

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-2-46-53

ПРОГРАММА ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ В ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

*А.В. Новожилов^{1, 2}, С.Е. Григорьев^{1, 2}, О.Ю. Яковлева¹, С.А. Ежикеев¹*¹ ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница», Иркутск, Российская Федерация² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

Введение. Трансплантация почки является оптимальным вариантом заместительной почечной терапии (ЗПТ). После пересадки в 2 раза увеличивается продолжительность жизни и более чем в 4 снижается смертность по сравнению с пациентами, получающими другие виды ЗПТ. В статье представлены результаты трансплантации почки в Иркутской области в период 2018–2023 гг. Все операции выполнены в одном центре – Иркутской областной клинической больнице. **Цель:** анализ непосредственных и отдаленных результатов трансплантации почки в Иркутской области. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 125 пациентов с терминальной почечной недостаточностью, из них 74 мужчины в возрасте 42 (35–49) лет и 51 женщина в возрасте 46 (37–55) лет. Время нахождения в листе ожидания – 15,5 (6–32) месяца. В структуре заболеваний, приведших к почечной недостаточности, превалировал хронический гломерулонефрит – 60 (48%) пациентов. Совпадений по HLA не было у 36 (28,8%) пациентов, 1 совпадение – у 38 (30,4%). Артериальный анастомоз, как правило, выполняли «конец в бок» с наружной подвздошной артерией – 121 (96,8%) наблюдение, внутренней – 3 (2,4%) (в связи со спазмом наружной подвздошной артерии). Холодовая ишемия составила 222 (162–360) минуты, тепловая – 39 (30–46) минут. **Результаты.** Продолжительность госпитализации составила 16 (13–25) койко-дней. Первичная функция почки была у 95 (77%) пациентов, отсроченная – у 25 (20%). Концентрация такролимуса крови приходила к целевым значениям к 9–12-м суткам после операции. Уровень креатинина при выписке составлял 120 (97–165) мкмоль/л. Хирургические осложнения развились у 24 (19,2%) пациентов, инфекция мочевыводящих путей – у 36 (28,8%), из них у 17 (13,6%) – с клиническими проявлениями. Иммуносупрессивная терапия инициирована по стандартной 3-компонентной схеме (ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, глюкокортикоиды) у 124 (99,2%) пациентов. Один пациент (0,8%) умер вследствие COVID-19. Выживаемость трансплантата в течение одного года составила 94,1%. **Заключение.** Непосредственные результаты соответствуют общероссийским показателям. Намечилась устойчивая тенденция увеличения количества пересадок почки. Дальнейшее развитие региональной трансплантационной программы позволит обеспечить потребность населения региона в данном виде высокотехнологичной помощи.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, трансплантация почек, донорский ресурс, осложнения трансплантации почек, Иркутская область.

KIDNEY TRANSPLANT PROGRAM IN IRKUTSK REGION

*A.V. Novozhilov^{1, 2}, S.E. Grigoriev^{1, 2}, O.Yu. Yakovleva¹, S.A. Yezhikeev¹*¹ Irkutsk Regional Clinical Hospital, Irkutsk, Russian Federation² Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

Introduction. Kidney transplantation (KT) is often considered the best option for renal replacement therapy (RRT), significantly improving patient outcomes. Post-transplant, life expectancy doubles, and mortality decreases more than 4-fold compared to other RRT modalities. This article presents KT outcomes in Irkutsk Region from 2018 to 2023. All procedures were performed at a single center – the Irkutsk Regional Clinical Hospital. **Objective:** to analyze the immediate and long-term outcomes of KT in Irkutsk Region. **Material and methods.** A retrospective analysis was conducted on the treatment outcomes of 125 patients with kidney failure (KF). Among them, 74 were men with a median age of 42 (35–49) years, and 51 were women with a median age of

Для корреспонденции: Григорьев Сергей Евгеньевич. Адрес: 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1. Тел. (902) 176-71-06. E-mail: grigorievse@gmail.com

Corresponding author: Sergey Grigoriev. Address: 1, Krasnogo Vosstaniya, Irkutsk, 664003, Russian Federation. Phone: (902) 176-71-06. E-mail: grigorievse@gmail.com

46 (37–55) years. The median transplant waitlist time was 15.5 (range: 6–32) months. The leading cause of KF was chronic glomerulonephritis, observed in 60 patients (48%). There were no HLA matches in 36 patients (28.8%), while 38 patients (30.4%) had one match. Arterial anastomosis was primarily performed end-to-end with the external iliac artery in 121 cases (96.8%), while in 3 cases (2.4%), the internal iliac artery was used due to external iliac artery spasm. Cold ischemia time was 222 minutes (range: 162–360), and warm ischemia time was 39 minutes (range: 30–46). **Results.** Length of hospital stay was 16 (range: 13–25) bed days. Primary renal function was achieved in 95 patients (77%), while 25 patients (20%) experienced delayed graft function. Blood tacrolimus reached target levels by postoperative days 9–12. Creatinine level at discharge was 120 $\mu\text{mol/L}$ (range: 97–165). Surgical complications occurred in 24 patients (19.2%), while urinary tract infections were observed in 36 patients (28.8%), with 17 cases (13.6%) presenting clinical symptoms. Immunosuppressive therapy was initiated in 124 patients (99.2%) using a standard triple-drug regimen (calcineurin inhibitors, mycophenolates, and glucocorticoids). One patient (0.8%) succumbed to complications from COVID-19. One-year graft survival was 94.1%. **Conclusion.** The immediate outcomes align with national averages. There is a consistent upward trend in the number of kidney transplants performed. Further development of the regional transplant program will enhance access to this high-tech medical service, meeting the needs of the local population.

Keywords: chronic kidney disease, kidney transplantation, donor resource, kidney transplant complications, Irkutsk Oblast.

ВВЕДЕНИЕ

Трансплантация органов и тканей человека является быстроразвивающимся высокотехнологичным и ресурсоемким клиническим направлением, предполагающим спасение жизни и восстановление здоровья граждан при терминальных стадиях некоторых заболеваний [1, 2].

Трансплантация почки (ТП) – наиболее предпочтительный вариант заместительной почечной терапии (ЗПТ), а программный гемодиализ (перитонеальный диализ) должен рассматриваться как временный «мост» до ТП, поскольку после ее пересадки в 2 раза увеличивается продолжительность жизни и более чем в 4 раза снижается смертность по сравнению с другими видами ЗПТ. Трансплантация обеспечивает оптимальную социальную реабилитацию, что выражается в существенном улучшении качества жизни и увеличении трудоспособности реципиента через короткое время после операции [3–6].

Среднегодовые затраты на медицинское сопровождение одного пациента, перенесшего ТП, примерно в четыре раза меньше в сравнении с хроническим гемодиализом. Основной причиной малого количества ТП пациентам с терминальной хронической почечной недостаточностью является недостаточно эффективное использование донорского ресурса [7, 8].

Иркутская область – второй по площади субъект Сибирского федерального округа с низкой плотностью населения (3,03 человека на 1 км²). Общая численность составляет 2 330 537 человек (по состоянию на 2024 год). В крупных городах проживает 1 804,0 тыс. человек, в пределах Иркутской агломерации (2–3-часовой транспортной доступности) – 1 млн 82 тысячи [9].

В 2024 году на территории Иркутской области 1024 пациента получали программный гемодиализ. В листе ожидания пересадки трупной почки ежегод-

но состоит около 50 человек, а потребность – около 60 операций в год.

Трансплантационная программа в Иркутской области начата в 2003 г. на базе Иркутской областной клинической больницы (ИОКБ), когда впервые была выполнена родственная ТП. В 2008 г. отработана и внедрена технология констатации смерти головного мозга. На протяжении последующих 10 лет операции по пересадки почки носили нерегулярный характер и выполнялись в небольшом количестве. Таким образом, назрела веская необходимость реорганизации региональной программы донорства и трансплантации. Для этого в 2018 г. подписано соглашение о сотрудничестве между Национальным медицинским исследовательским центром трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова (НМИЦ ТИО), Министерством здравоохранения региона и ИОКБ. Была разработана «дорожная карта развития донорства и трансплантации» в регионе, в рамках которой обновлены нормативные правовые документы, организовано самостоятельное структурное подразделение ИОКБ – отделение координации органного донорства, подготовлены кадры. Это позволило значительно увеличить количество эффективных доноров и общее число трансплантаций, в том числе почек.

Всего за 20 лет выполнено более 263 ТП, включая пациентов с диабетической нефропатией. Произведена 1 симультанная пересадка печени и почки (рис. 1).

Число трансплантаций с 2019 г. увеличилось, что связано с совершенствованием организации службы координации органного донорства (рис. 2). Тем не менее количество операций не достигло целевых значений и составило 16,9 на 1 млн населения в 2023 году.

Цель исследования – анализ непосредственных и отдаленных результатов трансплантации почки в Иркутской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, находившихся на стационарном лечении в ИОКБ в период с 2018-го по 2023 г. Всего ТП выполнена 125 реципиентам (74 мужчины и

51 женщина) с терминальной стадией хронической болезни почек.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен с помощью пакета программ Statistica for windows 10.0. Числовые

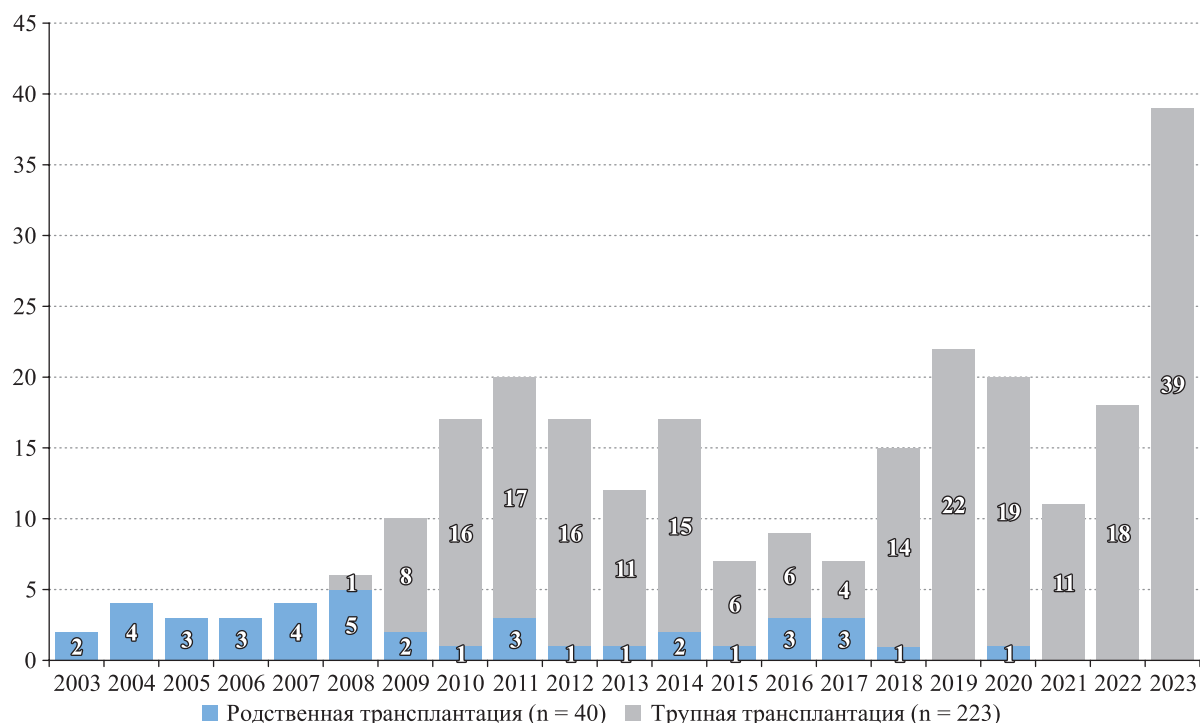


Рис. 1. Динамика общего количества трансплантаций почек в период 2003–2023 гг.

Fig. 1. Trends in the total number of kidney transplants (2003–2023)

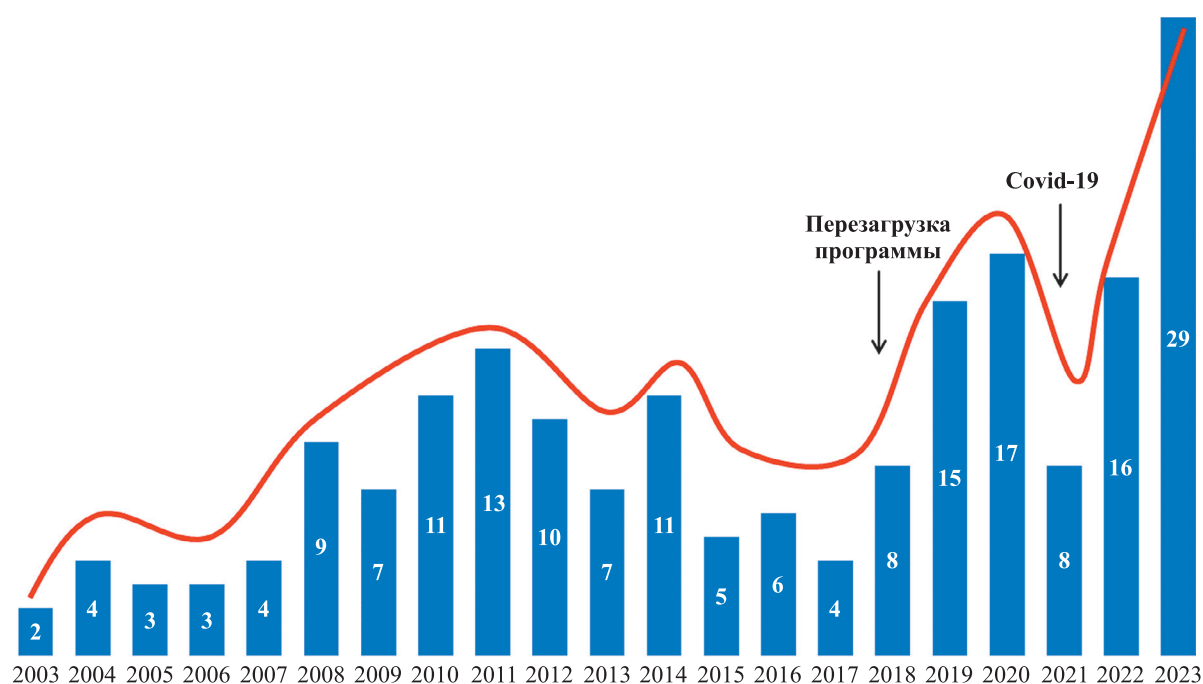


Рис. 2. Динамика общего количества эффективных доноров в период 2003–2023 гг.

Fig. 2. Trends in the total number of effective donors (2003–2023)

данные представлены в виде медианы (Me) с 25%–27% интерквартильным размахом.

Возраст – 44 (35–51) года. У женщин – 46 (37–55), у мужчин – 42 (35–49) (табл. 1). Время нахождения в листе ожидания – 15,5 (6–32) мес.

Причины хронической болезни почек: гломеруло-нефрит – 60 (48%) пациентов, тубулоинтерстициальный нефрит – 4 (3,2%), гипертоническая болезнь – 7 (5,6%), врожденные аномалии – 12 (9,6%), сахарный диабет – 10 (8%), поликистоз – 5 (4%), другие – 16 (12,8%), неуточненная причина – 11 (8,8%).

Сопутствующая патология: анемия – 80 (64%), гипопаратиреоз – 14 (11,2%), гиперпаратиреоз – 13 (10,4%), сахарный диабет 2-го типа – 2 (1,6%), гепатит С – 3 (2,4%), эпилепсия – 1 (0,8%). Девять (7,2%) пациентов находились на перитонеальном диализе.

При анализе установлено, что от 57 трупных доноров пересадили по 2 почки (114 органов), у 7 изъято по 1 органу. От живого родственного донора выполнено 2 трансплантации. Возраст посмертных доноров составил 50 (41–59) лет. Самый молодой – 22 года, возрастной – 71 год. Данные совпадений по HLA (human leukocyte antigens) представлены в табл. 2.

Таблица 1

Распределение пациентов по возрасту**Patient distribution by age**

Возраст, лет	Количество	%
20–29	18	14,4
30–39	33	26,4
40–49	42	33,6
50–59	26	20,8
60–69	6	4,8

Таблица 2

Количество совпадений по HLA**Number of HLA matches**

Совпадение HLA	Количество
0	36 (28,8%)
1	38 (30,4%)
2	24 (19,2%)
3 и более	27 (21,6%)

Таблица 3

Гемодиализ в послеоперационном периоде**Postoperative hemodialysis**

Количество сеансов	Количество пациентов
1	4
2–3	14
Более 3	19

Холодовая ишемия составила 222 (162–360) минуты. Это связано с тем, что в большинстве наблюдений эксплантация проведена в ИОКБ в операционной комнате, смежной с трансплантационной. Тепловая ишемия длилась 39 (30–46) минут. Кровопотеря – 100 (20–100) мл. Чаще трансплантат помещали в правую подвздошную область. Артериальный анастомоз, как правило, выполняли «конец в бок» с наружной подвздошной артерией (НПА) – 121 наблюдение (96,8%), с внутренней – 3 (2,4%) (в связи со спазмом НПА). В 1 (0,8%) наблюдении наложен анастомоз с общей подвздошной артерией (имплантация почки в брюшную полость после двух попыток пересадки в подвздошные ямки в анамнезе). Один артериальный анастомоз наложен в 122 (97,6%) наблюдениях, два – в 3 (2,4%); один венозный – у 124 (99,2%) пациентов, два – у 1 (0,8%). Для сокращения числа анастомозов использовали известные ангиохирургические приемы (вшивание на единой площадке, ангиопластика «бок в бок» и т. д.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Продолжительность госпитализации составила 16 койко-дней (13–25), из них в палате интенсивной терапии – 3 суток (1–4). Дренажи, как правило, удаляли на 5-е (4–8-е), уретральный катетер – на 7-е (6–8-е) сутки.

Первичная функция почки была у 83 (66,4%) пациентов, 37 (29,6%) понадобилась ЗПТ с последующим восстановлением функции (табл. 3) [была допущена неточность]. Четырем пациентам (3%) пришлось удалить трансплантат в раннем послеоперационном периоде, в одном случае (0,8%) наблюдался первично не функционирующий орган, который не потребовал удаления.

Концентрация такролимуса крови приходила к целевым значениям к 9–12-м суткам послеоперационного периода (рис. 3).

Уровень креатинина значительно снижался к 10-м суткам и при выписке составлял 120 мкмоль/л (97–165) (рис. 4).

Динамика снижения уровня мочевины представлена на рис. 5.

Хирургические осложнения развились у 24 (19,2%) пациентов. Четырем из них (3,2%) потребовалось удаление трансплантата по причине: тромбоза почечной вены – 1 (0,8%), послеоперационной инфекции – 1 (0,8%), нефункционального артериального анастомоза (исходная патология стенки сосуда, удаление трансплантата во время первой операции) – 1 (0,8%), разрыва трансплантата (сверхострое отторжение) – 1 (0,8%).

Повторная операция выполнена 8 (6,4%) пациентам по поводу: кровотечения – 5 (4%), несостоя-

тельности пузырно-мочеточникового анастомоза – 2 (1,6%), паранефральной гематомы – 1 (0,8%).

Осложнения, потребовавшие мини-инвазивной коррекции, развились у 8 (6,4%) пациентов. Рентген-эндоваскулярное стентирование по поводу стеноза артериального анастомоза выполнено в 4 (3,2%) наблюдениях, дренирование лимфоцеле под контролем УЗИ – в 3 (2,4%), нефростомия при стриктуре мочеточникового анастомоза – в 1 (0,8%).

У 2 (1,6%) пациентов развилась ишемия полюса трансплантата, подтвержденная ультразвуковой

доплерографией и ангиографией (рис. 6). Коррекция не потребовалась.

Один пациент (0,8%) умер вследствие COVID-19.

Инфекция мочевыводительных путей развилась у 36 (28,8%) пациентов: у 17 (13,6%) – с клиническими проявлениями, у 19 (15,2%) – бессимптомно (рис. 7).

Иммуносупрессивная терапия инициирована по стандартной 3-компонентной схеме (ингибиторы кальциневрина, микофенолаты, глюкокортикоиды) у 124 (99,2%) пациентов; одному (0,8%) пациенту

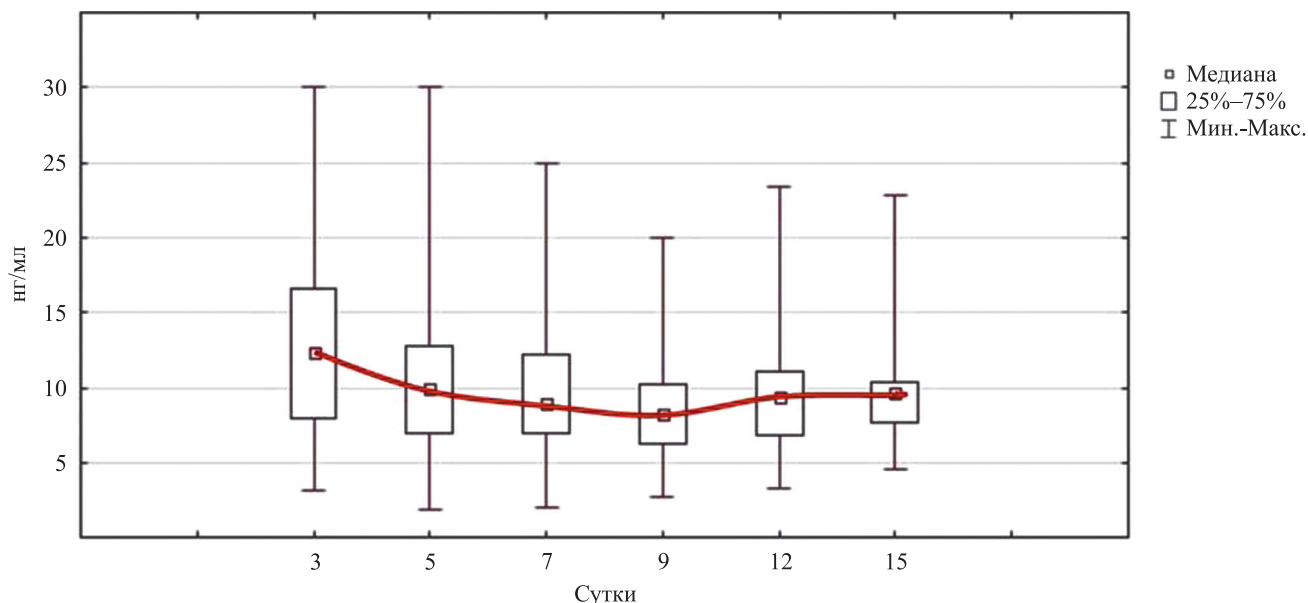


Рис. 3. Концентрация такролимуса крови в динамике

Fig. 3. Tacrolimus blood levels

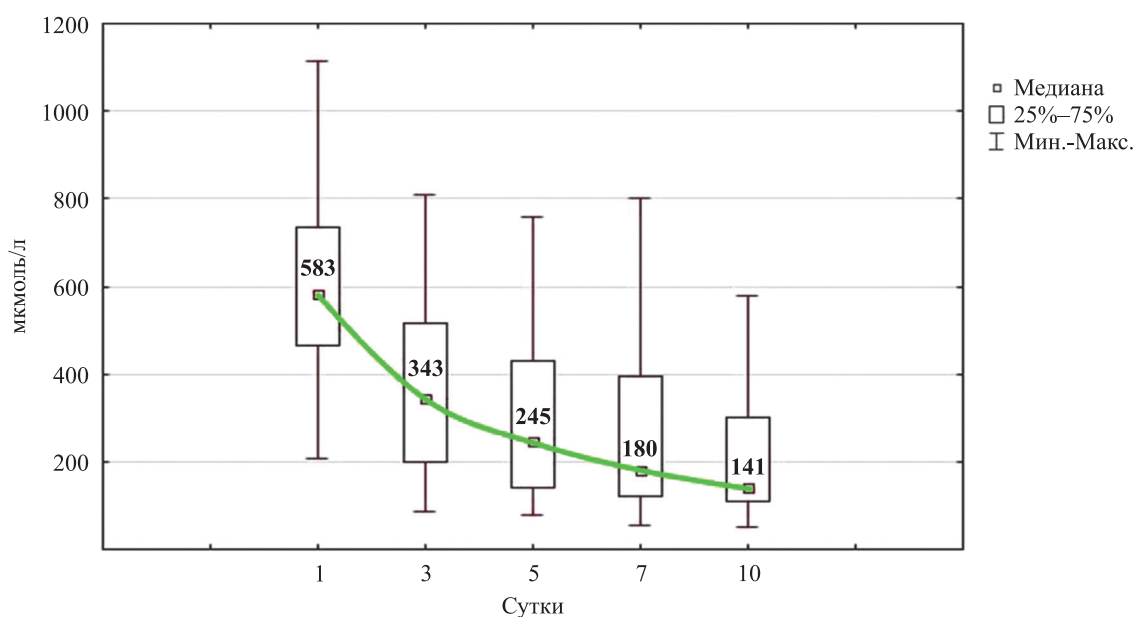


Рис. 4. Уровень креатинина крови в динамике

Fig. 4: Creatinine levels

в связи с непереносимостью такролимуса назначен азатиоприн. Острый гуморальный криз произошел у 4 (3,2%) пациентов, 2 (1,6%) из них выполнена трансплантатэктомия. Острое клеточное отторжение,

которое удалось купировать консервативно, наблюдали у 3 (2,4%) больных.

Выживаемость трансплантата в течение одного года составила 94,1%.

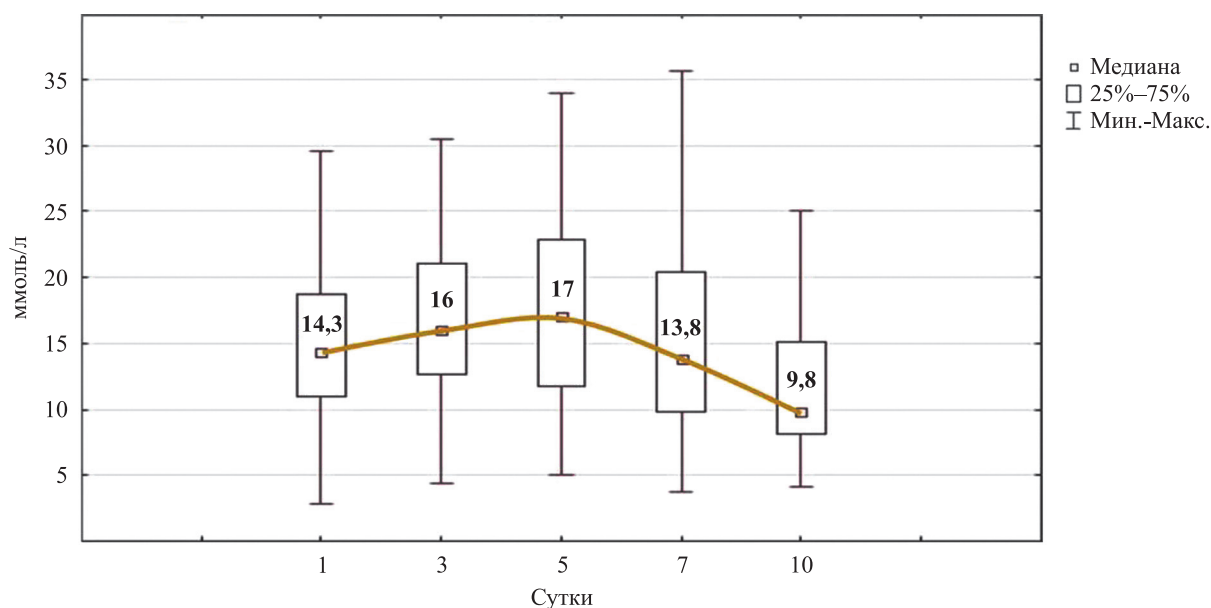


Рис. 5. Уровень мочевины крови в динамике

Fig. 5. Blood urea levels



Рис. 6. Селективная ангиограмма трансплантата. Зона ишемии

Fig. 6. Selective angiogram of the graft showing the ischemic zone

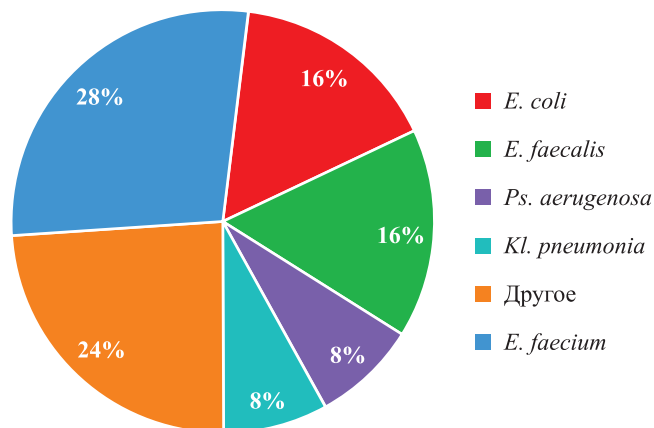


Рис. 7. Возбудители мочевого инфекции

Fig. 7. Urinary tract infection pathogens

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты трансплантации почки зависят от многих факторов, одним из которых является время консервации органа. В нашей серии время холодовой ишемии составило около 220 минут. Это стало возможным, поскольку большая часть эксплантаций донорских органов с последующей их пересадкой осуществляется на базе одной медицинской организации (ИОКБ), что позволило значительно сократить время аноксии и улучшить непосредственные резуль-

таты операции. В большинстве наблюдений первичная функция трансплантата была у 66,4% пациентов, а отсроченная – после 2–3 сеансов гемодиализа.

Большую часть осложнений корригировали временно. Удаление трансплантата потребовалось в 6 (4,8%) наблюдениях по причине: сосудистых осложнений 2 (1,6%), иммунных реакций 3 (2,4%), послеоперационной инфекции 1 (0,8%). Один орган удален во время первой операции и исключен из анализа выживаемости почки.

Выяснилось, что нарушение кровоснабжения сегмента почки не всегда приводит к нарушению ее функции и не требует дополнительной коррекции (2 наблюдения).

В большинстве случаев мочевой инфекции наблюдалась бессимптомная бактериурия, проведена адресная антибактериальная терапия. Важность инфекционного мониторинга в раннем послеоперационном периоде не вызывает сомнений.

Умер 1 пациент (0,8%). Летальный исход непосредственно не связан с хирургическим пособием (причина – новая коронавирусная инфекция).

Своевременное предупреждение и устранение ранних и поздних осложнений трансплантации почки значимо влияет на дальнейшее функционирование и выживаемость трансплантата. В связи с этим необходимо проведение непрерывного мониторинга состояния и реципиента, и функции органа не только на стационарном, но и на амбулаторном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, потребность в ТП в Иркутской области удовлетворяется частично из-за недостаточно эффективного использования донорского ресурса и отсутствия оптимальной системы формирования листа ожидания.

Непосредственные результаты соответствуют общероссийским показателям. Намечилась устойчивая тенденция увеличения пересадок почки. Дальнейшее развитие региональной трансплантационной программы позволит обеспечить потребность населения региона в данном виде высокотехнологичной помощи.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Готье СВ. Клиническая трансплантология в РФ: от инновационной феноменологии к доступному виду медицинской помощи. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (4): 5–6. Gautier SV. Clinical transplantology in the Russian Federation: from innovative phenomenology to accessible medical care.

- Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs. 2022; 24 (4): 5–6. [In Russ, English abstract].
2. Каракулина ЕВ, Хомяков СМ, Александрова ОА, Лысиков ИВ, Шеденко СВ, Готье СВ. Пути совершенствования нормативно-правового регулирования вопросов организации трансплантации (пересадки) органов и(или) тканей человека в Российской Федерации. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2022; 24 (2): 108–118. Karakulina EV, Khotmyakov SM, Aleksandrova OA, Lysikov IV, Shedenko SV, Gautier SV. Ways of improving the legal regulation of human organ and tissue transplantation in the Russian Federation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2022; 24 (2): 108–118. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2022-2-108-118.
3. Лакман ИА, Халикова АА, Корженевский АА. Оценка влияния различных исходов операции трансплантации почки на экономические затраты при лечении хронической болезни почек. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2018; 62 (2): 60–67. Lakman IA, Khalikova AA, Korzhenevskiy AA. The evaluation of effect of various outcomes of kidney transplantation surgery on economic costs under treatment of kidneys chronic disease. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation Russian journal)*. 2018; 62 (2): 60–67. [In Russ, English abstract]. doi: 10.18821/0044-197X-2018-62-2-60-67.
4. Смирнова ВВ, Шмарина НВ, Дмитриев ИВ, Балкаров АГ, Загородникова НВ, Виноградов ВЕ, Минина МГ. Ранние и отдаленные исходы трансплантации почек от посмертных доноров реципиентам 70 лет и старше. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 111–116. Smirnova VV, Shmarina NV, Dmitriev IV, Balkarov AG, Zagorodnikova NV, Vinogradov VE, Minina MG. Early and long-term outcomes of deceased-donor kidney transplant in recipients 70 years of age and older. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 111–116. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-111-116.
5. Хубутия МШ, Пинчук АВ, Шмарина НВ, Дмитриев ИВ, Виноградов ВЕ, Казанцев АИ, Балкаров АГ. Выживаемость реципиентов и трансплантатов при первой и второй трансплантациях почки в зависимости от характеристик донора. *Трансплантология*. 2021; 13 (2): 130–140. Khubutiya MSh, Pinchuk AV, Shmarina NV, Dmitriev IV, Vinogradov VE, Kazantsev AI, Balkarov AG. Patient and kidney graft survival rates after first and second kidney transplantation. *Transplantologiya (The Russian Journal of Transplantation)*. 2021; 13 (2): 130–140. [In Russ, English abstract]. doi: 10.23873/2074-0506-2021-13-2-130-140.
6. Александрова ВО, Дмитриев ИВ, Боровкова НВ, Балкаров АГ, Мушта НА, Шмарина НВ и др. Значение мониторинга анти-HLA антител в диагностике иммунологических осложнений после трансплантации почки. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (3): 91–98. Aleksandrova VO, Dmitriev IV, Borovkova NV, Balkarov AG, Mushta NA, Shma-

- rina NV et al. Diagnostic value of anti-HLA antibody monitoring in the diagnosis of immunological complications following kidney transplantation. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024; 26 (3): 91–98. [In Russ, English abstract]. doi: 10.15825/1995-1191-2024-3-91-98.
7. Пиров БС, Одинаев ОМ, Изатшоев АА, Самадов АХ, Назаров ПХ. Результаты трансплантации почек в региональном отделении трансплантации органов и тканей человека. *Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения*. 2018; 4: 86–91. Pirov BS, Odinaev OM, Izatshoev AA, Samadov AH, Nazarov PH. Results of kidneys transplantation in the regional department of human organs and tissues transplantation. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravooohraneniya (Bulletin of Postgraduate Education in Healthcare)*. 2018; 4: 86–91. [In Russ, English abstract].
 8. Минина МГ, Севостьянов ВМ, Тенчурина ЭА. 30 доноров на миллион населения в Москве. Влияние на эффективность оказания трансплантологической помощи. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024; 26 (S): 5. Minina MG, Sevostyanov VM, Tenchurina EA. 30 donors per million population in Moscow. Impact on the effectiveness of transplant care. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs* [In Russ]. 2024; 26 (S): 5. doi: 10.15825/1995-1191-2024-S-5.
 9. Сведения о численности и демографических характеристиках населения Иркутской области [Интернет]. Официальный портал Иркутской области [сайт]. URL: <https://irkobl.ru/region/demografy/>. Дата обращения 17.01.2025. Information on the population number and demographic characteristics of the Irkutsk region [Internet]. The official portal of the Irkutsk region [website]. Cited 2025 Jan 19. Available from: <https://irkobl.ru/region/demografy>.

Статья поступила в редакцию 31.01.2025 г.
The article was submitted to the journal on 31.01.2025