**Философия докторы ғылыми дәрежесін алу үшін**

 **диссертациялық жұмыстың**

**АННОТАЦИЯСЫ**

Тақырыбы: «Іштің алдыңғы қабырғасының ақауларын пластиктеу кезінде жасушасыз ксеногендік іш қабаты мен «Permacol» ацеллюлярлы дермальды коллагеннің биоүйлесімділігін салыстырмалы талдау»

(эксперименттік жұмыс)

Мамандығы: 6D110100 Медицина

**Орындаушы:** докторант Бризицкая Любовь Вячеславовна

**Ғылыми жетекші:** м.ғ.к, профессор, Н. Т. Абатов, «Қарағанды Медицина Университеті» КЕАҚ хирургиялық аурулар кафедрасы

**Ғылыми консультант:** м.ғ.к, зерттеуші, Л.Л. Ахмалтдинова, «Ұлттық ғылыми кардиохирургиялық орталық» КЕАҚ

**Шетелдік ғылыми консультант:** M.D., Ph.D. Professor Yoshihiro Noso, Hiroshima International University, Hiroshima, Japan

Қазақстан Республикасы

Қарағанды, 2023

 **Маңыздылығы**

Іштің алдыңғы қабырғасының грыжа пластикасына арналған эндопротездер өздерінің эволюциясында арсеналды бір қабатты полипропилен торларынан композиттік торлы протездерге, пішінді жады бар 3D импланттарға және аллогендік және ксеногендік шыққан биологиялық материалдарға дейін кеңейту арқылы айтарлықтай өзгерістерге ұшырады. Хирургиялық техниканың үнемі жетілдірілуіне қарамастан, эндопротездің қасиеттері және оларды жасау технологиясы, операциядан кейінгі ұзақ мерзімді бақылаулар, соның ішінде қайталану саны және қайта операция жасау қажеттілігі уақыт өте келе қажетті нәтижелерге әкелмеді [1]. Сонымен қатар, әдеби деректерді талдау жараның жергілікті асқынуларының даму қаупі, мысалы, инфекция, іріңдеу, күкірттің пайда болуы эндопротезді қолдана отырып, грыжадан кейін басқа таза жалпы хирургиялық араласуларға қарағанда бірнеше есе жоғары екендігі туралы мәліметтер береді [2 - 4].

Барлық заманауи талаптарға жауап беретін имплантаттың хирургиялық қажеттілігі айқын иммунологиялық жауап пен созылмалы қабынуды дамытпай, реципиенттің жергілікті тіндерін қайта құру қабілетіне ие жаңа пластикалық материалдарды іздеуге және дамытуға үздіксіз итермелейді. Бұл тұжырымдама биологиялық шыққан импланттардың дамуына және зерттелуіне әкелді. Тіндік инженерия технологиясының арқасында биологиялық материалдар адамның (аллограф) немесе жануардың (шошқа, бұқа ксенографы) донорлық материалынан жасалады және жасушадан тыс матрица (VCM) болып табылады [5-7].

Абдоминальды хирургияның әлемдік тәжірибесіндегі жетекші өкілдердің бірі-2005 жылдың наурызында АҚШ-тың Азық-түлік және дәрі-дәрмек басқармасы (FDA) мақұлдаған ацеллюлярлы permacol дермальды коллагені, ол іштің алдыңғы қабырғасының ақауларын қалпына келтіру және әртүрлі грыжалар үшін әлемдік тәжірибеде локализация тірек ретінде [8] кеңінен қолданылады..

Әдеби деректерге шолу permacol көмегімен клиникалық тәжірибеде сипатталған зерттеулердің ең көп санын көрсетті, бұл биоүйлесімділіктің жоғары өнімділігін көрсетеді. Бұл биологиялық шыққан имплант реципиенттің иммундық жүйесінің агрессивтілігінің 2 жыл ішінде қайталану және зақымдану деңгейі ең төмен, сонымен қатар бактерияға төзімділігі жоғары [9,10].

Ұзақ мерзімді бақылаулардың болмауы, импланттың жоғары құны, сондай-ақ Қазақстан Республикасы нарығында биоматериалдардың қолжетімсіздігі хирургиялық практикада жаңа балама материалдарды іздеуді талап етеді [11-14].

Репаративті процестің дамуы мен фазаларының өзгеруі зерттелетін биологиялық материалды сәтті имплантациялауды ықтимал бағалау үшін имплантация аймағының қабынуға қарсы агенттерінің сандық және сапалық сипаттамасының маңыздылығын көрсетеді. Қарағанды медицина университетінің және Ұлттық биотехнология орталығының (Астана қ.) ғылыми ұжымы әзірлеген, іштің алдыңғы қабырғасының ақауларын алмастыруға арналған жаңа пластикалық материал-гамма-сәулемен децеллюляризациялау және зарарсыздандырудың қос циклі арқылы париетальды бұқа перитонеумынан алынған ксеноберитонның жасушадан тыс матрицасы [15]. Бүгінгі күні алдыңғы іш қабырғасының ақауларын пластикке арналған жасушадан тыс ксеноперитонеальді матрицаның сенсибилизациялық және иммуногендік қасиеттерін зерттеу бойынша эксперименттік жұмыстар жоқ, бұл осы зерттеудің өзектілігін анықтайды.

**Зерттеудің мақсаты:** Материалдарды эндопротездеуден кейін егеуқұйрықтардағы «Permacol» ацеллюлярлы дермальды коллагенмен салыстырғанда целлюлярланбаған ксенобрен матрицасының биоүйлесімділігін кешенді талдау.

 **Зерттеудің міндеттері:**

1. Егеуқұйрықтардағы жасушасыз ксенобрена матрицасы мен ацеллюлярлы дермальды коллагеннің антигендік қасиеттерін бағалау.

2. Целлюляризацияланған ксенобрена матрицасы мен ацеллюлярлы дермальды коллагенді эндопротездегеннен кейін егеуқұйрықтардағы ИЛ-2, С-реактивті ақуыз, ФНО-α және ЦИК деңгейі бойынша жүйелік қабыну реакциясының динамикасын салыстыру.

3. Эндопротезден кейін егеуқұйрықтардағы ацеллюлярлы дермальды коллагенмен салыстырғанда жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен гистон тәрізді ақуыздардың деңгейін анықтау үшін жасушасыз ксеноберитон матрицасын имплантациялауға жауап ретінде тіндердің ықтимал зақымдануын анықтау.

**Ғылыми жаңалығы:**

1. Эксперименттік жағдайларда алғаш рет ксенобренаның жасушасыз матрицасын эндопротездеуден кейін сенсибилизациялық қасиеттерді бағалау жүргізілді.

2. Алғаш рет егеуқұйрықтардағы қабыну цитокиндерінің динамикасы целлюляризацияланбаған ксеноперитонеальді матрицаны эндопротездеуден кейін зерттелді.

3. Гистон тәрізді ақуыздардың, жасушадан тыс нуклеин ақуыздарының және егеуқұйрықтардағы пурин негіздерінің фракциялары алғаш рет жасушасыз ксеноперитональды матрицаны протездегеннен кейін зерттелді.

4. Антигендік және иммунологиялық төзімділікті зерттеуді ескере отырып, жаңа эндопротез - целлюляризацияланбаған ксенобрющина матрицасы мен «Permacol» ацеллюлярлы дермальды колагеннің биосәйкестігін салыстырмалы бағалау жүргізілді.

**Қорғауға енгізілген негізгі ережелер:**

- Эксперименттегі алдыңғы іш қабырғасының ақауларын пластиктеу үшін жасушадан тыс ксеноперитонеум матрицасын қолдану арқылы эндопротездеу in vivo экспериментте сенсибилизацияны және одан кейінгі жоғары сезімталдық реакцияларын «дереу» және «кешіктірілген» түрді тудырмайды;

- Ксенобренаның жасушадан тыс матрицасын қолдана отырып эндопротездеу физиологиялық, салыстыру материалымен салыстырылатын, жүйелік қабыну реакциясын тудырады (CРБ, ФНО, ИЛ-2 және сарысулық иммундық кешендер деңгейі бойынша), ол операциядан кейінгі қарапайым кезеңде қалыпқа келеді.

- Жасушадан тыс ксеноперитонеальді матрицаны қолдана отырып эндопротездеу нуклеин қышқылдарының алмасуына, тіндердің жүйелі зақымдану белгілерінің болмауына және қандағы ыдырау өнімдерінің хронизациясына салыстырмалы материалмен салыстырылатын әсер көрсетеді.

**Практикалық маңызы**

Диссертациялық жұмыста жүргізілген зерттеулер іштің алдыңғы қабырғасының ақауларын қалпына келтіру үшін биологиялық материалдарды қолдану туралы түсініктерді кеңейтеді, атап айтқанда ксенобренаның жасушадан тыс матрицасының сенсибилизациялық қасиеттері мен иммунологиялық төзімділігі зерттелген. Осы жұмыс барысында алынған нәтижелер импланттың қауіпсіздігін клиникаға дейінгі бағалау шеңберінде ксенобрющинаның жасушадан тыс матрицасын эксперименттік зерттеудің қолда бар ғылыми базасын толықтырады.

**Автордың жеке үлесі**

Диссертант ғылыми жетекшісі Н. Т. Абатовпен және ғылыми ұжыммен бірлесіп, зерттелетін биоматериалды одан әрі имплантациялау мақсатында іштің алдыңғы қабырғасының ақауын модельдеген.

146 зертханалық жануарларға сенсибилизациялық қасиеттерді зерттеу және ксенобренаның жасушадан тыс матрицасының иммунологиялық төзімділігін бағалау бойынша эксперименттік зерттеу дербес жүзеге асырылды, жоғары сезімталдықтың ерте және кеш реакциясын анықтау сынамалары жүргізілді. Ізденуші эксперименттік жануарлардан пробиркаларға қан алуды және оларды кейіннен эксперименттен шығаруды өз бетінше жүргізді. М. ғ. к., «ҰҒКО» КЕАҚ зерттеушісі Л.Л.Ахмалтдинованың жетекшілігімен ҰБХ КЕАҚ ұжымдық пайдалану зертханасы базасында ксенобрющинаның жасушадан тыс матрицасын имплантациялағаннан кейін экспериментте алынған эксперименттік жануарлардың қан үлгілеріне зертханалық зерттеулер жүргізілді. Автор өз бетінше алынған нәтижелерге талдау және интерпретация жасады, деректерді статистикалық өңдеу жүргізілді.

Диссертациялық жұмыс ҚР БҒМ гранттық қаржыландыру бойынша 0115РК00305 мемлекеттік тіркеу № ғылыми-зерттеу жұмысы шеңберінде «Алдыңғы іш қабырғасының грыжаларын хирургиялық емдеуде ксенобрюшинаның жасушадан тыс матрицасын әзірлеу және қолдану» тақырыбы бойынша орындалды, ізденуші ҒЗЖ жауапты орындаушысының ассистенті болды, оның шеңберінде диссертациялық жұмыс орындалды.

Барлық материалдар диссертациялық жұмыс түрінде жүйеленген, құжатталған және ресімделген.

**Жұмысты сынау**

Диссертацияның негізгі ережелері баяндалды және талқыланды: «**55th Congress of the European Society for Surgical Research»** халықаралық шетелдік конгресте (Инсбрук қаласы, Австрия, 2020ж.), «ХХІ ғасырдың медицина ғылымы – болашаққа бағдар» халықаралық 67-ші ғылыми-практикалық конференциясында (Душанбе қ., Тәжікстан, 2019 ж.), хирургиялық аурулар кафедрасының отырысында (24.04.2023 ж. № 9 хаттама).

**Жарияланымдар**

Диссертация материалдары бойынша 4 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде: 3 ҚР БҒМ Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған ғылыми басылымдарда; 1 жарияланым «Bulletin of Experimental Biology and Medicine» халықаралық ғылыми басылымында, Scopus ақпараттық базасында индекстелген (ең жоғарғы процентиль 35%).

**Диссертацияның құрылымы мен көлемі**

Диссертация Microsoft Word мәтіндік редакторының компьютерлік теруінің 85 бетінде мазмұндалған. Диссертацияның құрылымдық элементтері: кіріспе, негізгі бөлімнің 3 бөлімі, қорытынды және пайдаланылған дереккөздердің тізімі. Диссертация 16 сурет пен 11 кестемен суреттелген. Әдебиеттер тізіміне орыс және ағылшын тілдеріндегі 187 дереккөз кіреді.

**Материалдар мен зерттеу әдістері**

Диссертация тақырыбы бойынша зерттеу хирургиялық аурулар кафедрасында, ВИВАРИЯДА, "МУК" КЕАҚ молекулалық биология кафедрасында, "МУК"КЕАҚ ғылыми-зерттеу орталығының ұжымдық пайдалану зертханасында жүргізілді.

Барлық жануарлар қойылған міндеттерге сәйкес және имплантацияланған ксеноимплант түріне сәйкес топтарға бөлінді. Әрбір топта зерттеу мерзімдері мен жануарларды эксперименттен шығару бойынша кіші топтарға бөлу болды. Бақылау үшін 6 бұзылмаған егеуқұйрық алынды. Әрбір эксперименттік жануарға сәйкестендіру нөмірі берілді (1-сурет).

Зерттеу нысаны отандық өндірістің имплантацияланған зерттелетін материалы бар егеуқұйрықтар болды - гамма-сәулеленумен кейіннен зарарсыздандырумен жуғыш ферментативті әдіспен децеллюляризацияның Қос циклі арқылы алынған целлюляризацияланған ксенобрена матрицасы [15, б.2]. Салыстырылатын материал ретінде шошқа дермисінен алынған және герниопластикада клиникалық реконструктивті хирургияда «Permacol» жасушасыз коллаген қолданылған («Permacol», Ковидиен, АҚШ) алынды.

****

1 сурет – Зерттеу дизайны

**Зерттеу әдістері:**

* Зертханалық жануарлардың анестезиясы жалпы эфирлік анестезиямен жасалды. Ол үшін егеуқұйрық 3 литр с 3 мл диэтил эфирінің индукциялық камерасына орналастырылды («Реахим», Россия), экспозиция уақыты 5 минутты құрады.
* Эксперимент басталмас бұрын, іштің алдыңғы қабырғасына биоимплант тігу арқылы жануардың алғашқы сенсибилизациясы жүргізілді.
* Зертханалық зерттеулер үшін қан алу жануарларда жүрек ішілік пункция арқылы, содан кейін зерттеу дизайнына сәйкес жануарды эксперименттен шығару арқылы жүргізілді.
* Антигендік қасиеттер эпикутанды сенсибилизация арқылы биоимпланттардың 20 қайталанған тері аппликациясы, сұйық азоттағы материалды гомогенизациялау арқылы алынған биоимпланттардың Сулы ерітінділерімен конъюнктивалық сынама және дисперсті биоимпланттары бар 0,05 мл көлеміндегі Сулы ерітіндінің құйрығының түбіне тері ішіне енгізу арқылы 21 күнге "кешіктірілген" типтегі жоғары сезімталдық реакциясы арқылы анықталды
* ЦИК, СРБ, ФНО-α және ИЛ-2 анықтау үшін қатты фазалы хромогенді иммуноферментті талдау әдісі қолданылды.
* вкДНК, вкРНК, КРФ деңгей мен гистон тәрізді ақуыздардың фракцияларын сандық анықтау спектрофотометрия әдісімен Л.И.Маркушевамен және бірлескен авторлармен талданды [16].

**Түйіндемелер**

1. Жасушадан тыс ксеноперитонеальді матрица in vivo аллергенді сынамаларда "жедел" және "кешіктірілген" типтегі жоғары сезімталдықты тудырмайды және қауіпсіздік профилі бойынша салыстыру препаратымен бірдей.

2. Целлюляризацияланған ксеноперитонеальді матрица мен ацеллюлярлы дермальды коллагенді имплантациялауға жауап ретінде жүйелік қабыну реакциясының динамикасын салыстырмалы талдау целлюляризацияланған ксеноперитонеальді матрицаны қолдана отырып, топтағы ФНО-α және ИЛ-2 деңгейлерінің статистикалық маңызды айырмашылықтарын көрсетті. бақылау тобы сәйкесінше 2,24 есе (р=0,03) және 1,88 есе (0,03), СРБ 7 күнге дейін 3,79 есе (р=0,02).

ЦИК барлық фракцияяларының деңгейлерінде статистикалық маңызды жоғарылау целлюляризацияланбаған ксеноперитонеальді матрицаны қолдана отырып топта 30 күнге дейін сақталады: ВМ ЦИК 7,25 есе (р=0,01), СМ ЦИК 4,41 есе (0,03), НМ ЦИК 18,43 есе (0,01); және ацеллюлярлы дермальды коллагенді қолданатын топта: ВМ ЦИК 13,72 есе (р=0,01), СМ ЦИК 12,36 есе (0,01), НМ ЦИК 26,87 есе (0,01).

90 тәулікке қарай зерттеудің екі тобында да бақылау тобынан статистикалық маңызды айырмашылықтар байқалмайды (целлюляризацияланбаған ксенобрющина матрицасын қолданатын топта р=0,98 ИЛ-2 үшін, р=0,6 СРБ үшін, р=0,3 ФНО-α үшін, р=0,12 ВМ ЦИК үшін, р=0,06 СМ ЦИК үшін, р= 0,07 НМ ЦИК; ацеллюлярлы дермальды коллагенді қолданатын топта р=0,07 ИЛ-2 үшін, р=0,69 СРБ үшін, р=0,3 ФНО-α үшін р=0,11 ВМ ЦИК үшін, р=0,06 СМ ЦИК үшін, р= 0,08 НМ ЦИК), бұл зерттеу тобындағы және салыстыру тобындағы операциядан кейінгі кезеңнің физиологиялық ағымын көрсетеді және қабыну процесінің созылмалы белгілерінің жоқтығын көрсетеді.

3. Жасушадан тыс нуклеин қышқылдары мен Н1, Н2А,Н3,Н4, Н2В фракцияларының деңгейін бағалау кезінде гистон тәрізді ақуыздар топтар арасында айтарлықтай айырмашылықтар жоқ, бірақ жасушадан тыс нуклеин қышқылдарының деңгейі 90 күн ішінде жоғарылайды (вкРНК зерттелетін топта 20% (0,37 шартты бірлік/мл), р=0,01, салыстыру тобында 45% (0,45 шартты бірлік /мл), р= 0,01; вкДНК сәйкесінше 32% (0,37 шартты бірлік /мл), р=0,01 және 57% (0,44 шартты бірлік /мл), р=0,006) КРФ және Н1, Н2А,Н3,Н4, Н2В фракцияларының деңгейі бір мезетте төмендеуімен статистикалық маңызды айырмашылықтары жоқ гистон тәрізді ақуыздар (р≤0,05), мұны пролиферативті процестің және тіндерді қайта құрудың соңғы метаболикалық кезеңдері ретінде қарастыруға болады.

**ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ДЕРЕККӨЗДЕР ТІЗІМІ**

1. Flum D.R., Horvath K., Koepsell T. Have outcomes of incisional hernia repair improved with time? A population-based analysis. // Ann. Surg. – 2003. – №237. – P. 129–135.
2. Houck J.P., Rypins E.B., Sarfeh I.J., Juler G.L., Shimoda K.J. Repair of incisional hernia // Surg. Gynecol. Obstet. – 1989. – №169. – P. 397–399.
3. Dunne J.R., Malone D.L., Tracy J.K., Napolitano L.M. Abdominal wall hernias: risk factors for infection and resource utilization // J. Surg. Res. – 2003. – №111. – P. 78–84.
4. Luijendijk R.W., Hop W.C., Van den Tol M.P. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia // N. Engl. J. Med. – 2000. – №343. – P. 392–398.
5. Lo´pez-Cano M, Armengol-Carrasco M. Biological scaffolds in reparative surgery for abdominal wall hernias // Am. J. Surg. – 2012. – № 203. – 555 р.
6. Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view // Dev Biol. – 2010. – №341. – P. 126–140.
7. Brown B., Lindberg K., Reing J., Stolz D.B., Badylak S.F. The basement membrane component of biologic scaffolds derived from extracellular matrix // Tissue Eng. – 2006. – №12. – P. 519–526.
8. Balayssac, D., Poinas, A. C., Pereira, B., & Pezet, D., Use of permacol in parietal and general surgery: a bibliographic review // Surgical innovation. – 2013. – V. 20. – №2. – P.176–182.
9. Smart, N. J., Marshall, M., & Daniels, I. R. Biological meshes: a review of their use in abdominal wall hernia repairs // The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland. – 2012. – V.10.- №3. – P.159–171.
10. Dirani, M., Chahine, E., D'Alessandro, A., Chouillard, M. A., Gumbs, A. A., & Chouillard, E. The use of Permacol biological mesh for complex abdominal wall repair // Minerva surgery. – 2022. – V.77. – №1. – P.41–49.
11. Doussot, A., Abo-Alhassan, F., Derbal, S., Fournel, I., Kasereka-Kisenge, F., Codjia, T., Khalil, H., Dubuisson, V., Najah, H., Laurent, A., Romain, B., Barrat, C., Trésallet, C., Mathonnet, M., & Ortega-Deballon, P. Indications and Outcomes of a Cross-Linked Porcine Dermal Collagen Mesh (Permacol) for Complex Abdominal Wall Reconstruction: A Multicenter Audit // World journal of surgery. – 2019. – V.43. №3. – P.791–797.
12. Russello, D., Sofia, M., Conti, P., Latteri, S., Pesce, A., Scaravilli, F., Vasta, F., Trombatore, G., Randazzo, V., Schembari, E., Barchitta, M., Agodi, A., & La Greca, G. A retrospective, Italian multicenter study of complex abdominal wall defect repair with a Permacol biological mesh // Scientific reports. – 2020. – V.10. №1. – P.3367.
13. Fatkhudinov, T., Tsedik, L., Arutyunyan, I., Lokhonina, A., Makarov, A., Korshunov, A., Elchaninov, A., Kananykhina, E., Vasyukova, O., Usman, N., Uvarova, E., Chuprynin, V., Eremina, I., Degtyarev, D., & Sukhikh, G. Evaluation of resorbable polydioxanone and polyglycolic acid meshes in a rat model of ventral hernia repair // Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials. – 2019. – V.107. №3. – P.652–663.
14. Ball CG, Kirkpatrick AW, Stuleanu T, Rosen MJ, Eberle TL. Is the type of biomesh relevant in the prevention of recurrence following abdominal wall reconstruction? A randomized controlled trial // Can J Surg. – 2022. – V.65. №4. -P.541-549.
15. Разработка и применение внеклеточного матрикса ксенобрюшины в хирургическом лечениии грыж передней брюшной стенки: отчет о НИР (промежуточ.) / Караг. гос. мед. унив-т; рук. Абатов Н.Т.; исполн.: Бадыров Р.М. [и др.]. – К., 2015. – 67 с. – № ГР 0115РК00305. – Инв. № 0215РК02890
16. Маркушева Л.И., Савина М.И., Решина В.М. и др. Ядерные белки хроматина в оценке эффективности лечения больных псориазом // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 7. – С. 18-20.