

# ДИНАМІКА ЗМІНИ МАРКЕРІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ФОРМУВАННЯ АРТЕРІОВЕНОЗНИХ АНАСТОМОЗІВ

**В.А. Семченко**

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Розвиток неоінтимальної гіперплазії ділянки артеріовенозних анастомозів є актуальною проблемою в галузі судинної хірургії. Ремодельовання судинної стінки призводить до виникнення гемодинамічних порушень, що зменшує тривалість використання постійного судинного доступу для проведення замісної ниркової терапії та впливає на якість життя пацієнтів. Дослідження впливу дезагрегантної терапії на ступінь ендотеліальної дисфункції та інтенсивність оксидативного стресу дозволить оптимізувати тактику профілактики оклюзійно-стенотичних уражень артеріовенозної фістули.

**Мета** – дослідити в динаміці зміни маркерів ендотеліальної дисфункції, показників про-/антиоксидантної рівноваги після формування радіоцефалічної артеріовенозної фістули за умов застосування дезагрегантної терапії в динаміці.

**Матеріали і методи.** За період дослідження під спостереженням перебували 150 пацієнтів на гемодіалізі, яким формували радіоцефалічну артеріовенозну фістулу для постійного судинного доступу. Методом простої випадкової рандомізації обстежених розділили на три групи. Пацієнтам 1-ї групи (контрольної,  $n = 68$ ) у післяопераційному періоді не застосовували дезагрегантну терапію. Пацієнтам дослідних груп у післяопераційному періоді впродовж спостереження застосовували антитромбоцитарну терапію: 2-ї ( $n = 37$ ) – використовували ацетилсаліцилову кислоту (АСК, «Аспірин кардіо», «Bayer Consumer Care AG», Німеччина, 100 мг щоденно, *per os*), 3-ї ( $n = 45$ ) – інгібітор P2Y<sub>12</sub>-рецепторів тромбоцитів клопідогрель («Плавікс», «SANOFI», Франція, 75 мг щоденно, *per os*). Усім обстеженим проводили периопераційну антибіотикопрофілактику з метою запобігання розвитку інфекційних ускладнень («Цефазолін», «Arterium», Україна, 2 г, внутрішньовенно) згідно з Наказом МОЗ України від 17.05.2022 № 822 «Про затвердження Стандарту «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика». Оперативне втручання проводили під місцевою інфільтраційною анестезією 1 % розчином лідокаїну («Дарниця», Україна). Після системної гепаринізації (5000 Од внутрішньовенно, «Гепарин-Фармекс», «Здоров'я», Україна) формували анастомоз за типом «кінець у бік» між *a. radialis* та *v. cephalica*. Критеріями включення були: V стадія хронічної хвороби нирок, діаметр внутрішнього просвіту променевої артерії понад 1,6 мм, індекс резистентності артерії менше 0,7, діаметр головної вени більше 2,5 мм, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: відмова пацієнта від участі в дослідженні, наявність шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі, запальних захворювань травного тракту (виразковий коліт, хвороба Крона), тяжкої печінкової недостатності. Нозологічні діагнози виставляли згідно з рекомендаціями МКХ Х. Маркери ендотеліальної дисфункції, продукти окисної модифікації білків і ліпопероксидації визначали у сироватці крові до формування фістули та через 10 діб, 3 і 6 місяців після оперативного втручання. Аналіз біохімічних показників крові проводили з урахуванням загальноприйнятих і спеціальних методів дослідження. Визначення біохімічних показників проводили в акредитованих лабораторіях Івано-Франківського національного медичного університету. При виконанні дослідження керувалися основними положеннями GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.), що підтверджено рішенням комісії з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 130/22 від 22.11.2022). Статистичний аналіз даних здійснювали з використанням комп'ютерної програми Excel пакета Microsoft Office 365 ProPlus. Для кожної з вибірок визначали нормальність розподілу досліджуваних показників,

## Ключові слова:

оклюзійно-стенотичні ураження судинного русла, ендотеліальна дисфункція, артеріовенозний анастомоз, фактори ризику, тромбоз, антитромбоцитарні засоби, оксидативний стрес.

Клінічна та експериментальна патологія 2025. Т.24, № 4 (94). С. 52-59

DOI 10.24061/1727-4338.XXIV.4.94.2025.08

E-mail: Semchenko\_VI@ifnmu.edu.ua

застосовуючи критерій Шаніро – Уїлка. Дані відповідали нормальному типу розподілу, тому після перевірки на рівність генеральних дисперсій із використанням критерію Левена, для оцінки вірогідності різниці результатів у порівнюваних двох вибірках застосовували відповідний *t*-критерій Стьюдента. Різницю при  $p < 0,05$  вважали статистично вірогідною.

**Результати.** Через 10 діб після формування судинного доступу встановлено збільшення рівня ендотеліну-1 та нітрит-іона у сироватці крові пацієнтів без антитромбоцитарної терапії у 3,20 і 3,15 раза ( $p < 0,01$ ), при застосуванні АСК або клопідогрелю – у 2,89 і 2,65 раза ( $p < 0,01$ ) та у 2,66 і 2,37 раза ( $p < 0,01$ ) відповідно порівняно зі значеннями аналогічних показників до оперативного втручання. За досліджуваних умов спостерігали зростання метаболітів окисної модифікації білків, дієнових кон'югатів і продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту на 76,60% – у 2,17 раза ( $p < 0,05$ ) на тлі пригнічення активності супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази на 22,22 і 74,51 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів контрольної групи та на 38,18 – 87,87 % ( $p < 0,05$ ) і 13,79 – 39,66 % ( $p < 0,05$ ) відповідно в обстежених, які отримували антитромбоцитарну терапію щодо вихідних значень. Через 3 місяці виявлено зменшення рівня ендотеліну-1 та нітрит-іона на 20,20 і 10,61 % ( $p < 0,05$ ) та 33,03 і 13,59 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів, які застосовували АСК та клопідогрель відповідно щодо показників контрольної групи. Такі зміни встановили на тлі зменшення продуктів білкової і ліпідної пероксидації у сироватці крові обстежених пацієнтів контрольної групи – на 28,70 – 57,45 % ( $p < 0,05$ ), дослідних груп – на 10,37 – 34,09 % ( $p < 0,05$ ). Така ж тенденція встановлена через 6 місяців спостереження. Варто вказати на більшу ефективність клопідогрелю, особливо щодо маркерів ендотеліальної дисфункції та антиоксидантного профілю з третього місяця застосування препарату.

**Висновки.** 1. Застосування дезагрегантної терапії супроводжується зниженням маркерів ендотеліальної дисфункції та окислативного стресу, що потенційно впливає на інтенсивність проліферативних процесів у ділянці артеріовенозних анастомозів і збільшує тривалість належного функціонування постійного судинного доступу. 2. Використання клопідогрелю є більш ефективним порівняно з АСК для збереження ендотеліальної функції та про-/антиоксидантної рівноваги.

## DYNAMICS OF CHANGES OF MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS AFTER FORMATION OF ARTERIOVENOUS ANASTOMOSES

V.A. Semchenko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

*The development of neointimal hyperplasia in the area of arteriovenous anastomoses is a relevant problem in a vascular surgery field. Remodelling of the vascular wall leads to the development of haemodynamic disturbances, which reduces the duration of permanent vascular access use for renal replacement therapy and affects the patients' quality of life. Research of antiagregant therapy effect on the degree of endothelial dysfunction and intensity of oxidative stress will allow to optimise the tactics for prevention occlusive-stenotic lesions of arteriovenous fistula.*

**The aim** – to examine in dynamics the changes of markers of endothelial dysfunction, indexes of pro-/antioxidant balance after the formation of radiocephalic arteriovenous fistula under conditions of antiagregant therapy use in dynamics.

**Materials and methods.** During the study, 150 patients undergoing haemodialysis, who underwent radiocephalic arteriovenous fistula formation for permanent vascular access, were observed. The patients under examination were divided into three groups using the method of simple randomisation. Patients of 1<sup>st</sup> group (control,  $n = 68$ ) did not receive antiplatelet therapy in the postoperative period. Patients of the research groups received antiplatelet therapy in the postoperative period during the observation: 2<sup>nd</sup> group ( $n = 37$ ) – used acetylsalicylic acid (ASA, “Aspirin Cardio”, “Bayer Consumer Care AG”, Germany, 100 mg daily, per os), 3<sup>rd</sup> ( $n = 45$ ) – platelet P2Y<sub>12</sub> receptor inhibitor clopidogrel (“Plavix”, “SANOFI”, France, 75 mg daily, per os). All patients underwent perioperative antibiotic prophylaxis to prevent the development of infectious complications (“Cefazolin”, “Arterium”, Ukraine, 2 g, intravenously) in accordance

**Key words:** occlusive-stenotic vascular lesions, endothelial dysfunction, arteriovenous anastomosis, risk factors, thrombosis, antiplatelet agents, oxidative stress.

Clinical and experimental pathology 2025. Vol. 24, № 4 (94). P. 52-59.

with Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 822, dated May 17, 2022, "On approval of the Standard: Parenteral Perioperative Antibiotic Prophylaxis". The surgical intervention was performed under local infiltration anaesthesia with 1 % lidocaine solution ("Darnytsia", Ukraine). After the systemic heparinisation (5000 U intravenously, "Heparyn-Farmeks", "Zdorovia", Ukraine), an end-to-side anastomosis was formed between the a. radialis and v. cephalica. The inclusion criteria were: stage V chronic kidney disease, internal lumen diameter of radial artery over 1.6 mm, artery resistance index less than 0.7, main vein diameter more than 2.5 mm, informed consent of the patient for participation in the study. Exclusion criteria were: patient refusal from participation in the study, gastrointestinal bleeding in anamnesis, inflammatory diseases of the digestive tract (ulcerative colitis, Crohn's disease), severe liver failure (cirrhosis, ascites). Nosological diagnoses were made in accordance with the recommendations of ICD X. Markers of endothelial dysfunction, products of oxidative modification of proteins and lipoperoxidation were determined in the blood serum before fistula formation and 10 days, 3 and 6 months after surgery. Blood biochemical parameters were analysed using standard and specialised research methods. Biochemical parameters were determined in accredited laboratories of the Ivano-Frankivsk National Medical University. The study was conducted in accordance with the main regulations of GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), World Medical Association Declaration of Helsinki of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964-2008), Order No. 690 of the Ministry of Health of Ukraine, dated 23 September 2009 (as amended by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 523, dated 12 July 2012), which is confirmed by the decision of the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (protocol No. 130/22 of 22 November 2022).

Statistical data processing was performed using the Excel computer program of the Microsoft Office 365 ProPlus package. For each of the samples, it was determined whether the distribution of the studied index is normal using the Shapiro-Wilk criterion. The data corresponded to the normal distribution type, therefore, after checking for equality of general dispersions using the Levene criterion, the corresponding Student's *t*-test was used to assess the reliable difference of results in the two compared samples. The difference at  $p < 0.05$  was considered statistically reliable.

**Results.** Ten days after vascular access formation, an increase of endothelin-1 and nitrite ion level in the blood serum of patients without antiplatelet therapy by 3.20 and 3.15 times ( $p < 0.01$ ), with the use of ASA or clopidogrel – by 2.89 and 2.65 times ( $p < 0.01$ ) and by 2.66 and 2.37 times ( $p < 0.01$ ), respectively, was observed compared with the values of similar indexes before surgery. Under the studied conditions, an increase in metabolites of oxidative modification of proteins and products reacting to thiobarbituric acid by 76.60 – by 2.17 times ( $p < 0.05$ ) was observed against the background of suppression of superoxide dismutase and glutathione peroxidase 22.22 and 74.51 % ( $p < 0.05$ ) in patients of the control group and 38.18 – 87.87 % ( $p < 0.05$ ) and 13.79 – 39.66 % ( $p < 0.05$ ), respectively, in patients who received antiplatelet therapy relative to baseline values. After 3 months of observation, a decrease of endothelin-1 and nitrite ion levels 20.20 and 10.61 % ( $p < 0.05$ ) and 33.03 and 13.59 % ( $p < 0.05$ ) was found in patients who used ASA and clopidogrel, respectively, compared to similar values of the control group. These changes were established against the background of a decrease of protein and lipid peroxidation products in the blood serum of the examined patients of the control group 28.70 – 57.45 % ( $p < 0.05$ ), research groups – 10.37 – 34.09 % ( $p < 0.05$ ). A unidirectional tendency was found after 6 months of observation. It is worth noting the greater effectiveness of clopidogrel influence, especially on the markers of endothelial dysfunction and antioxidant profile from the third month of the drug use.

**Conclusions.** 1. The use of antiagregant therapy is accompanied by a decrease of the expression of markers of endothelial dysfunction and oxidative stress, which potentially affects the intensity of proliferative processes in the area of arteriovenous anastomoses and increases the duration of proper functioning of permanent vascular access. 2. The use of clopidogrel is more effective than ASA for preserving endothelial function and pro-/antioxidant balance.

#### Вступ

Належне функціонування постійного судинного доступу є одним із найважливіших факторів, що визначають тривалість життя пацієнтів, які

перебувають на замісній нирковій терапії методом програмного гемодіалізу. Радіоцефалічна артеріовенозна фістула забезпечує необхідні гемодинамічні показники при мінімальних ризиках

інфекційних ускладнень порівняно з тунельованими катетерами і протезами. В опублікованих результатах мета-аналізу функціонування понад 60 тисяч артеріовенозних фістул виявлено показники первинної прохідності через один рік спостереження на рівні 64 % при середній тривалості 20,1 місяця. Такі дані засвідчують про необхідність проведення повторного оперативного втручання для відновлення постійного судинного доступу у кожного третього пацієнта протягом першого року після формування фістули [1].

Однією з основних проблем функціонування артеріовенозної фістули залишається розвиток неінтимальної гіперплазії в ділянці хірургічного втручання. Патологічний процес є наслідком ремоделювання судинної стінки, надмірної проліферації гладком'язових клітин і позаклітинного матриксу, що призводить до розвитку гемодинамічних ускладнень у вигляді стенозуючих оклюзійних процесів у ділянці реконструкції. Ключову роль у цих механізмах відіграє розвиток ендотеліальної дисфункції, що запускає каскад проліферативно-запальних реакцій у судинній стінці. Тому важливим є пошук маркерів залучених процесів для ранньої діагностики та розробки ефективних методів профілактики неінтимальної гіперплазії, спрямованих на підвищення якості дозрівання та довготривалої прохідності артеріовенозної фістули у пацієнтів на гемодіалізі.

Незмінена судинна стінка забезпечує ламінарний кровотік, клітини ендотелію підтримують рівень антиоксидантних (супероксиддисмутази – СОД, глутатіонпероксидази – ГПО, каталази), протизапальних (трансформуючого фактора росту  $\beta$  – TGF- $\beta$ , інтерлейкіну-10 – IL-10) і вазодилаторних (оксиду азоту – NO, простацикліну) факторів. Після формування артеріовенозної фістули спостерігається зміна гемодинаміки в ділянці анастомозу, що призводить до виникнення турбулентних завихрень потоків крові і зумовлює ушкодження клітин внутрішнього шару судинної стінки. Внаслідок розвитку ендотеліальної дисфункції підвищується експресія прозапальних (IL-8, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , молекул адгезії VCAM-1), вазоконстрикторних (ендотеліну-1, тромбоксану A<sub>2</sub>, ангіотензину II) і прооксидантних (супероксидного аніона, пероксинітриду) чинників. Порушення їх балансу під впливом запального процесу, оксидативного стресу за умов гіпоксії призводить до надмірної проліферації та міграції гладком'язових волокон, кумуляції екстрацелюлярного матриксу та, як наслідок, розвитку стенозуючих процесів у ділянці анастомозу [2, 3].

### Мета роботи

Дослідити в динаміці зміни маркерів ендотеліальної дисфункції, показників про-/антиоксидантної рівноваги після формування радіоцефалічної артеріовенозної фістули за умов застосування дезагрегантної терапії.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі відділення Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 4 (94)

інтенсивної нефрології КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради». Обстежено 150 пацієнтів, які перебували на замісній нирковій терапії методом програмованого гемодіалізу. Усім обстеженим формували радіоцефалічну артеріовенозну фісталу для постійного судинного доступу. Пацієнтам проводили періопераційну антибіотикопрофілактику з метою запобігання розвитку інфекційних ускладнень («Цефазолін», «Arterium», Україна, 2 г, внутрішньовенно) згідно з Наказом МОЗ України від 17.05.2022 № 822 «Про затвердження Стандарту «Парентеральна періопераційна антибіотикопрофілактика». Операційне втручання проводили під місцевою інфільтраційною анестезією 1 % розчином лідокаїну («Дарниця», Україна). Після системної гепаринізації (5000 Од внутрішньовенно, «Гепарин-Фармекс», «Здоров'я», Україна) накладали анастомоз за типом «кінцеві у бік» між *a. radialis* та *v. cephalica*. Критеріями включення були: V стадія хронічної хвороби нирок, діаметр внутрішнього просвіту променевої артерії понад 1,6 мм, індекс резистентності артерії менше 0,7, діаметр головної вени більше 2,5 мм, інформована згода пацієнта на участь у дослідженні. Критеріями виключення були: відмова пацієнта від участі в дослідженні, наявність шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі, запальних захворювань травного тракту (виразковий коліт, хвороба Крона), тяжкої печінкової недостатності. Нозологічні діагнози встановлювали згідно з рекомендаціями МКХ X.

Для досягнення мети дослідження пацієнтів методом простої випадкової рандомізації розділили на три групи. Обстеженим 1-ї групи (контрольної,  $n = 68$ ) у післяопераційному періоді не застосовували дезагрегантну терапію. Пацієнтам 2-ї і 3-ї груп у післяопераційному періоді впродовж спостереження застосовували антитромбоцитарну терапію: 2-ї ( $n = 37$ ) – використовували ацетилсаліцилову кислоту (АСК, «Аспірин кардіо», «Bayer Consumer Care AG», Німеччина, 100 мг щоденно, per os), 3-ї ( $n = 45$ ) – інгібітор P2Y<sub>12</sub>-рецепторів тромбоцитів клопидогрель («Плавікс», «SANOFI», Франція, 75 мг щоденно, per os). Показники функціональної здатності ендотелію оцінювали за рівнем ендотеліну-1 та метаболіту NO нітрит-іона [4] у сироватці крові. Для визначення ендотеліну-1 використовували стандартний набір реактивів Human EDN1(Endothelin-1) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd., Китай). Інтенсивність оксидативних процесів характеризували за вмістом продуктів окисної модифікації білків (ОМБ, метаболітів нейтрального характеру,  $\lambda$  356, 370 нм) і ліпопероксидації (дієнових кон'югатів – ДК і ТБК-активних продукти – ТБК-АП). Протирадикальний захист оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГПО). Досліджувані показники визначали до формування фістули та через 10 діб, 3 і 6 місяців після оперативного втручання. Аналіз біохімічних показників крові проводили з урахуванням загальноприйнятих та спеціальних методів дослідження. Визначення біохімічних показників

проводили в акредитованих лабораторіях Івано-Франківського національного медичного університету «Центру біоеlementології» кафедри біологічної та медичної хімії ім. акад. Г.О. Бабенка і міжкафедральної наукової лабораторії кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології імені Є.М. Нейка.

При виконанні дослідження керувалися основними положеннями GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964-2008 рр.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (зі змінами, внесеними згідно з Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 523 від 12.07.2012 р.), що підтверджено рішенням комісії з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 130/22 від 22.11.2022).

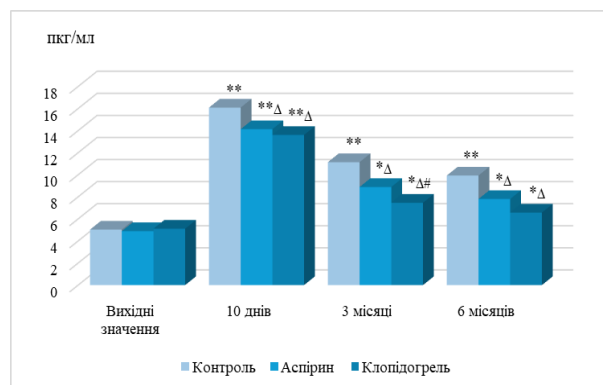
Статистичний аналіз даних здійснювали з використанням комп'ютерної програми Excel пакета Microsoft Office 365 ProPlus. Для кожної з вибірок встановлювали, чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро – Уїлка. Дані відповідали нормальному типу розподілу, тому після перевірки на рівність генеральних дисперсій із використанням критерію Левена, для оцінки вірогідності різниці результатів у порівнюваних вибірках застосовували відповідний t-критерій Стюдента. Різницю при  $p < 0,05$  вважали статистично вірогідною.

### Результати та їх обговорення

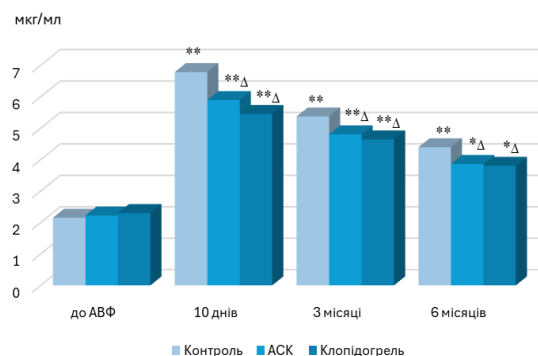
При аналізі результатів імуноферментного методу дослідження сироватки крові пацієнтів через 10 діб після формування радіоцефалічної артеріовенозної фістули виявлено найвищі рівні ендотеліну-1 порівняно з вихідними значеннями (збільшення у 3,20 раза,  $p < 0,01$  у 1-й групі, у 2,89 раза,  $p < 0,01$  – у 2-й та у 2,66 раза,  $p < 0,01$  – у 3-й) (рис.1 а). Статистично вірогідної різниці між значеннями показника у 2-й і 3-й дослідних групах не встановлено. Через 3 місяці спостереження виявлено зменшення рівня ендотеліну-1 у пацієнтів, які приймали АСК, на 20,20 %, клопідогрель – на 33,03 % ( $p < 0,05$ ) щодо контролю. При цьому вміст ендотеліну-1 у сироватці крові пацієнтів, які отримували клопідогрель, був меншим на 16,09 % ( $p < 0,05$ ), ніж у обстежених, які приймали АСК. Через 6 місяців після оперативного втручання з приводу формування постійного судинного доступу рівень ендотеліну-1 у пацієнтів, які знаходились на дезагрегантній терапії, був на 27,64 % ( $p < 0,05$ ) нижчий, ніж у контрольній групі. При детальному аналізі показників виявлено зменшення вмісту ендотеліну-1 у пацієнтів, які застосовували клопідогрель, на 15,77 % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні із корекцією АСК.

Через 10 діб після формування судинного доступу встановлено збільшення вмісту нітрит-іона у сироватці крові пацієнтів без антитромбоцитарної терапії у 3,15 раза ( $p < 0,01$ ), при застосуванні АСК або клопідогрелю – у 2,65 і 2,37 раза ( $p < 0,05$ )

Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 4 (94)



а



б

**Рис. 1.** Вміст ендотеліну-1 (ЕТ-1, а) і нітрит-іона (б) у сироватці крові пацієнтів, яким формували радіоцефалічну артеріовенозну фістулу без фармакологічної корекції у післяопераційний період (1-ша, контрольна група), за умов використання АСК (2-га група), клопідогрелю (3-тя) до формування фістули та через 10 діб, 3 і 6 місяців після оперативного втручання

*Примітка:* \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  щодо значень у пацієнтів до оперативного втручання, Δ –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів контрольної групи, # –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів 2-ї групи

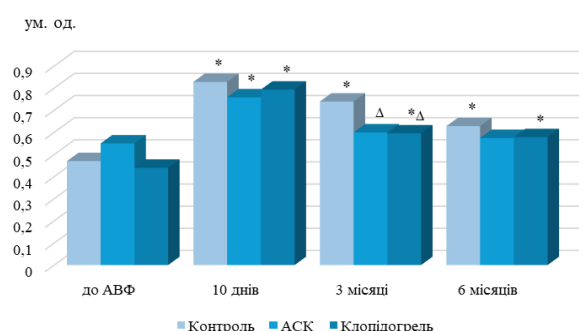
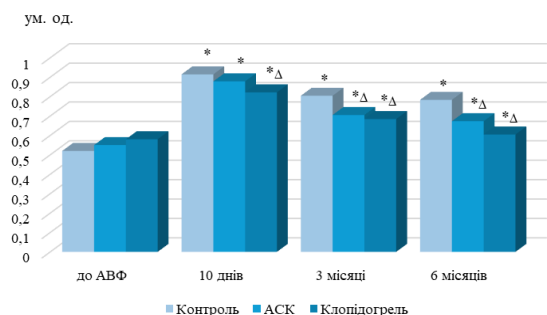
відповідно порівняно зі значеннями до оперативного втручання (див. рис. 1 б). Через 3 місяці спостереження виявлено зменшення рівня нітрит-іона на 10,61 і 13,59 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів, які застосовували АСК та клопідогрель відповідно щодо аналогічних значень контрольної групи. Через 6 місяців вміст нітрит-іона зберігав тенденцію до зменшення та на тлі антитромбоцитарної терапії був менший на 12,07 і 13,43 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів 2-ї і 3-ї групи відповідно щодо контрольних значень. При цьому можна вважати ефективним застосування дазагрегантної терапії (особливо клопідогрелю) для запобігання викиненню ендотеліальної дисфункції після формування артеріовенозної фістули.

За досліджуваних умов спостерігали зростання метаболітів ОМБ на 38,18 – 79,54 % ( $p < 0,05$ ), ДК і ТБК-АП – на 39,96 % – у 2,17 раза ( $p < 0,05$ ) на тлі пригнічення СОД та ГПО на 22,22 і 74,51 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів контрольної групи та на 38,18 – 87,87 % ( $p < 0,05$ ) і 13,79 – 39,66 % ( $p < 0,05$ ) відповідно в обстежених, які отримували антитромбоцитарну терапію, щодо вихідних значень (рисунки 2-4). Через 3 місяці встановили зменшення акумуляції продуктів

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>



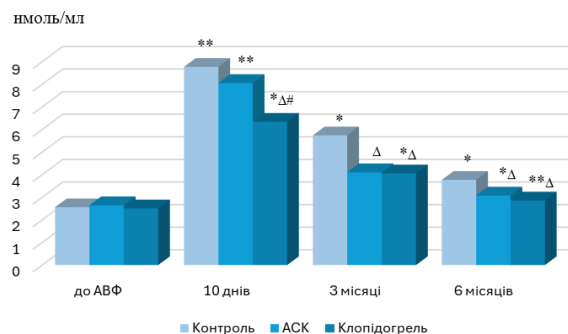
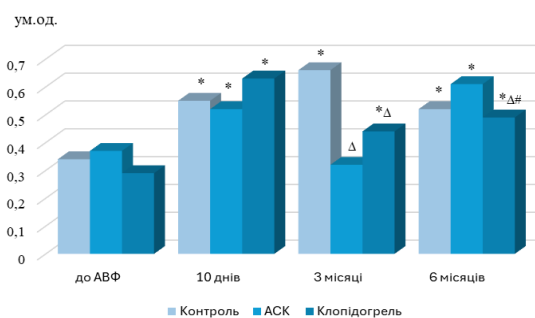
білкової і ліпідної пероксидації у сироватці крові обстежених пацієнтів контрольної групи – на 28,70 – 57,45 % ( $p < 0,05$ ), дослідних груп – на 10,37 – 34,09 % ( $p < 0,05$ ). Така ж тенденція встановлена через 6 місяців спостереження.



**Рис. 2.** Вміст продуктів окисної модифікації білків ( $\lambda = 356$  нм – а,  $\lambda = 370$  нм – б) у сироватці крові пацієнтів, яким формували радіоцефалічну артеріовенозну фістулу без фармакологічної корекції у післяопераційний період (1-ша, контрольна група), за умов використання АСК (2-га група), клопідогрелю (3-тя) до формування фістули та через 10 діб, 3 і 6 місяців після оперативного втручання  
Примітка: \* –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів до оперативного втручання,  $\Delta$  –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів контрольної групи

Розвиток неоінтимальної гіперплазії залишається одним із найпоширеніших ускладнень, що впливає на тривалість функціонування постійного судинного доступу для проведення сеансів гемодіалізу [5]. Тому пошук ефективних методів запобігання розвитку цього патологічного процесу залишається актуальною проблемою в галузі судинної хірургії. Поширеним є застосування антитромбоцитарної терапії, зокрема АСК та клопідогрелю, що відповідає актуальним гайдлайнам Європейської асоціації судинних хірургів. Зокрема, рекомендовано застосування клопідогрелю протягом 6-ти місяців після проведення оперативного втручання з приводу формування артеріовенозної фістули [6]. Використання дезагрегантної терапії потенційно вирішує дві проблеми: перша – профілактика тромботичних ускладнень у ділянці реконструкції, друга – зниження експресії прооксидантних і вазоконстрикторних факторів. Вплив різних видів антитромбоцитарних препаратів на синтез вазодилаторів потребує подальшого вивчення.

Клінічна та експериментальна патологія. 2025. Т.24, № 4 (94)



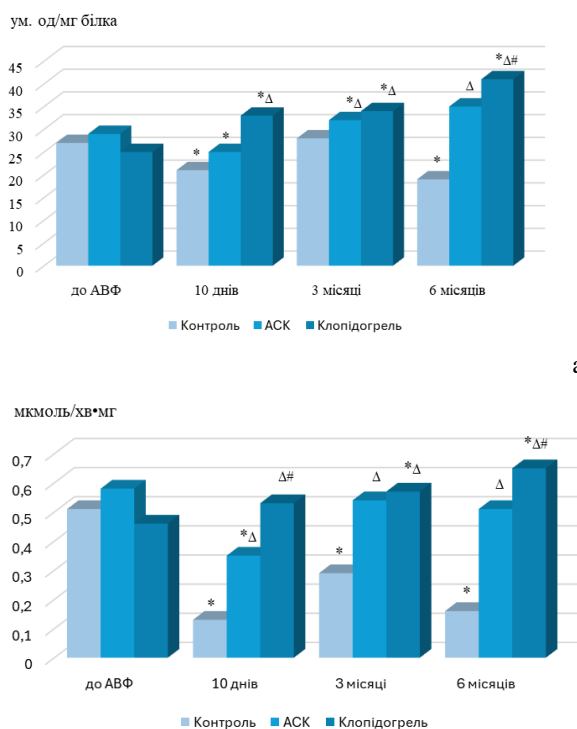
**Рис. 3.** Вміст дієнових кон'югатів (ДК, а) і продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП, б) у сироватці крові пацієнтів, яким формували радіоцефалічну артеріовенозну фістулу без фармакологічної корекції у післяопераційний період (1-ша, контрольна група), за умов використання АСК (2-га група), клопідогрелю (3-тя) до формування фістули та через 10 діб, 3 і 6 місяців після оперативного втручання  
Примітка: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  щодо значень у пацієнтів до оперативного втручання,  $\Delta$  –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів контрольної групи, # –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів 2-ї групи

Результати експериментальних досліджень на мишах вказують на пригнічення інтенсивності запальних процесів та оксидативного стресу при використанні клопідогрелю. Механізм такого впливу полягає у пригніченні міграції макрофагів у ділянку ушкодження, інгібуванні TGF- $\beta$ 1, Smad3, P2RY12 сигнальних шляхів [7, 8]. В іншому дослідженні показано, що використання клопідогрелю в експерименті призводить до зменшення рівня малонового альдегіду, як маркера оксидативного стресу, при збільшенні рівня глутатіону – потужного антиоксиданта. При цьому важливим аспектом застосування інгібітора P2RY12-рецепторів тромбоцитів є зменшення рівня таких прозапальних цитокінів як IL-10, IL-1 $\beta$  та IL-6 [9, 10].

Нами підтверджено доцільність застосування антитромбоцитарної терапії для запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції й оксидативного стресу і збереження антиоксидантного потенціалу сироватки крові. Варто вказати на більшу ефективність впливу клопідогрелю, особливо на маркери ендотеліальної дисфункції та антиоксидантного профілю з третього місяця застосування препарату.

ISSN 1727-4338 <https://www.bsmu.edu.ua>





**Рис. 4.** Активність супероксидисмутази (СОД, а) і глутатіонпероксидази (ГПО, б) у сироватці крові пацієнтів, яким формували радіоцефалічну артеріовенозну фістулу без фармакологічної корекції у післяопераційний період (1-ша, контрольна група), за умов використання АСК (2-га група), клопидогрелю (3-тя) до формування фістули та через 10 днів, 3 і 6 місяців після оперативного втручання  
Примітка: \* –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів до оперативного втручання,  $\Delta$  –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів контрольної групи, # –  $p < 0,05$  щодо значень у пацієнтів 2-ї групи

Перспективним напрямом є топічне застосування фармакологічних засобів, спрямоване на зменшення інтенсивності проліферативних процесів у судинній стінці після проведення хірургічного втручання. Локальне застосування плівок чи ниток, насичених цитостатичними середниками, може значно підвищити ефективність профілактики розвитку неінтимальної гіперплазії, проте потребує подальшого дослідження [11, 12].

### Висновки

1. Застосування дезагрегантної терапії супроводжується зниженням маркерів ендотеліальної дисфункції та оксидативного стресу, що потенційно впливає на інтенсивність проліферативних процесів у ділянці артеріовенозних анастомозів і збільшує тривалість належного функціонування постійного судинного доступу.

2. Використання клопидогрелю є більш ефективним порівняно з АСК для збереження ендотеліальної функції та про-/антиоксидантної рівноваги (особливо протягом перших 6-ти місяців після оперативного втручання з приводу формування постійного судинного доступу для проведення

сеансів гемодіалізу).

### Перспективи подальших досліджень

Потребує подальших досліджень тривалість застосування дезагрегантної терапії з метою запобігання тромботичним та оклюзійно-стенозним ураженням судинного доступу для гемодіалізу.

### Список літератури

- Bylsma L, Gage S, Reichert H, Dahl S, Lawson J. Arteriovenous fistulae for haemodialysis: A Systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;54(4):513–22. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.024
- Brahmbhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, Misra S. The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure. *Kidney Int*. 2016;89(2):303–16. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.019
- Hu K, Guo Y, Li Y, Lu C, Cai C, Zhou S, et al. Oxidative stress: An essential factor in the process of arteriovenous fistula failure. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022[cited 2025 Nov 30];9:984472. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9403606/pdf/fcvm-09-984472.pdf> doi: 10.3389/fcvm.2022.984472
- Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem*. 1982;126(1):131–8. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-X
- Ciavarella C, Vasuri F, Degiovanni A, Christ L, Mauro R, Gargiulo M, et al. A Distinct miRNA Profile in Intimal Hyperplasia of Failed Arteriovenous Fistulas Reveals Key Pathogenic Pathways. *Biomolecules* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 30];15(8):1064. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/15/8/1064> doi: 10.3390/biom15081064
- Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, et al. Editor's Choice – Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(6):757–813. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001
- Li B, Zhang Y, Zheng Y, Cai H. The mechanisms and therapeutic potential of clopidogrel in mitigating diabetic cardiomyopathy in db/db mice. *iScience* [Internet]. 2024[cited 2025 Dec 02];27(3):109134. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10875154/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.isci.2024.109134
- Akila AA, Gad RA, Ewees MGE, Abdul-Hamid M, Abdel-Reheim ES. Clopidogrel protects against gentamicin-induced nephrotoxicity through targeting oxidative stress, apoptosis, and coagulation pathways. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2025;398:2609–25. doi: 10.1007/s00210-024-03380-5
- Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet on endothelial function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J*. 2020;41(33):3144–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehz917
- Elbs K, Bobrowski L, Arnholdt C, Kübler M, Götz P, Rohrmoser MR, et al. P2Y12-Inhibitor Clopidogrel Promotes Collateral Artery Growth in a Murine Hindlimb Model of Arteriogenesis. *Biomedicine* [Internet]. 2025[cited 2025 Dec 02];13(11):2790. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12650141/pdf/biomedicine-13-02790.pdf> doi: 10.3390/biomedicine13112790
- Parikh KS, Josyula A, Inoue T, Fukunishi T, Zhang H, Omiadze R, et al. Nanofiber-coated, tacrolimus-eluting sutures inhibit post-operative neointimal hyperplasia in rats. *J Control Release*. 2023;353:96–104. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.11.020
- Kim JH, Jang EH, Ryu JY, Lee J, Kim JH, Ryu W, et al. Sirolimus-Embedded Silk Microneedle Wrap to Prevent Neointimal Hyperplasia in Vein Graft Model. *Int J Mol Sci* [Internet].



2023[cited 2025 Dec 02];24(4):3306. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9967879/pdf/ijms-24-03306.pdf> doi: 10.3390/ijms24043306

## References

1. Bylsma L, Gage S, Reichert H, Dahl S, Lawson J. Arteriovenous fistulae for haemodialysis: A Systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety Outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2017;54(4):513–22. doi: 10.1016/j.ejvs.2017.06.024
2. Brahmabhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, Misra S. The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure. *Kidney Int.* 2016;89(2):303–16. doi: 10.1016/j.kint.2015.12.019
3. Hu K, Guo Y, Li Y, Lu C, Cai C, Zhou S, et al. Oxidative stress: An essential factor in the process of arteriovenous fistula failure. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022[cited 2025 Nov 30];9:984472. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9403606/pdf/fcvm-09-984472.pdf> doi: 10.3389/fcvm.2022.984472
4. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite and [15N] nitrate in biological fluids. *Anal Biochem.* 1982;126(1):131–8. doi: 10.1016/0003-2697(82)90118-X
5. Ciavarella C, Vasuri F, Degiovanni A, Christ L, Mauro R, Gargiulo M, et al. A Distinct miRNA Profile in Intimal Hyperplasia of Failed Arteriovenous Fistulas Reveals Key Pathogenic Pathways. *Biomolecules* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 30];15(8):1064. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/15/8/1064> doi: 10.3390/biom15081064
6. Schmidli J, Widmer MK, Basile C, de Donato G, Gallieni M, Gibbons CP, et al. Editor's Choice – Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(6):757–813. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.001
7. Li B, Zhang Y, Zheng Y, Cai H. The mechanisms and therapeutic potential of clopidogrel in mitigating diabetic cardiomyopathy in db/db mice. *iScience* [Internet]. 2024[cited 2025 Dec 02];27(3):109134. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10875154/pdf/main.pdf> doi: 10.1016/j.isci.2024.109134
8. Akila AA, Gad RA, Ewees MGE, Abdul-Hamid M, Abdel-Reheim ES. Clopidogrel protects against gentamicin-induced nephrotoxicity through targeting oxidative stress, apoptosis, and coagulation pathways. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2025;398:2609–25. doi: 10.1007/s00210-024-03380-5
9. Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, Warnke S, Koenig J, Lackner KJ, et al. Effects of clopidogrel vs. prasugrel vs. ticagrelor on endothelial function, inflammatory parameters, and platelet function in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery stenting: a randomized, blinded, parallel study. *Eur Heart J.* 2020;41(33):3144–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehz917
10. Elbs K, Bobrowski L, Arnholdt C, Kübler M, Götz P, Rohrmoser MR, et al. P2Y12-Inhibitor Clopidogrel Promotes Collateral Artery Growth in a Murine Hindlimb Model of Arteriogenesis. *Biomedicines* [Internet]. 2025[cited 2025 Dec 02];13(11):2790. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12650141/pdf/biomedicines-13-02790.pdf> doi: 10.3390/biomedicines13112790
11. Parikh KS, Josyula A, Inoue T, Fukunishi T, Zhang H, Omiadze R, et al. Nanofiber-coated, tacrolimus-eluting sutures inhibit post-operative neointimal hyperplasia in rats. *J Control Release.* 2023;353:96–104. doi: 10.1016/j.jconrel.2022.11.020
12. Kim JH, Jang EH, Ryu JY, Lee J, Kim JH, Ryu W, et al. Sirolimus-Embedded Silk Microneedle Wrap to Prevent Neointimal Hyperplasia in Vein Graft Model. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023[cited 2025 Dec 02];24(4):3306. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9967879/pdf/ijms-24-03306.pdf> doi: 10.3390/ijms24043306

## Відомості про автора:

Семченко В.А. – аспірант кафедри загальної та судинної хірургії, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна.

E-mail: Semchenko\_VI@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-4970>

## Information about author:

Semchenko V. – Postgraduate Student, Department of General and Vascular Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

E-mail: Semchenko\_VI@ifnmu.edu.ua

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-4970>

Дата першого надходження рукопису до видання: 23.10.2025

Дата прийнятого до друку рукопису після рецензування: 13.11.2025

Дата публікації: 25.12.2025

