жазды.

## Әдебиет

- 1) Qiu L, Zhang ZJ. Therapeutic Strategies of Kidney Transplant Ischemia Reperfusion Injury: Insight From Mouse Models. *Biomed J Sci Tech Res.* 2019;14(5):002617. Epub 2019 Feb 20. PMID: 31093605; PMCID: PMC6513342.
- 2) Cavaille-Coll, M., Bala, S., Velidedeoglu, E., Hernandez, A., Archdeacon, P., Gonzalez, G., Neuland, C., Meyer, J. Albrecht, R. (2013). Summary of FDA workshop on ischemia reperfusion injury in kidney transplantation. *Am J Transplant*, 13(5), 1134-1148. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566221>. doi:10.1111/ajt.12210
- 3) Pefanis A, Ierino FL, Murphy JM, Cowan PJ. Regulated necrosis in kidney ischemia-reperfusion injury. *Kidney Int.* 2019 Aug; 96(2):291-301. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.009. Epub 2019 Mar 7. PMID: 31005270.
- 4) Jang HR, Rabb H. The innate immune response in ischemic acute kidney injury. *Clin Immunol.* 2009 Jan;130(1):41-50. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.016. Epub 2008 Oct 14. PMID: 18922742; PMCID: PMC2646108.
- 5) Yarlagadda SG, Klein CL, Jani A. Long-term renal outcomes after delayed graft function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008 Jul;15(3):248-56. doi: 10.1053/j.ackd.2008.04.005. PMID: 18565476.
- 6) Zhao H, Alam A, Soo AP, George AJT, Ma D. Ischemia-Reperfusion Injury Reduces Long Term Renal Graft Survival: Mechanism and Beyond. *EBio Medicine.* 2018 Feb;28:31-42. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.025. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29398595; PMCID: PMC5835570.
- 7) Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Muth B, Kaufman DB, Djamali A, Astor BC, Mohamed M. Predictors and outcomes of delayed graft function after living-donor kidney transplantation. *Transpl Int.* 2016 Jan;29(1):81-7. doi: 10.1111/tri.12696. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26432507.
- 8) Irish WD, Ilsley JN, Schnitzler MA, Feng S, Brennan DC. A risk prediction model for delayed graft function in the current era of deceased donor renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010 Oct;10(10):2279-86. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03179.x. PMID: 20883559.
- 9) Chen R, Wang H, Song L, Hou J, Peng J, Dai H, Peng L. Predictors and one-year outcomes of patients with delayed graft function after deceased donor kidney transplantation. *BMC Nephrol.* 2020 Dec 4;21(1):526. doi: 10.1186/s12882-020-02181-1. PMID: 33276737; PMCID: PMC7716446.
- 10) Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2014 Jan;27(1):19-27. doi: 10.1111/tri.12217. Epub 2013 Nov 8. PMID: 24138291.
- 11) Potluri VS, Parikh CR, Hall IE, Ficek J, Doshi MD, Butrymowicz I, Weng FL, Schröppel B, Thiessen-Philbrook H, Reese PP. Validating Early Post-Transplant Outcomes Reported for Recipients of Deceased Donor Kidney Transplants. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016 Feb 5;11(2):324-31. doi: 10.2215/CJN.06950615. Epub 2015 Dec 14. PMID: 26668026; PMCID: PMC4741043.
- 12) Al Otaibi T, Ahmadpoor P, Allawi AA, Habhab WT, Khatami MR, Nafar M, Glotz D. Delayed Graft Function in Living-Donor Kidney Transplant: A Middle Eastern Perspective. *Exp Clin Transplant.* 2016 Feb;14(1):1-11. PMID: 26862818
- 13) Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2279-96. doi: 10.1111/j.1600-6143.2011.03754.x. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21929642; PMCID: PMC3280444.
- 14) Serrano OK, Vock DM, Chinnakotla S, Dunn TB, Kandaswamy R, Pruett TL, Feldman R, Matas AJ, Finger EB. The Relationships Between Cold Ischemia Time, Kidney Transplant Length of Stay, and Transplant-related Costs. *Transplantation.* 2019 Feb;103(2):401-411. doi: 10.1097/TP.0000000000002309. PMID: 29863580.
- 15) Khalkhali HR, Ghafari A, Hajizadeh E, Kazemnejad A. Risk factors of long-term graft loss in renal transplant recipients with chronic allograft dysfunction. *Exp Clin Transplant.* 2010 Dec;8(4):277-82. PMID: 21143092.
- 16) Lim WH, Johnson DW, Teixeira-Pinto A, Wong G. Association Between Duration of Delayed Graft Function, Acute Rejection, and Allograft Outcome After Deceased Donor Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2019 Feb;103(2):412-419. doi: 10.1097/TP.0000000000002275. PMID: 29762458.

- 17) Saat TC, van den Akker EK, IJzermans JN, Dor FJ, de Bruin RW. Improving the outcome of kidney transplantation by ameliorating renal ischemia reperfusion injury: lost in translation? *J Transl Med.* 2016 Jan 20;14:20. doi: 10.1186/s12967-016-0767-2. PMID: 26791565; PMCID: PMC4721068.
- 18) Menting TP, Wever KE, Ozdemir-van Brunschot DM, Van der Vliet DJ, Rovers MM, Warle MC. Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar 4;3(3):CD010777. doi: 10.1002/14651858.CD010777.pub2. PMID: 28258686; PMCID: PMC6464274.
- 19) Cheungpasitporn W, Khoury NJ, Thongprayoon C, Craici IM. Is Remote Ischemic Conditioning of Benefit to Patients Undergoing Kidney Transplantation? *J Invest Surg.* 2019 Jan;32(1):72-74. doi: 10.1080/08941939.2017.1380090. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29023177.
- 20) Wei Q, Dong Z. Mouse model of ischemic acute kidney injury: technical notes and tricks. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303(11):F1487-F1494. doi:10.1152/ajprenal.00352.2012.
- 21) Doulamis IP, Guariento A, Saeed MY, et al. A Large Animal Model for Acute Kidney Injury by Temporary Bilateral Renal Artery Occlusion. *JVisExp.* 2021;(168):10.3791/62230. Published 2021 Feb 2. doi:10.3791/62230.
- 22) Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, Roewer N, Wunder C. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med.* 2010 Mar;36(3):541-8. doi: 10.1007/s00134-009-1704-0. Epub 2009 Nov 5. PMID: 19890625.
- 23) Chadban SJ, Ahn C, Axelrod DA, Foster BJ, Kasiske BL, Kher V, Kumar D, Oberbauer R, Pascual J, Pilmore HL, Rodrigue JR, Segev DL, Sheerin NS, Tinckam KJ, Wong G, Knoll GA. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2020 Apr;104(4S1 Suppl 1):S11-S103. doi: 10.1097/TP.0000000000003136. PMID: 32301874.
- 24) Shaffi K, Uhlig K, Perrone RD, Ruthazer R, Rule A, Lieske JC, Navis G, Poggio ED, Inker LA, Levey AS. Performance of creatinine-based GFR estimating equations in solid-organ transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2014 Jun;63(6):1007-18. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.436. Epub 2014 Apr 2. PMID: 24703720; PMCID: PMC4113340.