



*Институт за патофизиологија и нуклеарна медицина
„Академик Исак С. Таџер“, Медицински Факултет - Скопје*

До
Министерство за образование и наука

**ЗАВРШЕН НАРАТИВЕН И ФИНАНСИСКИ ИЗВЕШТАЈ
ЗА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИ ПРОЕКТ од проектна
линија 3**

**НАСЛОВ НА ПРОЕКТОТ: „Нуклеарно медицински методи во
предтрансплантациона евалуација на потенцијални
донори на бубрег, во проценка на нефротоксичност и
дијагностика на други состојби со намалена бубрежна
функција“**

ИНСТИТУЦИЈА: Институт за Патофизиологија и Нуклеарна медицина,
Универзитетска Клиника за Нефрологија, Универзитетска Клиника за Урологија,
Медицински факултет, Универзитет Св Кирил и Методиј, Скопје

ТРАЕЊЕ НА ПРОЕКТОТ: Од: 1.10.2021 До: 1.11.2023

БРОЈ НА ДОГОВОР: бр.08-15590/2 од 03.11.2021 година

ИЗВЕШТАЈНА ГОДИНА: 2023

1. УЧЕСНИЦИ ВО РЕАЛИЗАЦИЈАТА НА ПРОЕКТОТ ВО

**ИЗВЕШТАЈНАТА ГОДИНА (Име и презиме, научно, наставно-научно
звање, матична институција)**

а) Раководител на проектот: Доц. Д-р Тања Маказлиева, спец. по
нуклеарна медицина, Институт за Патофизиологија и Нуклеарна медицина

б) Соработници – главен истражувач и истражувачи

1. Доц. Д-р Ирена Рамбабова Бушлетиќ, спец. нефролог, Универзитетска Клиника за Нефрологија
2. Проф. Д-р Венјамин Мајсторов, спец. по нуклеарна медицина, Институт за Патофизиологија и Нуклеарна медицина
3. Доц. Д-р Лада Трајческа, спец. нефролог, Универзитетска Клиника за Нефрологија
4. Асс. Д-р Александар Трифуновски, спец. Уролог, Универзитетска Клиника за Урологија

в) Соработници - млади истражувачи

1. Асс. Александра Пешевска, специјалист по медицинска физика, Институт за Патофизиологија и Нуклеарна медицина
2. Асс. Д-р Бојана Стоиловска, специјалист по нуклеарна медицина, Институт за Патофизиологија и Нуклеарна медицина
3. Д-р Влатко Каранфиловски, специјализант, Универзитетска Клиника за Нефрологија.

2. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ*-ПРОЕКТОТ:

- ❖ Предвидениот проект имаше АПЛИКАТИВНА цел обезбедување на финансиски средства за набавка на нова гама камера специјализирана за нефролошки студии НЕФРО КАМ, со соодветен комерцијален софтвер за ренални анализи. Набавката на НЕФРО КАМ камерата би овозможила продолжеток на непречено функционирање, без застој и креирање на долги листи на чекање на пациентите за потребните НМ иследувања.

ИСТРАЖУВАЧКА цел беше спроведување на студија - НМ за проценка на ГФР со камера базиран метод и плазма примероци и да се корелира со стандардните клинички дијагностички постапки, во следните состојби:

- Да се испита подобноста за донорство кај потенцијалните донори на бубрег, со одредување на вкупната нормализирана ГФР и поединечното сепаратно релативно учество на бубрезите во вкупната функција
- Да се евалуираат ефектите од потенцијално нефротоксична терапија и иследување на посттрансплантирани пациенти кога се детектира влошување на функцијата на графто
- Да се процени степенот на намалување на бубрежната функција кај пациенти со ХББ.

3. ОЧЕКУВАНИ РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ-ПРОЕКТОТ:

Проектот би овозможил набавка на нова НЕФРО КАМ камера посветена за нефролошки студии и комерцијален софтвер и примена на нуклеарно медицинските методи, како едноставни, достапни, ефтини и неинвазивни дијагностички алатки за евалуација на бубрежната функција и проширување на дијагностичките методи од нуклеарната нефро-урологија.

Задолжително спроведување на нуклеарно-медицински дијагностички методи во палетата на иследувања за евалуација на подобноста за донорство кај сите лице кои се јавуваат како потенцијални донори за бубрег и евалуација на функцијата на графто кај трансплантираните пациенти.

4. ОСВРТ НА ОПРАВДАНОСТА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО ПОГЛЕД НА ПОСТИГНУВАЊЕТО НА ДЕФИНИРАНИТЕ ЦЕЛИ И ОЧЕКУВАНИТЕ РЕЗУЛТАТИ СОДРЖАНИ ВО ПРЕДЛОГ-ПРОЕКТОТ:

Во склоп на горенаведениот проект се набави Нефрокам гама камера за нефро-уролошки студии и соодветен софтвер за анализа на нефролошките студии. Проектот е со времетраење од три години, односно 2021 – 2023 година. Од големо значење е што проектот е дел од мултидисциплинарна соработка и дополнителни

учесници во истиот се и Универзитетската Клиника за Нефрологија и Универзитетската Клиника за Урологија.

Основната цел на проектот е доопремување и унапредување на дијагностичките методи од областа на нуклеарна нефрологија. Институтот како дел од Медицинскиот факултет, покрај клиничките здравствени дејности е обврзан да спроведува едукација и да има богата научно- истражувачка дејност. Во тек на 2023 година се планираат две научно-истражувачки нефролошки студии, за кои моментално се евалуираат прелиминарните податоци. Лабораториската инфраструктура на Институтот и во минатото била достапна за соработка со надворешни истражувачи и за континуирана медицинска едукација и едукација на специјализанти и субспецијализанти. Соработката во последните години е уште повеќе интензивирана со развивањето на International federation of medical students' associations (IFMSA), меѓународните програми.

5. ДЕТАЛЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИОТ ПРОЕКТ:

По потпишувањето на договорот со бр: бр.08-15590/2 од 03.11.2021 година, со МОН за проектот од проектната линија 3, со наслов „**Нуклеарно медицински методи во предтрансплантациона евалуација на потенцијални донори на бубрег, во проценка на нефротоксичност и дијагностика на други состојби со намалена бубрежна функција**“, се реализираше постапка за јавни набавки на Нефрокам гама камерата, во прилог на месечните извештаи се достави **Извештај од спроведената постапка за јавни набавки, Одлуката за најповолна понуда по постапка објавена на ЕСЈН со Оглас бр. 01627/2022**. На 08.08 2022 година од страна на Носителот на набавката беше доставена Нефрокам гама камерата и се смести во предвидената просторија на Институтот за патофизиологија, а која беше реновирана и соодветно адаптирана за потребите. На 31.08 и 1.09.2022 година се реализираше посета од страна на сервисер и инжињер од официјалниот економски оператор кои во тек на посочените два дена спроведоа инсталација на камерата и на софтверот за нефролошки студии, направија контрола на квалитет на камерата и извршија обука на наши вработени. Од септември 2022 година се отпочна со редовно изведување на ренални студии во редовната рутинската здравствена пракса и тоа: динамски ренални сцинтиграфии со ^{99m}Tc -ДТПА и ^{99m}Tc -MAG3, диуретски студии и статички ренални сцинтиграфии со ^{99m}Tc -DMSA со

што во моментот нема листа на чекање на пациенти за соодветен тип на иследувања. Од месец март 2023 се отпочна со прелиминарните нефролошки студии кај трансплантирани пациенти, во договор со Клиниката за Нефролошки заболувања и досега се сработени 34 пациенти со метод на одредување на ГФР со плазма примероци, кај истите, студијата е сеуште во тек. Се подготвува и протоколот на иследување на нефротоксичност. Во тек на месец мај, поточно од 29.05.2023 до 31.05.2023 е одобрен едукативен престој во Нуклеарно медицинскиот оддел при Клиничкиот центар во Белград на докторанд од Клиника за Нефрологија, а која работи на истражување кај трансплантирани пациенти и еден специјалист по медицинска физика, која е непосредно вклучена во математичката обработка на анализираните примероци од трансплантираните пациенти. Нуклеарно медицинскиот оддел при Клиничкиот центар во Белград е одбран за споведување на планираната едукација поради тоа што располага со идентичен тип на опрема (Нефрокам гама камера), каква што е добиена на нашиот Институт преку горенаведениот проект, како и поради долгогодишното искуство на Проф. Слободанка Беатовиќ, која е препознатливо име според искуството и научноистражувачката работа од областа на Нуклеарна нефроурологија.

Од првичниот дел на студијата со која се испита степенот на корелација на вредностите на ГФР добиени со методот на Гејтс со оние добиени со користење три крвни примероци како референтни (на 120, 180 и 240 минути по апликација). Направена е валидизација на СКД-EPI формулата за проценка на ГФР за нашата популација. Во студијата беа вклучени 82 испитаници (33 м/49 ж), 54.87 ± 15.65 годишна возраст со измерена гломеруларна филтрациона рата (мГФР) одредена со 3 плазма “slope–intercept” НМ метод и проценета гломеруларна филтрациона рата (еГФР) со Fleming’s единечен плазма метод, како и eGFR со камера-базиран Gates’ протокол по i.v. апликација на ^{99m}Tc -DTPA. Резултатите се објавени во труд:

Peshevska A, Makazlieva T, Majstorov V, et al. Comparative analysis of different nuclear medicine techniques in evaluation of renal function. Nuclear Medicine review. Central & Eastern Europe. 2023 ;26(0):85-95. DOI: 10.5603/nmr.2023.0011. PMID: 37431648. Во соработка со ММСА и во склоп на International federation of medical students’ associations (IFMSA) беше реализиран престој на двајца студенти со истражувачки интерес за активностите од горенаведениот проект, во тек на месец јули од студентка од Белгија и во месец август од Романија.

6. РЕЗИМЕ НА ПОСТИГНАТИТЕ РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЧКАТА РАБОТА:

6.1. На македонски јазик:

Апстракт

Вовед: Нуклеарно-медицинските методи (НМ) играат важна улога во евалуацијата на бубрежната функција во спектар на различни клинички индикации. Целта на нашата студија беше да се корелираат измерените GFR вредности (mGFR), добиени со НМ “slope-intercept” метод со три плазма примероци (TPSM) – како референтен метод, наспроти проценетите GFR вредности (eGFR) со помош на методот на Fleming со единечен примерок на плазма (SPSM) на 120 min, 180 min и 240 min по интравенска апликација на радиофармацевтот и корелација на референтниот метод со eGFR добиена со употреба на камера базираниот протоколот на Гејтс.

Материјал и методи: Вклучени се вкупно 82 испитаници (33 мажи/49 жени) со просечна возраст од $54,87 \pm 15,65$ години, а вредноста на mGFR е добиена со “slope-intercept” метод со три плазма примероци (TPSM) и eGFR е добиена со Fleming's метод на единечен примерок и eGFR исто така беше квантифициран со камера базираниот Гејтс протокол по интравенска апликација на ^{99m}Tc -DTPA, како радиофармацевтик, кај сите испитаници.

Резултати: Нашата студија откри многу силна позитивна значајна корелација помеѓу сите три SPSM со TPSM како референтен метод. Помеѓу методот на Гејтс и TPSM кај групата пациенти со $\text{mGFR} \geq 61\text{-}84 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ и кај пациентите со $\text{mGFR} \geq 84 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, добиена е умерена позитивна статистички значајна корелација.

Заклучоци: SPSM методот покажува многу силна корелација со референтната метода и низок бијас кај сите три групи пациенти и може рутински да се користи за проценка на GFR.

6.2. На англиски јазик:

Abstract

Introduction: Nuclear medicine (NM) methods play an important role in the evaluation of renal function in a wide range of clinical indications. The aim of our study was to evaluate the correlation between measured GFR (mGFR) obtained by the three-plasma

sample slope-intercept NM method (TPSM) - reference method vs. estimated GFR (eGFR) using Fleming's single plasma sample method (SPSM) at 120 min, 180 min, and 240 min and correlation of reference method with eGFR with camera-based Gates' protocol.

Material and methods: A total of 82 subjects (33 male/49 female) with a mean age of 54.87 ± 15.65 years were included and mGFR value was obtained by the three-plasma sample slope-intercept NM method and eGFR was obtained with Fleming's single sample method. eGFR was also quantified with the camera-based Gates' protocol after i.v. application of ^{99m}Tc -DTPA.

Results: Our study revealed a very strong positive significant correlation between all three SPSMs with the TPSM as the reference method. Between the Gates' method and the TPSM in the group of patients with $\text{mGFR} \geq 61\text{--}84 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ and $\text{mGFR} \geq 84 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, a moderate positive statistically significant correlation was obtained. **Conclusions:** The SPSM method shows a very strong correlation with the reference and low bias in all three groups of patients and can be routinely used for GFR estimation.

6.3. КЛУЧНИ ЗБОРОВИ

6.3.1. На македонски јазик:

Клучни зборови: Fleming метод со единечен плазма примерок; ГФР; Гејтс метод; ^{99m}Tc -DTPA; плазма примероци; slope-intercept метод.

6.3.2. На англиски јазик

Keywords: Fleming's single sample method; GFR; Gates method; ^{99m}Tc -DTPA; plasma sampling; slope-intercept method.

7. ЗНАЧАЈНИ НАУЧНИ СОЗНАНИЈА ЗДОБИЕНИ СО РЕАЛИЗАЦИЈАТА НА ПРОЕКТОТ:

Методот на Гејтс покажува низок до среден степен на корелација и високи вредности за средното отстапувања во однос на референтниот метод. Тој само приближно ги отсликува реалните вредности на ГФР и **не е соодветен** за рутинска примена во случаи каде точни вредности за ГФР се неопходни (донори на бубрези и пациенти со трансплантиран бубрег).

Методот со еден крвен примерок покажува висок степен на корелација ($r > 0.9$) со референтниот метод и незначително средно отстапување во сите три групи на пациенти. Според резултатите, за **рутински метод за точно определување на ГФР** се препорачува:

- кај пациенти со вредности на ГФР $> 85 \text{ mL/min/1.73m}^2$ крвен примерок да биде земен на 180 минути по апликацијата,
- кај пациенти со вредности на ГФР од 60 до $84 \text{ mL/min/1.73m}^2$ крвен примерок да биде земен на 240 минути по апликацијата,
- кај пациенти со вредности на ГФР од 30 до $59 \text{ mL/min/1.73m}^2$ крвен примерок да биде земен на 240 минути по апликацијата,
- заради високото средно отстапување кое се забележува, дополнително истражување е неопходно во групата на пациенти со вредности за ГФР $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

8. КОРИСНИЦИ НА ИСТРАЖУВАЧКИТЕ РЕЗУЛТАТИ, НАЧИНИ НА ПРЕНЕСУВАЊЕ И ПРИМЕНА НА ИСТИТЕ:

Со реализацијата на Проектот од линија 3 на МОН се постигнаа следните резултати:

- Надградување на лабораториските ресурси на НМ оддел на ИПНМ со нова специјализирана НЕФРО КАМ гама камера, со што се овозможи подобрување на дијагностичките практики, поголема достапност на нефролошките НМ иследувања во здравствената рутина со зголемување на обемот на здравствената дејност, а со што се постигна значајно редуцирање на листата на чекање за соодветните иследувања!
- Придонес во поглед на научно-истражувачка активност, можност за изработка на студии, магистериум и докторска дисертација!
- Се овозможи поголема конкурентност и достапност на лабораториската инфраструктура за надворешни истражувачи, млади истражувачи и достапност за едукативни цели!

9. МАГИСТЕРСКИ, ДОКТОРСКИ СТУДИИ, СПЕЦИЈАЛИЗАЦИИ, УСОВРШУВАЊА, СТУДИСКИ ПРЕСТОИ И КОРИСТЕЊЕ НА ЕКСПЕРТИ ВО ТЕКОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО ВО ИЗВЕШТАЈНАТА ГОДИНА

Во соработка со Универзитетската Клиника за Нефрологија се вклучија во иследувањето и пациентите реципиенти на трансплантантот:

1. Досега се евалуирани 34 трансплантирани пациенти
2. Поделени се според типот на трансплантатот од кадаверични и живи донори!!!

Во тек е сеуште истражувачката фаза со собирање на податоците кои ќе бидат дел од изработка на Докторска теза на колешка спец. Нефролог. Лабораториската инфраструктура е на располагање за континуирана медицинска едукација и едукација на специјализанти по НМ и суб-специјализанти. Во соработка со ММСА и во склоп на International federation of medical students' associations (IFMSA) во септември 2022 година беше реализиран престој на еден студент од Мавританија, во јули 2023 година од студентка од Белгија и во тек на месец август студент од Романија.

**10. ФИНАНСИСКИ ИЗВЕШТАЈ, ИСТРАЖУВАЧКА ОПРЕМА
НАБАВЕНА ВО ТЕКОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО И РЕКАПИТУЛАЦИЈА
НА ПОТРОШЕНИ СРЕДСТВА ЗА РЕАЛИЗАЦИЈА НА ПРОЕКТОТ::**

Преглед на планираните трошоци за реализација на проектот, во табелата:

Намена	Прва година 2021/ средства од МОН (денари)	Прва година 2021/ средства од ко-финансирање (денари)	Втора година 2022/ средства од МОН (денари)	Втора година 2022/ средства од ко-финансирање (денари)	Трета година 2023/ средства од МОН (денари)	Трета година 2023/ средства од ко-финансирање (денари)	Вкупно за 3 години	Извор на финансирање (Буџет на МОН)	Сопствено учество
За опрема			4.204.200,00 *	2.752.800,00*			6.957.000,00	4.204.200,00	2.752.800,00
За софтвер			745.800,00 *	497.200,00*			1.243.000,00	745.800,00	497.200,00
За публикации					124.000,00	116.000,00	240.000,00	124.000,00	116.000,00
За едукации					164.000,00**	126.000,00**	290.000,00	164.000,00	126.000,00
Хонорари					162.000,00*	108.000,00	270.000,00	162.000,00	108.000,00
Вкупно			4.950.000,00	3.250.000,00	450.000,00	350.000,00	9.000.000,00	5.400.000,00	3.600.000,00

*комплетно искористени средства од соодветните предвидени ставки во Финансискиот план и тоа: За опрема, За софтвер, За хонорари.

** делумно искористени средства од соодветните предвидени ставки во Финансискиот план и тоа: За едукации.

Средствата под ставка За публикации не се искористени поради тоа што за објавениот труд од спроведеното научно истражување немало финансиско побарување од Списанието во кој истиот е публикуван.

Peshevska A, Makazlieva T, Majstorov V, et al. Comparative analysis of different nuclear medicine techniques in evaluation of renal function. **Nuclear Medicine review. Central & Eastern Europe.** 2023 ;26(0):85-95. DOI: 10.5603/nmr.2023.0011. PMID: 37431648.

Набавена опрема: Нефролошка Гама камера, DDD DDD Diagnostics

NephroCam – Набавена 2022 година преку проект на МОН со кофинансирање од Медицински факултет, датум на производство 10/06/2022
Комерцијален софтвер (Oasis) за ренални студии

11. ПОВАЖНИ ЗАКЛУЧУВАЊА И НАСОКИ ЗА ПОНАТАМОШНИ ИСТРАЖУВАЊА КОИ ПРОИЗЛЕГУВААТ ОД НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИТЕ РЕЗУЛТАТИ:

Со реализацијата на Проектот од линија 3 на МОН се постигнаа следните резултати:

1. Надградување на лабораториските ресурси на Нуклеарно медицинскиот оддел на Институтот за Патопфизиологија и Нуклеарна медицина со нова специјализирана НЕФРОКАМ гама камера, со што се овозможи подобрување на дијагностичките практики, поголема достапност на нефролошките нуклеарно медицински иследувања во здравствената рутина со зголемување на обемот на здравствената дејност, а со што се постигна значајно редуцирање на листата на чекање за соодветните иследувања!
2. Придонес во поглед на научно-истражувачка активност, можност за изработка на студии, магистериум и докторска дисертација!
3. Се овозможи поголема конкурентност и достапност на лабораториската инфраструктура за надворешни истражувачи, млади истражувачи и достапност за едукативни цели!

Понатамошните истражувања би биле во насока на подготовка на протокол на иследување на нефротоксичност за онколошките пациенти, во договор со Институтот за Онкологија и радиотерапија во соработка со спец. онколог. Студијата би дала придонес во спроведување на индивидуализиран тераписки пристап кон пациентите со рационализирање на тераписката доза на потенцијален нефротоксичен медикамент, за постигнување на максимален тераписки ефект со минимален несакан ефект во насока на нефротоксичност.

Раководител на проектот
Доц. Д-р Тања Маказлиева

Декан на Медицински факултет
Проф. Д-р Светозар Антовиќ

Датум _____