

Ефективність дезагрегантної й імуносупресивної терапії для запобігання розвитку неоінтимальної гіперплазії артеріовенозних анастомозів у кролів

В.А. Семченко, О.Я. Попадюк, О.Г. Попадинець

Івано-Франківський національний медичний університет; e-mail: Semchenko_VI@ifnmti.edu.ua

Вивчали ефективність застосування дезагрегантної й імуносупресивної терапії для запобігання розвитку неоінтимальної гіперплазії ділянки артеріовенозних анастомозів. Дослідження проводили на кролях, яким інтраопераційно внутрішньовенно вводили 1000 МО гепарину та формували артеріовенозний анастомоз «кінець у бік» між зовнішньою яремною веною і загальною сонною артерією. Тварини 1-ї дослідної групи у післяопераційному періоді отримували інгібітор P2Y12-рецепторів тромбоцитів клопидогрель (20 мг щоденно, per os); 2-ї – інгібітор агрегації тромбоцитів цилостазол (20 мг/кг щоденно, per os); кролям 3-ї і 4-ї груп під час оперативного втручання топічно у ділянці анастомозу застосовували плівку, насичену такролімусом, а у післяопераційному періоді – клопидогрель і цилостазол відповідно. Тварини контрольної групи не отримували дезагрегантної й імуносупресивної терапії після оперативного втручання. Встановлено, що формування артеріовенозної фістули супроводжувалося морфологічною перебудовою судинної стінки, розвитком окиснювального стресу, ендотеліальної дисфункції. У кролів усіх дослідних груп відбувалася неоінтимальна трансформація ділянки анастомозу, структурні особливості якої залежали від тривалості функціонування і медикаментозного супроводу. Інтенсивність окисдаєтвних реакцій у цих тварин була нижчою щодо контролю (вміст продуктів білкової і ліпідної пероксидації у сироватці крові менший на 31,4–72,4% на тлі вищої активності супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази у півтора – два рази). Застосування дезагрегантів (особливо цилостазолу) у поєднанні з місцевою імуносупресивною терапією мінімізувало порушення про-/антиоксидантної рівноваги, фізіологічного синтезу оксиду азоту, зумовлювало формування невеликої ділянки неоінтимальної трансформації при збереженні структурованості оболонки судинної стінки і добре розвиненими судинами й нервами судин в адвентиції, забезпечуючи її трофіку та функціонування. Ключові слова: неоінтимальна гіперплазія; артеріовенозний анастомоз (фістула); оклюзійні ушкодження судин; оксидативний стрес; ендотеліальна дисфункція.

ВСТУП

Однією з основних причин смертності, що зберігає тенденцію зростання впродовж останніх десятиліть, залишається хронічна хвороба нирок, захворюваність на яку нині охоплює понад 10% населення світу. Найпоширенішим методом замісної ниркової терапії у переважній більшості країн залишається проведення сеансів програмного гемодіалізу. На ефективність процедури, а отже на якість і тривалість життя пацієнтів, суттєво впливає належне функціонування постійного судин-

ного доступу [1, 2]. Важливими вимогами до нього є забезпечення належного об'єму та швидкості кровотоку, резистентність до інфікування, довготривалість функціонування, мінімізація негативного впливу на системну гемодинаміку, зменшення часу між первинним хірургічним втручанням і початком використання судинного доступу.

Більшості згаданих критеріїв відповідає артеріовенозна фістула (АВФ), яка вимагає задовільного стану периферичних судин, належного розміру їх просвіту, а також потребує більше часу між її формуванням

і можливістю використання [3–5]. На ефективність функціонування АВФ негативно впливає розвиток неоінтимальної гіперплазії анастомозу. Причиною є ланцюг реакцій у ділянці хірургічного втручання на судинній стінці, що виникають внаслідок гемодинамічних змін у кровоносній системі. Артеріалізація периферичних венозних судин з наступним збільшенням об'єму кровотоку і тиску у поверхневих венах, зміна ламінарного кровотоку на турбулентний, травматизація судин внаслідок оперативного втручання призводять до ремоделювання як артеріальної, так і венозної судинних стінок [6].

Пріоритетним напрямком досліджень є пошук шляхів запобігання розвитку неоінтимальної гіперплазії, зокрема, місцеве застосування лікарських засобів, що пригнічують надмірну проліферацію гладком'язових клітин у судинній стінці. Експериментально підтверджено позитивний ефект від топічного впливу у ділянці ушкодження артерій гідрогелю із наночастинками сульфасалазину, що ймовірно знижує експресію матриксних металопротеїнази-2 (ММР-2) і металопротеїнази-9 (ММР-9) та пригнічує надмірне утворення гладком'язових компонентів. За таких умов підтверджено зниження інтенсивності запального процесу, пригнічення синтезу фактора некрозу пухлин (ФНП- α), молекул міжклітинної адгезії (VCAM-1, ICAM-1), моноцитарного хемотаксичного білка 1 (MCP-1) [7, 8]. Привертає увагу застосування цитостатиків (такролімусу, рапаміцину) для зниження проліферативних процесів у стінці вен. Зокрема, спостерігали зменшення товщини неоінтими на понад 40% щодо плацебо після протезування клубової вени у результаті системної імуносупресії препаратами такролімусу у щурів [9, 10].

Дискутабельним залишається питання вибору препарату для дезагрегантної терапії після оперативного втручання для попередження тромбозу АВФ. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації судинних хірургів (2023) для запобігання розвитку

недостаності судинного доступу пацієнтам рекомендовано застосування клопідогрелю (75 мг щоденно) протягом 6 міс після формування АВФ [11]. Натомість згідно з чинними стандартами Програми Національного фонду нирки США (KDIGO, 2019) призначення клопідогрелю й аспірину для попередження розвитку ускладнень АВФ не рекомендується [12]. Перспективним для подальшого дослідження залишається застосування селективного інгібітора фосфодіестерази III типу цилостазолу, який крім дезагрегантної дії, може впливати на функціональний стан ендотелію через підвищення експресії NO-синтази, пригнічення секреції ендотеліну-1 внаслідок блокування сигнального шляху р38/MAPK у синтезі ФНП- α та зниження оксидативного стресу [13]. Тому залишається актуальним пошук превентивних способів розвитку ускладнень (стенозу, тромбування) постійного судинного доступу для збереження його тривалої функціональної здатності.

Мета нашого дослідження – вивчити ефективність застосування дезагрегантної й імуносупресивної терапії для запобігання розвитку неоінтимальної гіперплазії ділянки артеріовенозних анастомозів, досліджуючи особливості їх структурної організації, показники оксидативних процесів і метаболізму оксиду азоту.

МЕТОДИКА

Дослідження проводили на кролях-самцях породи Шиншила масою 2,5–3,0 кг, які перебували на стандартному харчовому раціоні і питному режимі віварію. При проведенні дослідження керувалися Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006) з урахуванням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються в експериментальних та інших наукових цілях», що підтверджено рішенням комісії з питань етики Івано-Франківського націо-

нального медичного університету (протокол № 130/22 від 22.11.2022). Тваринам формували артеріовенозний анастомоз «кінець у бік» між зовнішньою яремною веною та загальною сонною артерією [14]. Успішність формування АВФ оцінювали візуально за пульсацією артеріального кровотоку в судинах. Інтраопераційно проводили системну гепаринізацію (1000 МО внутрішньовенно). Контрлатеральні судини використовували як інтактний контроль. Кролі були поділені на чотири дослідні групи по 10 тварин у кожній. Тварини 1-ї групи у післяопераційному періоді отримували інгібітор P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів клопідогрель (плавікс, «SANOFI», Франція, 20 мг щоденно, *per os*), 2-ї – інгібітор агрегації тромбоцитів цилостазол (плетол, «Adamed Pharma s.a.», Польща, 20 мг/кг щоденно, *per os*), кролям 3-ї і 4-ї груп під час оперативного втручання топічно у ділянці анастомозу застосовували плівку, насичену такролімусом (програф, «Astellas Pharma», Японія, 1 мг), а у післяопераційному періоді – клопідогрель і цилостазол відповідно. Кролі контрольної групи не отримували дезагрегантної й імуносупресивної терапії після оперативного втручання (рис. 1). Формування АВФ проводили під внутрішньом'язовим знеболенням з використанням тіопенталу натрію («Arterium», Україна, 20 мг/кг), ксилазину (седазін, «Biovet Pulawy Sp. z o.o.», Польща, 10 мг/кг), а у місці розрізу додатково здійснювали

інфільтраційну анестезію 2%-м розчином лідокаїну («Дарниця», Україна). Для запобігання розвитку післяопераційних інфекційних ускладнень проводили парентеральну періопераційну антибіотикопрофілактику (цефазолін, «Arterium», Україна, 50 мг/кг).

Тварин виводили з експерименту передозуванням тіопенталу натрію на 10-ту та 30-ту доби після оперативного втручання. Провівши евтаназію, відпрепаровували ділянку АВФ і перфузували судини фізіологічним розчином. Вилучені зразки фіксували у 10%-му розчині формаліну з наступною парафінізацією. Згодом парафінові блоки розрізали на поперечні зрізи та фарбували гематоксиліном і еозином [15]. Структурну організацію судин у ділянці АВФ вивчали методом світлової мікроскопії. Фотодокументування мікропрепаратів здійснювали за допомогою мікроскопа MICROS MC300 (XT) (Австрія), цифрової камери TouPCam 5,1M UHCCD C-Mount Sony, адаптера Adapter AMA075 у програмі TouPTek TouPView (V3.7.1398). У сироватці крові визначали показники білкової (продукти окисної модифікації білків, ОМБ при λ 356, 370, 430, 530 нм) і ліпідної (дієнові кон'югати – ДК та продукти, що реагують на тіобарбітурову кислоту, – ТБК-АП) пероксидації, активність антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутази – СОД і глутатіонпероксидази – ГП), вміст метаболіту оксиду азоту (NO) нітрит-іона (NO₂⁻).

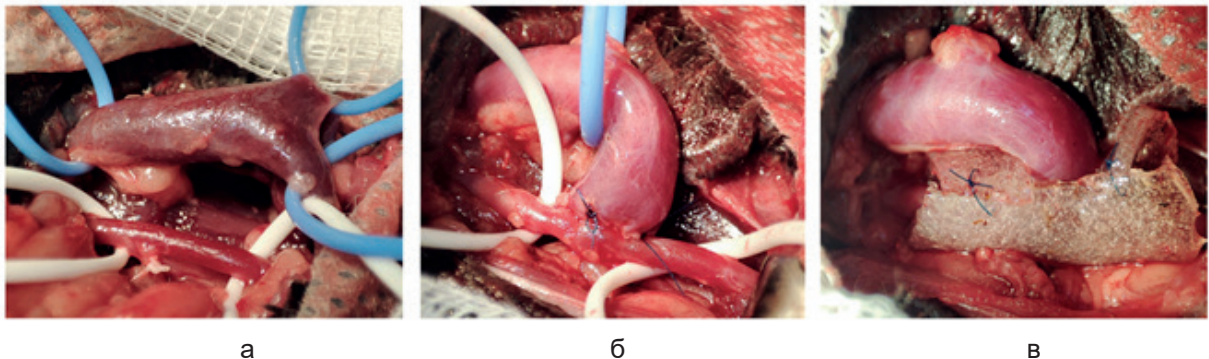


Рис. 1. Формування артеріовенозного анастомозу у кролів: а – до оперативного втручання, б – сформований анастомоз, в – локальне застосування плівки, насиченої такролімусом, у ділянці анастомозу; $\times 2$

Статистичну обробку даних проводили з використанням комп'ютерної програми Excel пакету Microsoft Office 365 ProPlus. Для кожної з вибірок встановлювали чи є нормальним розподіл досліджуваного показника, застосовуючи критерій Шапіро-Уїлка. Всі 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 критерій t Стюдента. Статистично вірогідною вважали різницю при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Формування АВФ у кролів супроводжується морфологічною перебудовою судинної стінки, що зумовлено гемодинамічними та метаболічними впливами. У тварин усіх дослідних груп відбувається неоінтимальна трансформація ділянки анастомозу, структурні особливості якої залежать від тривалості функціонування і медикаментозної терапії.

У стінці судин тварин 1-ї групи, які отримували клопідогрель, спостерігали ділянки неоінтимальної трансформації, у яких візуалізуються поодинокі ядра ендотеліоцитів на базальній мембрані, а суб-ендотеліально знаходяться локуси різнонаправлених гладких міоцитів в оточенні тонкофібрилярних структур. Гладкі міоцити середньої оболонки мають просвітлену саркоплазму та ядра і оточені набряклим аморфним компонентом. У динаміці спостереження ділянка неоінтимальної трансформації є гетерогенною, у якій виявляються різноформні депозити аморфної речовини та скупчення гладких міоцитів. Ендотеліоцити не ідентифікуються. Середня оболонка структурована (рис. 2 а, б).

У судинній стінці тварин 2-ї групи ділянка неоінтимальної трансформації представлена щільно розміщеними фібробластиками. Ендотелій не візуалізується, однак, ця ділянка

формує люменальні випини. Ядра гладких міоцитів медії різнонаправлені. У динаміці спостереження в локусах неоінтимальної трансформації ідентифікуються округлі гладкі міоцити. Ендотелій десквамований. Ядра гладких міоцитів медії веретеноподібні, витягнуті за віссю периметра, їх саркоплазма просвітлена. У адвентиції прослідковуються судини судин (див. рис. 2 в, г).

Системне застосування дезагрегантів (особливо цилостазолу) у поєднанні з місцевою імуносупресивною терапією супроводжується формуванням невеликої ділянки неоінтимальної трансформації при збереженні структурованості оболонок судинної стінки, добре розвиненими судинами та нервами судин в адвентиції, що забезпечує її трофіку і функціонування. Так, стінка судин у тварин 4-ї групи має ділянки неоінтимальної трансформації, у яких є поодинокі гладкі міоцити в оточенні сполучнотканинних елементів. На люменальних випинах ідентифікуються ядра ендотеліоцитів. У полях зору разом із такими особливостями будови інтими помітно збережена її структурованість. Між пучками гладких міоцитів медії знаходиться оптично світлий аморфний компонент. У адвентиції чітко ідентифікуються судини та нерви судин (рис. 3).

Структурні зміни судин АВФ розвивалися на тлі окиснювального стресу, що відображають зміни про-/антиоксидантної рівноваги сироватки крові. Проте інтенсивність оксидативних реакцій за умов дезагрегантної й імуносупресивної терапії була нижчою, ніж у тварин без медикаментозної підтримки у післяопераційному періоді. Зокрема, на 10-ту добу спостереження у сироватці крові дослідних кролів був вірогідно меншим вміст продуктів ОМБ на 31,4 – 72,4 %, ДК – на 51,3 – 70,7 %, ТБК-АП – на 35,1 – 51,3 % щодо контролю (формування АВФ без фармакологічного супроводу). Такі зміни спостерігали на тлі вірогідно вищої активності СОД у півтора – два рази у тварин усіх дослідних груп, ГП – на 75,1 % і у два рази

тільки у кролів 3-ї і 4-ї груп відповідно щодо значень у тварин контрольної групи (рис. 4). Співвідношення СОД/ДК перевищило значення контролю у кролів 1-ї групи на 88,2 %, 2-ї – у 2,9 раза, 3-ї – у 2,1 раза, 4-ї – у 3,7 раза ($P < 0,05$). Односпрямована тенденція зберігалась на 30-ту добу після формування АВФ. Такі результати характеризують ефективність коригуючої терапії, запобігання інтенсивності окисдаивних процесів і збереження протирадикального захисту.

Вміст NO_2^- у сироватці крові дослідних кролів був вірогідно менший, ніж у тварин контрольної групи на 21,9 – 32,7 % (див. рис.

4). При цьому показник суттєво не залежав від особливостей медикаментозної корекції у післяопераційному періоді, проте відповідав зменшеній кількості гладком'язових клітин у стінці судин, що може характеризувати реакцію синтезу NO та механізмів регуляції судинного тонусу у тварин дослідних груп. Крім того, зростання вмісту NO_2^- у сироватці крові тварин контрольної групи може бути результатом розвитку резистентності судин до NO. Такі зміни можуть бути зумовлені надмірним об'ємом артеріального потоку крові після формування АВФ (особливо на 10-й день спостереження), структурною

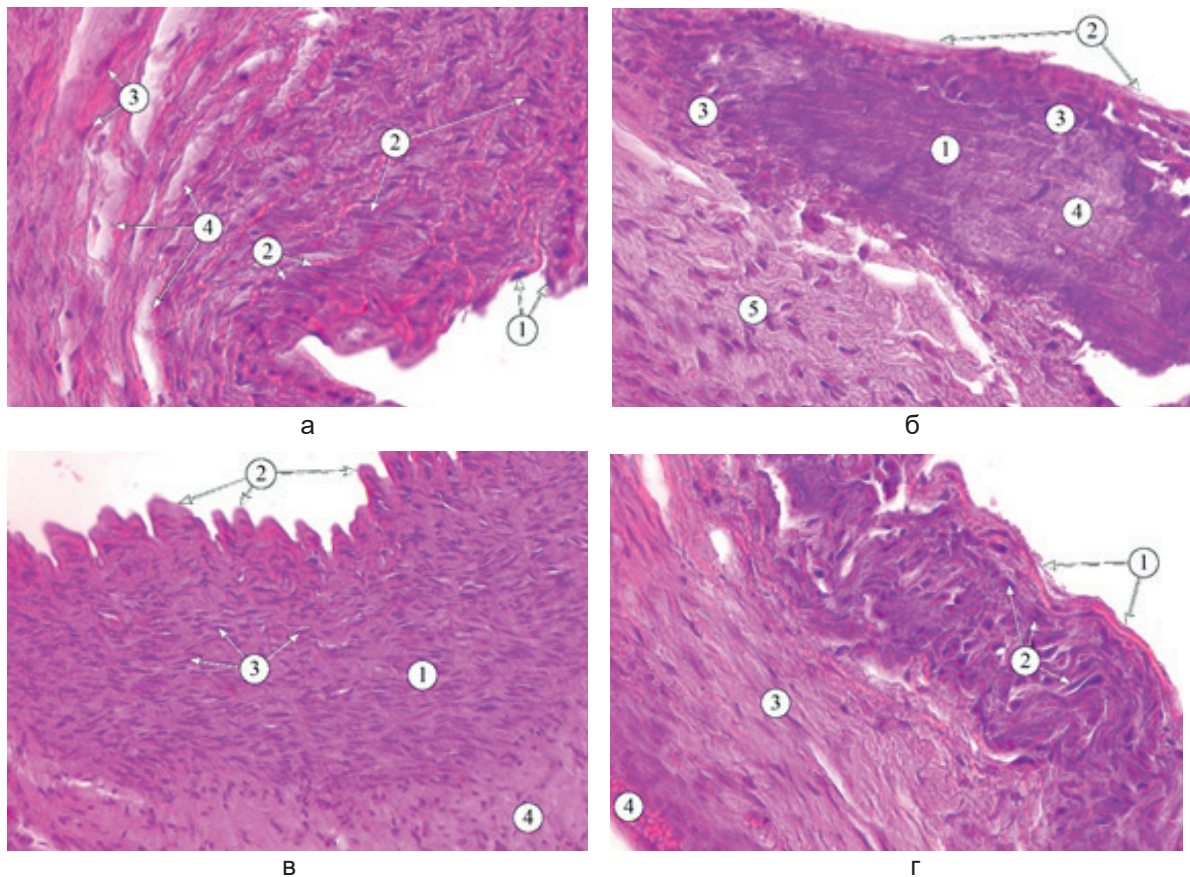


Рис. 2. Структурні особливості судинної стінки у тварин, які отримували клопідогрель (1-ша група) і цилостазол (2-га група), на 10-ту добу експерименту – а, в, на 30-ту добу експерименту – б, г. Забарвлення: гематоксилін і еозин. а, б, г $\times 400$, в $\times 200$. На а: 1 – ядра ендотеліоцитів, 2 – ядра гладких міоцитів у ділянці неоінтимальної трансформації, 3 – ядра гладких міоцитів середньої оболонки, 4 – набряк середньої оболонки; на б: 1 – ділянка гетерогенної неоінтимальної трансформації, 2 – оголений ендотелій, 3 – ядра гладких міоцитів, 4 – депозити аморфної речовини, 5 – середня оболонка; на в: 1 – неоінтимальна трансформація ділянки анастомозу, 2 – луменальні випини стінки, 3 – ядра фіброblastів, 4 – середня оболонка; на г: 1 – десквамований ендотелій, 2 – ядра гладких міоцитів у внутрішній оболонці судинної стінки, 3 – середня оболонка, 4 – адвентичіальна оболонка

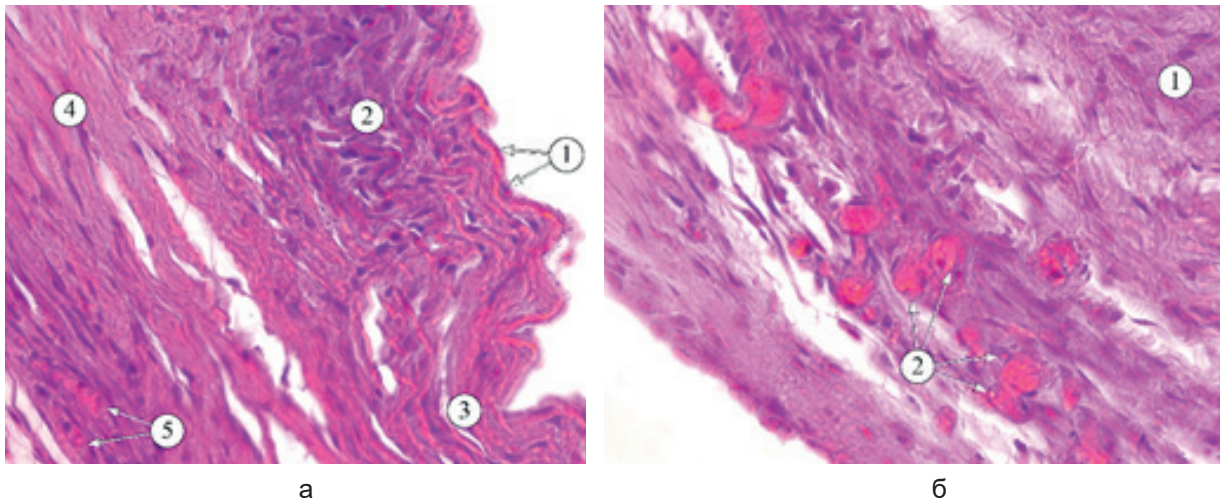


Рис. 3. Структурні особливості судинної стінки у тварин, які отримували цилостазал і такролімус місцево (4-та група), на 30-ту добу експерименту. Забарвлення гематоксилін і еозин, $\times 400$. На а: 1 – ядра ендотеліоцитів, 2 – локус неоінтимальної трансформації із ядрами гладких міоцитів, 3 – структурована внутрішня оболонка, 4 – середня оболонка, 5 – адвентиційна оболонка із vasa vasorum; на б: 1 – середня оболонка, 2 – адвентиційна оболонка із vasa vasorum та nervi vasorum

перебудовою судинної стінки та пов'язані із розвитком оксидативного стресу, інактивцією NO вільними радикалами. Виявлені порушення загалом послаблюють вплив NO на гладкі м'язи судин [16].

Отримані результати дослідження відображають три стадії адаптації до АВФ: надгостру, гостру та хронічну. Одразу після оперативного втручання (надгостра фаза) розпочинається процес агрегації тромбоцитів внаслідок їхнього контакту із субендотеліальним шаром судинної стінки та фактором Вілленбранда. Одночасно відбувається синтез NO ендотеліальною синтазою (eNOS), що призводить до релаксації гладком'язових волокон середньої м'язової оболонки судин і вазодилатації. Такі механізми регуляції гомеостазу відіграють важливу роль у подальшому ремоделюванні судинної стінки та її адаптації до зміни гемодинамічних показників. Важливо акцентувати, що прозапальні реакції, судинозвужувальні ефекти та проліферативні процеси ендотелію судинної стінки після оперативного втручання може стимулювати експресія ендотеліну-1 [14, 17].

У гострій фазі (розпочинається через

декілька годин після хірургічного втручання і триває впродовж декількох днів) визначальним є розвиток запального процесу стінок судин артерій і вен. Вагому роль на цьому етапі відіграє зростання синтезу Р- й Е-селектинів, що сприяють адгезії лейкоцитів у ділянці хірургічного втручання, є важливими у запальному процесі й імунній відповіді [17]. На ремоделювання судинної стінки також впливає деградація білків внутрішньої еластичної мембрани під впливом MMP-2, MMP-9, концентрація яких зростає після проведеного оперативного втручання [18].

Одним із визначальних процесів, що лежить в основі розвитку неоінтимальної гіперплазії, є міграція та патологічна проліферація в інтимальному шарі недиференційованих гладком'язових клітин, що призводить до потовщення судинної стінки в хронічній стадії за участю судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), тромбоцитарного фактора росту (PDGF), інсуліноподібного фактора росту (IGF-1), регуляторів клітинного циклу p27 і p57. У результаті такого процесу поступово розвивається стеноз ділянки артеріовенозного анастомозу. У цей період збільшується

синтез молекули адгезії β -катеніну й протоонкогену с-Мус, зменшується експресія N-кадгерину, що корелює з надмірною проліферацією гладком'язових компонентів [3, 6, 17]. У свою чергу такі недиференційовані клітини в інтимальному шарі судинної стінки стають резистентними до місцевих вазодилаторів (зокрема, NO), що так само негативно впливає на ремоделювання судин та сприяє розвитку недостатності постійного судинного доступу [19]. Одночасно з цим відбувається низка змін в адвентиціальній оболонці венозної стінки. Попередники фіброblastів в адвентиції під впливом гемодинамічних порушень внаслідок артеріалізації просвіту вени диференціюються в міофіброblastи, які посилено

синтезують скорочувальні мікрофіламенти, колагенові волокна і ММР, що призводить до збільшення міцності та резистентності венозної стінки до зростаючого рівня тиску крові. Проте потребує дослідження вплив гіпоксії та чинників, що індуковані нею, на розвиток неоінтимальної гіперплазії ділянки артеріовенозних анастомозів [20, 21].

Таким чином, пріоритетним залишається оптимізація стратегії для найефективнішого дозрівання АВФ, попередження розвитку неоінтимальної гіперплазії. Важливу роль при цьому відіграє ретельний збір анамнезу, ультразвукова діагностика стану судинної стінки перед оперативним втручанням, удосконалення хірургічної техніки накладання

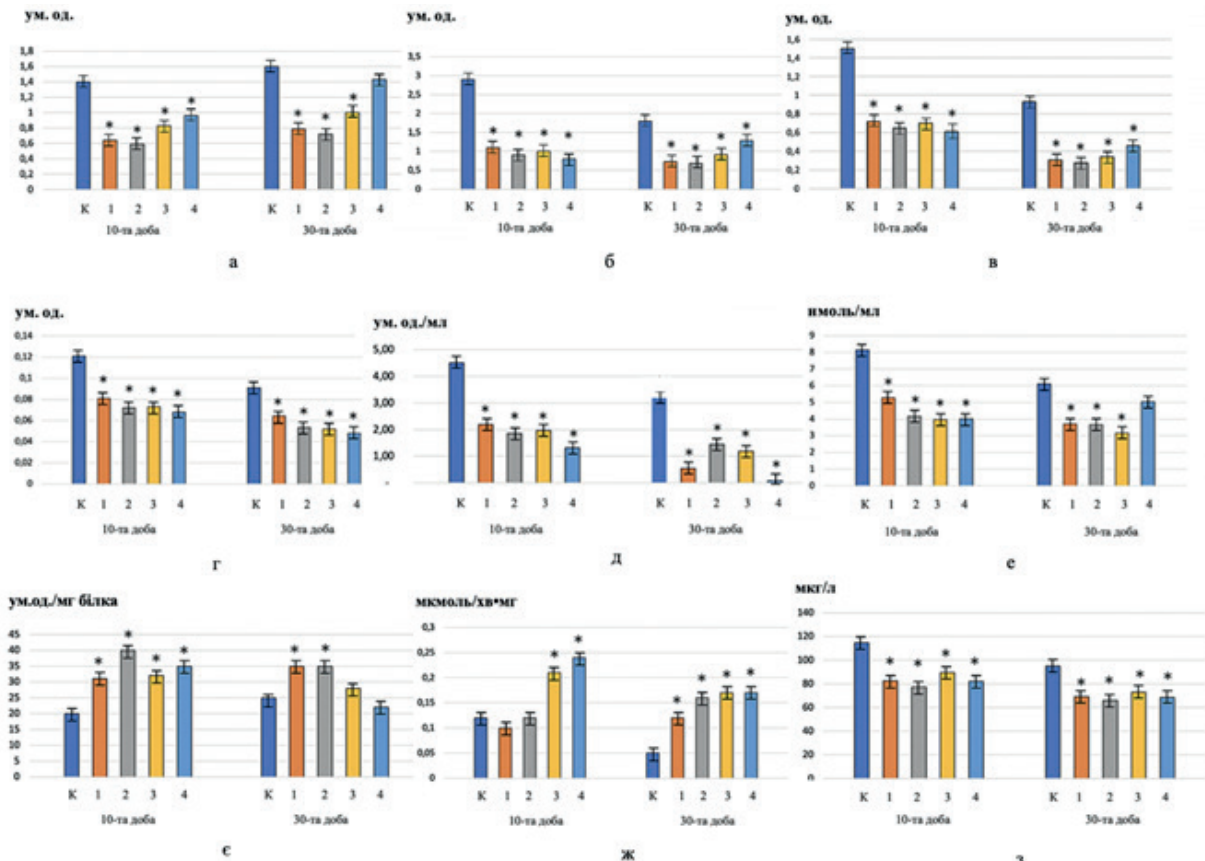


Рис. 4. Зміни вмісту продуктів окисної модифікації білків (ОМБ) при λ 356 нм (а), 370 нм (б), 430 нм (в), 530 нм (г), діснових кон'югатів (ДК) (д), продуктів, що реагують на тіобарбітурову кислоту (ТБК-АП) (е), активності супероксиддисмутази (СОД) (е) і глутатіонпероксидази (ГП) (ж), нітрит-іона (NO_2^-) (з) у сироватці крові кролів, яким формували артеріовенозний анастомоз: К – без медикаментозної корекції у післяопераційний період (контрольна група), 1 – отримували клопідогрель (1-ша група), 2 – отримували клопідогрель і гепарин (2-га група), 3 – отримували клопідогрель і гепарин і аспірин (3-тя група), 4 – отримували клопідогрель і гепарин і аспірин і дексаметазон (4-та група). * $P < 0,05$ щодо значень у тварин контрольної групи

артеріовенозного анастомозу, вибір його оптимального типу, що є першим кроком для забезпечення швидкого та функціонально достатнього судинного доступу. Подальший менеджмент включає адекватний контроль супутніх захворювань (цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, облітеруючого атеросклерозу, кальцинуючої хвороби). Ми схилиємось до думки персоніфікованої терапії для пацієнтів, що включатиме застосування у післяопераційному періоді дезагрегантів й імунomodulatorів (місцево) з урахуванням про-/антиоксидантної рівноваги та стану системи метаболізму оксиду азоту.

ВИСНОВКИ

Формування в експерименті артеріовенозного анастомозу супроводжується структурною перебудовою судинної стінки, розвитком неоінтимальної гіперплазії, оксидативного стресу і ендотеліальної дисфункції. На перебіг процесів впливає тривале застосування дезагрегантів у післяопераційному періоді. При використанні клопідогрелю уже в ранні терміни субендотеліально виявляються гладкі міоцити із подальшим формуванням гетерогенної структури неоінтимальної трансформації, у той час як при застосуванні цилостазолу організація такої ділянки супроводжується наявністю локусів фіброblastів із подальшим виявленням тут гладких міоцитів. Ефективним для попередження розвитку неоінтимальної гіперплазії є застосування дезагрегантів (особливо цилостазолу) у поєднанні з імуносупресивною терапією (такролімус місцево). За таких умов знижується інтенсивність оксидативних реакцій, ризик порушень у системі метаболізму оксиду азоту, пригнічується розвиток неоінтимальної гіперплазії, що зменшує ймовірність стенозу, тромбування АВФ та підвищує якість і тривалість експлуатації постійного судинного доступу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**V.A. Semchenko, O.Ya. Popadyuk,
O.H. Popadynets**

EFFICACY OF ANTIAGGREGANT AND IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY FOR PREVENTION THE DEVELOPMENT OF NEOINTIMAL HYPERPLASIA OF ARTERIOVENOUS ANASTOMOSES IN RABBITS

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
e-mail: Semchenko_VI@ifnmu.edu.ua*

The effectiveness of usage of antiaggregant and immunosuppressive therapy for prevention the development of neointimal hyperplasia of arteriovenous anastomoses site was studied. The study was carried on rabbits that were intraoperatively intravenously injected with 1000 IU of heparin and formed an arteriovenous anastomosis end-to-side between the external jugular vein and the common carotid artery. In the postoperative period, animals of the 1st research group received the platelets P2Y₁₂ receptors inhibitor clopidogrel (20 mg daily, *per os*); the 2nd – the platelets aggregation inhibitor cilostazol (20 mg/kg daily, *per os*); in rabbits of 3rd and 4th groups a tacrolimus-saturated film was used topically in the anastomosis site during surgery, and clopidogrel and cilostazol, respectively, in the postoperative period. Animals of the control group didn't receive antiaggregant and immunosuppressive therapy after surgery. It was found that the formation of arteriovenous fistula was accompanied by morphological restructuring of the vascular wall, endothelial dysfunction. In rabbits of all research groups, the neointimal transformation of the anastomosis site occurred, the structural features of which depended on the duration of functioning and medication support. The intensity of oxidative reactions in these animals was lower in relation to the control (the content of protein and lipid peroxidation products in the blood serum was lower by 31.4 – 72.4% against the background of higher activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase by one and a half – two times). The usage of antiaggregants (especially cilostazol) in combination with local immunosuppressive therapy minimised the disruption of pro-/antioxidant balance, physiological synthesis of nitric oxide, caused the formation of a small area of neointimal transformation while maintaining the structure of the vascular wall membranes and well-developed vessels and nerves of vessels in the adventitia, ensuring its trophism and functioning.

Key words: neointimal hyperplasia; arteriovenous anastomosis (fistula); occlusive vascular damage; oxidative stress; endothelial dysfunction.

REFERENCES

1. Csaba PK. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl.* 2022;12:7-11. DOI:10.1016/j.kisu.2021.11.003
2. Qarni B, Osman M, Levin A, Feehally J, Harris D, Jindal K, et al. Kidney care in low- and middle-income countries. *Clin Nephrol.* 2020;93:21-30. DOI:10.5414/CNP92S104
3. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipitò N, Barillà D, Spinelli F, et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:281-94. DOI:10.2147/IJNRD.S46643
4. Barcena AJR, Perez JVD, Liu O, et al. Localized perivascular therapeutic approaches to inhibit venous neointimal hyperplasia in arteriovenous fistula access for hemodialysis use. *Biomolecules.* 2022;12:1367. DOI:10.3390/biom12101367
5. Nordyke RJ, Reichert H, Bylsma LC, Jackson JJ, Gage SM, Fryzek J, et al. Costs attributable to arteriovenous fistula and arteriovenous graft placements in hemodialysis patients with medicare coverage. *Am J Nephrol.* 2019;50:320-8. DOI: 10.1159/000502507
6. Melnik T, Jordan O, Corpataux JM, Delie F, Saucy F. Pharmacological prevention of intimal hyperplasia: A state-of-the-art review. *Pharmac Ther.* 2022;235: 108-57. DOI:10.1016/j.pharmthera.2022.108157
7. Zhang W, Yan C, Xiao Y, Sun Y, Lin Y, Li Q, Cai W. Sulfasalazine induces autophagy inhibiting neointimal hyperplasia following carotid artery injuries in mice. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:119978. DOI:10.3389/fbioe.2023.1199785
8. Piryani AK, Kilari S, Takahashi E, DeMartino, Mandrekar J, Dietz A, Misra S. Rationale and trial design of mesenchymal stem cell trial in preventing venous stenosis of hemodialysis vascular access arteriovenous fistula (MEST AVF Trial). *Kidney360.* 2021;2(12):1945-52. DOI:10.34067/KID.0005182021
9. Varga M, Matia I, Lodererova A, Adamec M. Tacrolimus inhibits intimal hyperplasia in arterialised veins in rats. *Bratisl Lek Listy.* 2012;113(1):5-9. DOI: 10.4149/bll_2012_001
10. Spaulding C. Drug-eluting balloons are coming, but are we ready? *Cardiovasc. Revase Med.* 2022;35:83-4. DOI: 10.1016/j.carrev.2021.11.020
11. Christopher P. Twine, Stavros K. Kakkos, Victor Aboyans, Iris Baumgartner, Christian-Alexander Behrendt, Sergi Bellmunt-Montoya. Choice e European Society for Vascular Surgery (ESVS). Clinical Practice Guidelines on Antithrombotic Therapy for Vascular Diseases. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2023;65: 627-89. DOI: 10.1016/j.ejvs.2023.03.042
12. Charmaine E. Lok, Thomas S. Huber, Timmy Lee, Surendra Shenoy, Alexander S. Yevzlin, Kenneth Abreo et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 Update. *AJKD.* 2020;75(4):164. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001
13. Xue Y, Li X, Wang Z and Lv Q: Cilostazol regulates the expressions of endothelin1 and endothelial nitric oxide synthase via activation of the p38 MAPK signaling pathway in HUVECs. *Biomed Rep.* 2022;17:77. DOI: 10.3892/br.2022.1560
14. Croatt AJ, Grande JP, Hernandez MC, Ackerman AW, Katusic ZS, Nath KA. Characterization of a model of an arteriovenous fistula in the rat: The effect of L-NAME. *Am J Pathol.* 2010;176:2530-41. DOI:10.2353/ajpath.2010.090649
15. Bagriy MM, Dibrova VA. Methods of morphological research. Vinnitsa: New book; 2016. [Ukrainian].
16. Moibenko AA, Sagach VF, Tkachenko MN, Korkushko OV, Bezrukov VV, Kulchitsky OK. Study into basic mechanisms of the effects of nitric oxide on cardiovascular system as a basis for pathogenetic treatment of related diseases. *Fiziol Zh.* 2004;50(1):11-30. [Ukrainian].
17. Sadaghianloo N, Contenti J, Dardik A, Mazure NM. Role of hypoxia and metabolism in the development of neointimal hyperplasia in arteriovenous fistulas. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):53-87. DOI:10.3390/ijms20215387
18. Lee ES, Shen, Q, Pitts, RL, Guo M, Wu MH, Sun SC, et al. Serum Metalloproteinases MMP-2, MMP-9, and metalloproteinase tissue inhibitors in patients are associated with arteriovenous fistula maturation. *J Vasc Surg.* 2011;54: 454-60. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.02.056
19. Geenen IL, Kolk FF, Molin DG, Wagenaar A, Compeer MG, Tordoir JH, et al. Nitric oxide resistance reduces arteriovenous fistula maturation in chronic kidney disease in rats. *PLoS ONE.* 2016;11:146-212. DOI:10.1371/journal.pone.0146212
20. Duque JC, Vazquez-Padron RI. Myofibroblasts: The ideal target to prevent arteriovenous fistula failure? *Kidney Int.* 2014;85:234-6. DOI: 10.1038/ki.2013.384
21. Misra S, Fu AA, Rajan DK, Juncos LA, McKusick MA, Bjarnason H et al. Expression of hypoxia inducible factor-1 α , macrophage migration inhibition factor, matrix metalloproteinase-2 and -9, and their inhibitors in hemodialysis grafts and arteriovenous fistulas. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19: 252-9. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.10.031

Матеріал надійшов
до редакції 12.11.2024