

<https://doi.org/10.35336/VA-1167><https://elibrary.ru/KCSXIF>

МЕТОДИКА ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НА ЖИВОТНЫХ

Д.И.Башта¹, Л.И.Виленский², Ю.С.Кривошеев², К.В.Модников², М.А.Модникова², А.Б.Романов³¹ГБУ «Городская клиническая больница», Россия, Пятигорск, просп. Калинина, д. 33; ²ГБУЗ «Краевой клинический кардиологический диспансер» Ставропольского края, Россия, Ставрополь, ул. Пригородная, д.224-а;³ФГБУ «НМИЦ имени академика Е.Н. Мешалкина» МЗ РФ, Россия, Новосибирск, ул. Речкуновская, д.15.**Цель.** Оценить эффективность и безопасность лапароскопической механической ренальной денервации.**Материал и методы исследования.** Тридцать овец весом $92,3 \pm 2,1$ кг разделены на 2 группы: контрольную (группа I, n=15) и механической ренальной денервации (группа II, n=15). Период послеоперационного наблюдения составлял 6 месяцев. В ходе исследования оценивались следующие показатели: артериальное давление (АД) в ответ на высокочастотную электрическую стимуляцию (ВЭС) из просвета сосуда, креатинин и мочевины, ятрогенные повреждения почечных артерий по результату ангиографии, степень разрушения нервных волокон по данным гистологического исследования.**Результаты.** За весь период наблюдения - все животные живы. Значения мочевины и креатинина в течение исследования не выходили за границы нормы. Стенотических ятрогенных повреждений ангиография почечных артерий не выявила. Через 6 месяцев во 2-й группе отмечается гипертензивный ответ АД на ВЭС, так же, как и в контрольной (повышение систолического АД $\Delta 70,27 \pm 5,31$ мм рт.ст. ($p > 0,005$), диастолического АД $\Delta 49,87 \pm 6,04$ мм рт.ст. ($p > 0,005$). Через 6 месяцев животные выводились из исследования для гистологического анализа. Гистологическое исследование показало: во второй группе имелись отеки и вакуолизация нервного волокна без признаков демиелинизации, полного разрушения нервного волокна не наблюдалось.**Выводы.** Лапароскопическая механическая ренальная денервация является безопасной методикой. Гипертензивный результат лапароскопической механической ренальной денервации был краткосрочным.**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия; ренальная денервация; исследование на животных; высокочастотная стимуляция; гистологическое исследование; экспериментальное исследование; почечные артерии**Конфликт интересов:** отсутствует.**Финансирование:** отсутствует.**Рукопись получена:** 13.02.2023 **Исправленная версия получена:** 16.09.2023 **Принята к публикации:** 18.09.2023**Ответственный за переписку:** Денис Игоревич Башта, E-mail: surgeondenis@mail.ru

Д.И.Башта - ORCID ID 0000-0002-0455-2422, Л.И.Виленский - ORCID ID 0000-0002-8443-015X, Ю.С.Кривошеев - ORCID ID 0000-0001-7869-6958, К.В.Модников - ORCID ID 0000-0002-6498-7399, М.А.Модникова - ORCID ID 0000-0003-1439-8585, А.Б.Романов - ORCID ID 0000-0002-6958-6690

Для цитирования: Башта ДИ, Виленский ЛИ, Кривошеев ЮС, Модников КВ, Модникова МА, Романов АБ. Методика лапароскопической ренальной денервации: пилотное исследование на животных. *Вестник аритмологии*. 2023;30(4): 61-68. <https://doi.org/10.35336/VA-1167>.

LAPAROSCOPIC APPROACH FOR RENAL DENERVATION: AN EXPERIMENTAL STUDY ON ANIMALS

D.I.Bashta¹, L.I.Vilenskiy², Yu.S.Krivosheev², K.V.Modnikov², M.A.Modnikova², A.B.Romanov³¹SBIH «City Clinical Hospital» Pyatigorsk, 33 Kalinin str.; ²SBIH «Regional clinical cardiologic hospital» of Stavropol region, Russia, Stavropol, 224-a Prigorodnaya str.; ³FSBI «Meshalkin National Medical Research Centre» of the Ministry of Health of Russia, Russia, Novosibirsk, 15 Rechkunovskaya str.**Aim.** To study the efficacy and safety of laparoscopic mechanical renal denervation.**Methods.** Thirty sheep with mean weight 92.3 ± 2.1 kg were divided in 2 groups: control group (group I, n=15) and mechanical laparoscopic renal denervation group (group II, n=15). The follow-up period was 6 months. The following parameters were assessed: blood pressure in response to high-frequency electrical intraluminal stimulation, creatinine, blood urea nitrogen test (BUN), damage to the renal arteries according to the result of angiography, the degree of destruction of nerve fibers according to histological examination.**Results.** All animals were alive during the entire observation period. The creatinine and BUN were within the normal ranges during the observation period. Angiography of the renal arteries did not reveal iatrogenic stenotic lesions. After 6 months in group 2 there was hypertensive response of blood pressure to high-frequency electrical stimulation (increased systolic blood pressure $\Delta 70.27 \pm 5.31$ ($p > 0.005$), diastolic blood pressure $\Delta 49.87 \pm 6.05$ ($p > 0.005$)). After 6 months,

the animals were euthonised, further histological examination was completed. Histological examination: in the group II, there was swelling and vacuolization of the nerve fiber without signs of demyelination.

Conclusions. Laparoscopic mechanical renal denervation is a safe technique. However, the hypotensive effect is short-term.

Key words: resistant hypertension; renal sympathetic denervation; animals; high-frequency stimulation; histological examination; experimental study; renal arteries

Conflict of interest: none.

Funding: none.

Received: 13.02.2023 **Revision received:** 16.09.2023 **Accepted:** 18.09.2023

Corresponding author: Denis I. Bashta, E-mail: surgeondenis@mail.ru

D.I.Bashta - ORCID ID 0000-0002-0455-2422, L.I.Vilenskiy - ORCID ID 0000-0002-8443-015X, Yu.S.Krivosheev - ORCID ID 0000-0001-7869-6958, K.V.Modnikov - ORCID ID 0000-0002-6498-7399, M.A.Modnikova - ORCID ID 0000-0003-1439-8585, A.B.Romanov - ORCID ID 0000-0002-6958-6690

For citation: Bashta DI, Vilenskiy LI, Krivosheev YuS, Modnikov KV, Modnikova MA, Romanov AB. Laparoscopic approach for renal denervation: an experimental study on animals. *Journal of Arrhythmology*. 2023;30(4): 61-68. <https://doi.org/10.35336/VA-1167>.

Основной метод лечения артериальной гипертензии (АГ) - медикаментозная терапия [1]. Многочисленные исследования показали, что частота резистентной АГ составляет 10% случаев среди всей популяции пациентов с АГ [2, 3]. Однако в отдельных группах пациентов, например, с хронической болезнью почек (ХБП), распространенность резистентной АГ может достигать до 30% [4]. В связи с этим разработка альтернативных медикаментозной терапии технологий лечения АГ представляет большой интерес.

В 1931 году впервые была предложена методика оперативного лечения резистентной АГ - тораколюмбальная симпатэктомия [5]. Данное оперативное лечение в большинстве случаев способствовало не только устойчивому снижению артериального давления (АД), но и увеличению продолжительности жизни. У этого метода лечения наблюдались серьезные побочные эффекты - ортостатическая гипотензия, ангидроз (отсутствие потоотделения) и нарушение работы кишечника [6]. В середине 20-го века применение процедуры было остановлено в связи с ее инвазивностью и неблагоприятным профилем безопасности.

С 2011 года активно изучается методика внутрисосудистой ренальной денервации (РД). На сегодняшний день эта методика оперативного лечения включена в европейские рекомендации по лечению АГ 2023 года [7]. Эффективность РД изучалась во многих исследованиях, в том числе и в Symplicity HTN-3, где было доказано отсутствие длительного гипотензивного эффекта [8]. В 2022 году опубликован окончательный анализ данного исследования, который показывает положительный результат через 18-36 месяцев в группе, где выполнялась РД [9]. Однако время в терапевтическом диапазоне АД составляло всего 18-30% [10]. Мета-анализ 15 исследований, включающий в себя 1416 пациентов, показал, что РД может снизить показатели АД от 5 до 10 мм рт.ст., одна-

ко без влияния на офисное АД [11]. Таким образом, авторы сделали вывод, что необходимы дальнейшие исследования РД с более длительными периодами наблюдения, а также большим размером выборки и более стандартизированными процедурными методами. Еще один мета-анализ, опубликованный в 2022 году, включавший 9 исследований и 1555 пациентов, показал, что через 2-6 месяцев после лечения почечная денервация снижала 24-часовое амбулаторное систолическое АД на 3,31 мм рт.ст. по сравнению с группой плацебо [12]. РД также снижала дневное систолическое АД на 3,5 мм рт.ст. и ночное на 3,2 мм рт.ст. по сравнению с группой контроля.

По результатам исследований на животных показано, что внутрисосудистая абляция с целью денервации почечных артерий имеет значительные ограничения с точки зрения возможности повреждения нервных волокон периаартериальной клетчатки [13-15]. Таким образом, отсутствие продолжительного гипотензивного результата РД, возможно, объясняется тем, что внутрисосудистая радиочастотная абляция не вызывает значимого повреждения симпатических нервных волокон, расположенных в параартериальной жировой клетчатке.

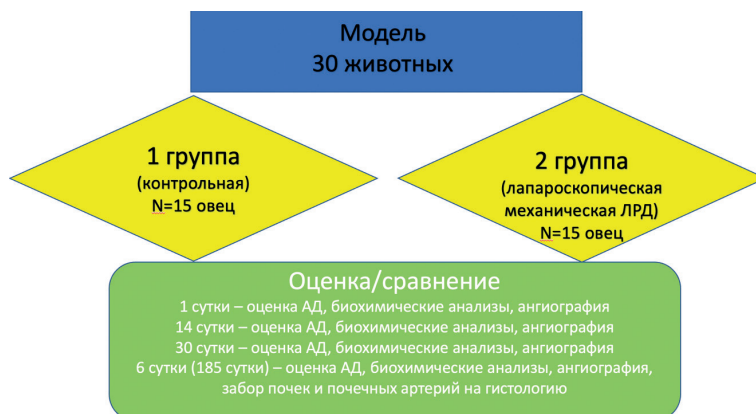


Рис. 1. Дизайн исследования, где ЛРД - лапароскопическая ренальная денервация, АД - артериальное давление.

В 2017 году было опубликовано исследование по ультразвуковой ренальной денервации [16]. В данной работе показаны оптимистичные результаты. Эффект снижения АД оценивался через 3 месяца после процедуры и составил от 9,7 до 10,6 мм рт.ст., а при 36-месячном наблюдении за пациентами после ультразвуковой РД снижение АД составляло до 18 мм рт.ст. [17].

С 2020 года стали изучаться безопасность и эффективность лапароскопической ренальной денервации (ЛРД), в процессе которой воздействия на нервные волокна наносились со стороны брюшной полости. В исследовании на собаках через 8 недель наблюдения была отмечена безопасность ЛРД, а также снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД на 14 мм рт.ст. [18]. Исследование окружной почечной симпатической денервации показало оптимистичный результат. Снижение АД после выполненной процедуры составило 22,8 мм рт.ст., однако эффект оценивался только в остром периоде, без дальнейшего наблюдения [19]. В 2022 году впервые использовали круговой радиочастотный электрод для ЛРД. Данное исследование показало безопасность методики в виде отсутствия ятрогенных стенозов почечной артерии. Эффективность в снижении АД не оценивалась [20]. Таким образом, имеющиеся исследования ЛРД показали безопасность методики, без оценки эффекта на АД в отсроченном периоде.

На сегодняшний день в мировом научном сообществе не изучалась денервация нервных волокон в параартериальной жировой клетчатке. Теоретически, в силу поверхностного расположения нервных волокон, эффект данного воздействия может быть сильнее, чем при внутрисосудистой ренальной денервации. Мы также предположили, что механическая лапароскопическая ренальная денервация может быть безопасной методикой.

Целью исследования стала оценка краткосрочных и среднесрочных результатов лапароскопической механической ренальной денервации у животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная работа (лапароскопическая механическая денервация) была выполнена на базе Краевого клинического кардиологического диспансера Ставрополя согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, № 123 от 18 марта 1986 г. (Страсбург), и приказом Минздрава России от 1.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Дизайн и руководство работой были выполнены совместно с сотрудниками ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н.Мешалкина. Протокол исследования был одобрен комиссией по содержанию и использованию лабораторных животных ФГБУ НМИЦ им. акад. Е.Н.Мешалкина (Новосибирск).

Группу исследования составили 30 овец, которые были разделены на 2 группы: группа I - контрольная n=15, группа II - механическая ЛРД n=15 (рис. 1). В группах животных выполнялись следующие воздействия:

- I группа. Проводился контроль уровня креатинина и мочевины крови, а также внутрисосудистая высокочастотная стимуляция (ВЭС) с целью определения ответа АД.
- II группа. Проводилась механическая ЛРД - разрушение нервных волокон в параартериальной жировой клетчатке с дальнейшей оценкой показателей креатинина, мочевины крови и уровнем ответа АД на ВЭС.

Эффективность операции оценивалась через шесть месяцев наблюдения - отсутствие острого гипертензивного ответа на ВЭС из просвета почечной артерии. Методика ВЭС выбрана как стандарт оценки эффективности РД [21, 22]. Безопасность оценивалась в первый день после операции, на 14-е и 30-е сутки, и, по истечении шестимесячного периода. Критериями оценки безопасности были: отсутствие ятрогенных повреждений стенки почечной артерии, динамика уровня креатинина и мочевины.

Первичной конечной точкой был показатель АД в ответ на ВЭС. Повышение АД свыше 15 мм рт.ст. считалось положительным ответом на ВЭС. Вторичными конечными точками стали изменения показателей креатинина и мо-



Рис. 2. Хирургические инструменты для выполнения механической лапароскопической ренальной денервации: 1 - набор зажимов для лапароскопического доступа (полуволна, диссектор, иглодержатель), 2 - игла Вереша, 3 - набор троакаров, 4 - скальпель, 5 - гемостатический интродьюсер, 6 - шприц, 7 - зажимы Бильрот, Моксит, 8 - иглодержатели, 9 - ножницы, 10 - пинцеты, 11 - цапки.

чевины крови (повышение показателей выше границы нормы, N креатинин 60-110 мкмоль/л, N мочевины 3-9,2 ммоль/л), ятрогенное стенозирование почечных артерий по данным ангиографии, результаты гистологического исследования параартериальной жировой клетчатки и стенки почечных артерий (разрушение нервных волокон).

Методика оперативного вмешательства

Методика механической ЛРД детально описывается в статье, опубликованной в 2017 году [23]. Цель проведения операции состоит в пересечении нервных волокон параартериальной жировой клетчатки почечных артерий. Для профилактики периоперационных гнойно-септических осложнений внутримышечно вводился 1 грамм цефтриаксона в разведении с физиологическим раствором (NaCl 0,9%) объемом 10 мл. С целью премедикации вводился трамадол из расчета 3 мг/кг внутримышечно. Для внутривенной анестезии использовался пропофол с дозировкой введения по 20 мг каждые 30 секунд внутривенно, до появления клинических признаков анестезии. В дальнейшем поддерживалось внутривенное введение пропофола из расчета 0,5 мг/кг/мин с использованием перфузора. Под общей анестезией производилось выделение правой бедренной артерии, артерия пунктировалась по методике Seldinger. По металлическому проводнику в бедренную артерию устанавливался интродьюсер с гемостатическим клапаном размером 7 Fr. Вокруг зоны расположения гемостатического интродьюсера накладывался кисетный шов на стенку артерии. Производилось заполнение интродьюсера с гемостатическим клапаном раствором гепарина в разведении с физиологическим раствором 2500 ЕД/мл.

С целью контрастирования почечных артерий использовался ангиографический диагностический катетер для правой коронарной артерии JR 4.0 (Cordis, Miami, USA). Контрастное вещество - ксенетикс 350 (GUERBET, France) либо ультравист 350 (Bayer, Germany) расходовалось из расчета 10-20 мл на поиск и визуализацию одной почечной артерии. Через установленный гемостатический интродьюсер в брюшной отдел аорты вводился вышеуказанный диагностический катетер JR 4.0. После позиционирования диагностического катетера в устье почечной артерии (левой или правой), под рентген-контролем электронно-оптического преобразователя (Arcadis Varic «Siemens», Germany) в положении переднезадний производилось контрастирование почечной артерии для оценки ее диаметра. Такой же методикой выполнялось контрасти-

рование противоположной почечной артерии. Диагностический катетер JR 4.0 извлекался и через прежний интродьюсер с гемостатическим клапаном в почечные артерии поочередно вводился диагностический электрофизиологический катетер с целью выполнения ВЭС. Для данной процедуры использовался электрофизиологический катетер-электрод Celsius (Biosense Webster, USA) размером 6 Fr с возможностью электрической стимуляции с его кончика. Электрофизиологический катетер-электрод под рентгенологическим контролем в положении переднезадний позиционировался в просвете почечной артерии (левой или правой). Выполнялась ВЭС с кончика электрофизиологического катетера-электрода с параметрами: частота стимулов 800 в 1 минуту, сила тока 20 мА, длительность - 5 секунд. Стимуляция производилась аппаратом для высокочастотной электрической стимуляции UHS «Cordelectro» (Lithuania). Данная процедура производилась в трех контрольных точках в просвете почечной артерии (дистальной, медиальной, проксимальной) с регистрацией артериального давления (аппаратом Innomed InnoCareVet (Innomed, Hungary), манжета на передней левой или правой лапе в области плеча).

После выполнения вышеописанной процедуры электрофизиологический катетер под рентгенологическим контролем в положении переднезадний позиционировался в просвете противоположной почечной артерии, в которой также выполнялась электрическая стимуляция с записью ответа АД по вышеописанной технологии. После регистрации контрольного измерения АД в ответ на ВЭС электрофизиологический катетер-электрод извлекался из интродьюсера с гемостатическим клапаном.

Через мини-доступ (разрез по белой линии живота в эпигастрии длиной 8-10 см) производилась руминотомия (вскрытие одной из камер желудка - рубца). Она выполнялась с целью опорожнения содержимого желудка для дальнейшей адекватной инсуффляции абдоминальной полости. Все четыре камеры желудка очищались от содержимого. После его опорожнения рубец ушивался непрерывным швом. Мини-доступ ушивался послойно: париетальный листок брюшины вместе с апоневрозом ушивался непрерывным швом; края мышц, подкожно-жировая клетчатка, а также кожа сводились узловыми швами. В дальнейшем устанавливалось 4 троакара: в субкисфоидаальной области диаметром 5 мм, в окологрудиной области - 10 мм, по линии между подвздошной областью и фланком живота в месте пересечения с па-

Таблица 1.

Показатели креатинина (мкмоль/л) и мочевины (ммоль/л)

	Уровень креатинина (N - 60-110 мкмоль/л)			Уровень мочевины (N - 3,0-9,2 ммоль/л)		
	I группа	II группа	p	I группа	II группа	p
До ЛРД	72,2±4,41	73,1±3,87	0,543	7,1±0,47	7,4±0,54	0,130
После ЛРД	72,2±4,41	85,7±5,12	<0,001	7,1±0,47	8,5±0,73	<0,001
Через 14 сут.	74,5±5,19	83,4±3,76	<0,001	6,7±0,67	7,7±1,02	0,004
Через 30 сут.	74,9±3,43	80,9±3,89	<0,001	6,6±0,58	7,6±0,81	0,001
Через 6 мес.	76,5±4,34	80,4±4,95	0,031	6,9±0,51	7,4±0,55	0,017

Примечание: ЛРД - лапароскопическая ренальная денервация.

раректальной линией устанавливались как слева, так и справа троакары диаметром 12 мм.

Через троакары диаметром 12 мм и 5 мм вводились рабочие инструменты (см. рис.2). Первоначально освобождалась париетальная брюшина, покрывающая аорту и переднюю поверхность почечных ножек. При помощи лапароскопических зажимов кишечник отводился в сторону. В дальнейшем выполнялась диссекция париетальной брюшины. Для выделения почечной ножки использовались инструменты: лапароскопические диссектор и ножницы, а также лапароскопический зажим полуволна. При появлении капиллярного кровотечения из мягких тканей брюшной полости (брюшина, жировая клетчатка) с целью гемостаза использовался стандартный биполярный коагулятор для эндоскопических операций. Лапароскопическим зажимом полуволна, а также диссектором производилось тупое выделение почечной артерии от аорты до ворот почки из жировой клетчатки. Дополнительно жировая клетчатка, отпрепарированная от сосуда, обрабатывалась монополярным лапароскопическим коагуляционным электродом с шаровидным наконечником. Выделение почечной артерии проводилось одинаково для правого и левого сосудов. Диссекция жировой клетчатки проводилась от адвентициального слоя почечной артерии на глубину до 3-5 мм.

После выполненной механической ренальной денервации инструменты извлекались. Через троакары, установленные на границе подвздошной области и фланка живота, устанавливались 2 дренажа в брюшную полость в область сосудистых ножек почек. После позиционирования дренажных трубок в необходимом месте троакары извлекались под контролем эндоскопа с целью контроля наличия кровоточащих сосудов из передней брюшной стенки. Троакарные разрезы ушивались послойно узловыми швами. Для выполнения лапароскопического этапа использовалась (монитор, инсуффлятор, осветитель) АКЦИ «Аксиома-Сервис» (Россия). Электрокоагуляция выполнялась аппаратом KLS Martin ME 102 (Germany).

Через интродьюсер с гемостатическим клапаном, в правой бедренной артерии, в брюшной отдел аорты вводился диагностический катетер JR под рентген-контролем. Выполнялось контрастирование почечных артерий для оценки их диаметра с целью исключения стеноза, а также выявление других структурных изменений почечной артерии, возникших в результате механической ренальной денервации. После видео и

фотофиксации визуализированных почечных артерий диагностический катетер JR удалялся. Через гемостатический интродьюсер вводился диагностический электрофизиологический катетер, производилась ВЭС из просвета почечной артерии с регистрацией АД до и после стимуляции. ВЭС была выполнена в трех точках почечных артерий поочередно с ранее описанными параметрами.

После выполнения контрольного измерения АД диагностический электрод удалялся. Интродьюсер с гемостатическим клапаном подтягивался на 2/3 своей длины, затем медленно удалялся. Кисетный шов во время удаления гемостатического интродьюсера постепенно утягивался, вплоть до полного закрытия пункционного отверстия в бедренной артерии. После удаления гемостатического интродьюсера и фиксации кисетного шва на стенку бедренной артерии, в области пункции, накладывалось дополнительно 3 узловых шва.

Мягкие ткани паховой области обрабатывались йод-содержащим антисептическим раствором и ушивались послойно. В дальнейшем всем исследуемым животным, которым выполнялась лапароскопическая ренальная денервация, после оперативного вмешательства вводился эноксапарин натрия 40 мг в течение 3 дней однократно в сутки, подкожно. Через 3 дня эноксапарин натрия заменялся на гепарин. Гепарин вводился подкожно из расчета 100 ЕД/кг/сут - 3 раза в сутки в течение 14 дней. С целью профилактики гнойно-септических осложнений ежедневно в течение трех дней внутримышечно вводился 1 грамм цефтриаксона в разведении с физиологическим раствором (NaCl 0,9%) объемом 10 мл.

После выполнения операции измерения уровней креатинина и мочевины в сыворотке крови с целью контроля возможной почечной недостаточности проводили согласно дизайну исследования - в первые сутки после операции, на 14-е сутки, на 30-е сутки и через 6 месяцев. Повторная ВЭС почечных артерий проводилась на 14, 30 сутки после ЛРД и через 6 месяцев. Для этого, под внутривенной седацией пропофолом выполнялась местная анестезия паховой области. Пункцировалась бедренная артерия по методике Seldinger. В бедренную артерию вводился 7Fr гемостатический интродьюсер. Использовалось такое же оборудование и инструментарий, как и при первичной ВЭС. После выполнения контрольных измерений, гемостатический интродьюсер удалялся. Производился компрессионный гемостаз 10 минут с последующим наложением

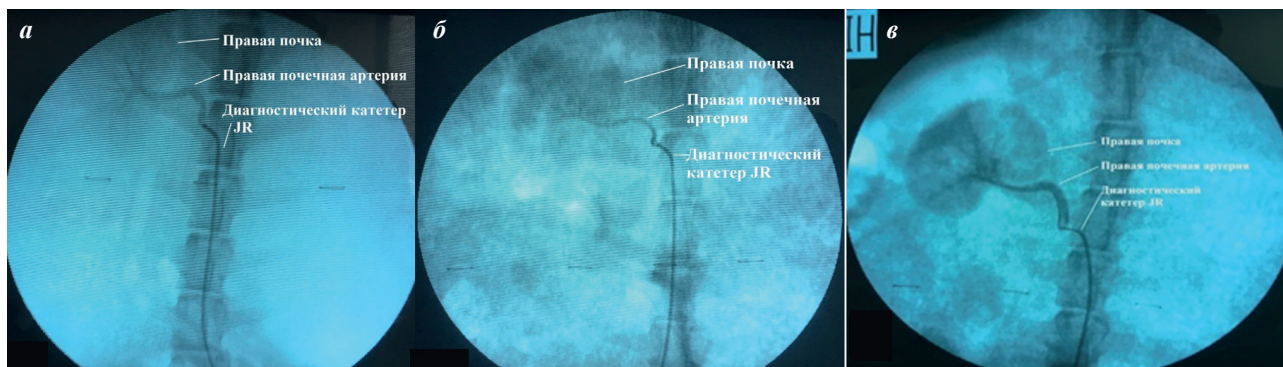


Рис. 3. Ангиография: контрастирование почечных артерий (а - до ЛРД, б - после ЛРД, в - через 6 месяцев).

компрессионной гемостатической повязки. На следующий день повязка снималась.

Контрольная ангиография почечных артерий выполнялась через 6 месяцев. После выполнения ВЭС и измерения АД, через установленный гемостатический интродьюсер вводился диагностический катетер. Производилось контрастирование правой и левой почечных артерий. В течение 6 месяцев животные наблюдались в условиях регионального ветеринарного центра ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный аграрный университет» под ветеринарным контролем, со свободным доступом к питанию и питью.

Через 6 месяцев для дальнейшего гистологического исследования параартериальной жировой клетчатки и стенки почечной артерии животные выводились из эксперимента методом эвтаназии с использованием седативных препаратов и ингаляционным введением CO₂ через маску. Выполнение эвтаназии выполнялось согласно этическим нормам, регламентирующим эксперименты на животных, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, № 123 от 18 марта 1986 г. (Страсбург), и приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», а также правилам надлежащей лабораторной практики, утвержденным Приказом Минздрава России №199н от 1 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Производился забор материала для гистологического исследования. Забирались фрагменты почечных артерий из окружающей жировой клетчатки. Артерии разрезались в поперечном и продольном сечении, проводился осмотр эндотелиальной поверхности сосуда. Мягкие ткани фиксировали в 10% забуференном формалине в течение 10 суток, затем промывали в проточной воде. Фрагменты сосудов проводили через спирты возрастающей крепости, затем заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 микронов, окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, по Маллори в модификации Гейденгайна. Использовали гистохимические окраски толуидиновым синим. Гистологические срезы просматривали в микроскоп, описывали характер гистологических изменений, проводили визуализацию.

Статистический анализ

Анализ АД представлен диаграммой размаха, в которых «ящик» отображает медиану, 1-й и 3-й квартили, «усы ящика» - максимальное и минимальное значения, знак «х» - среднее значение. Количественные переменные креатинина и мочевины представлены как среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Проверка распределения массива данных на соответствие гауссовскому проводилась с помощью теста Шапиро-Уилка. Сравнение количественных данных между группами выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считалось статистически достоверным. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ StatPlusPro и пакета программ Excel Microsoft office.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве хирургической модели были выбраны овцы эдильбаевской породы обоих полов в количестве 30 голов. Средний возраст животных составил $3 \pm 0,5$ года. Средний вес - $97,3 \pm 9,12$ кг. Все животные, по заключению ветеринара, были здоровы.

Первичная конечная точка

Перед выполнением механической РД отмечалось повышение АД в ответ на ВЭС как в контрольной, так и в исследуемой группе животных. В среднем САД увеличилось на 64,9 мм рт.ст. ($p=0,074$), а ДАД возросло на 39,4 мм рт.ст. ($p=0,115$). После выполнения оперативного вмешательства, во второй группе отсутствовало выраженное повышение АД в ответ ВЭС. В контрольной группе САД увеличилось на 68,3 мм рт.ст., а ДАД возросло на 33,9 мм рт.ст., в то время, как в исследуемой группе САД увеличилось на 2,9 мм рт.ст. ($p < 0,001$), а ДАД возросло на 1,9 мм рт.ст. ($p < 0,001$).

Через 14 суток всем животным из трех исследуемых групп было выполнено контрольное измерение ответа АД на проводимую ВЭС из просвета почечных артерий. Согласно полученным данным у исследуе-

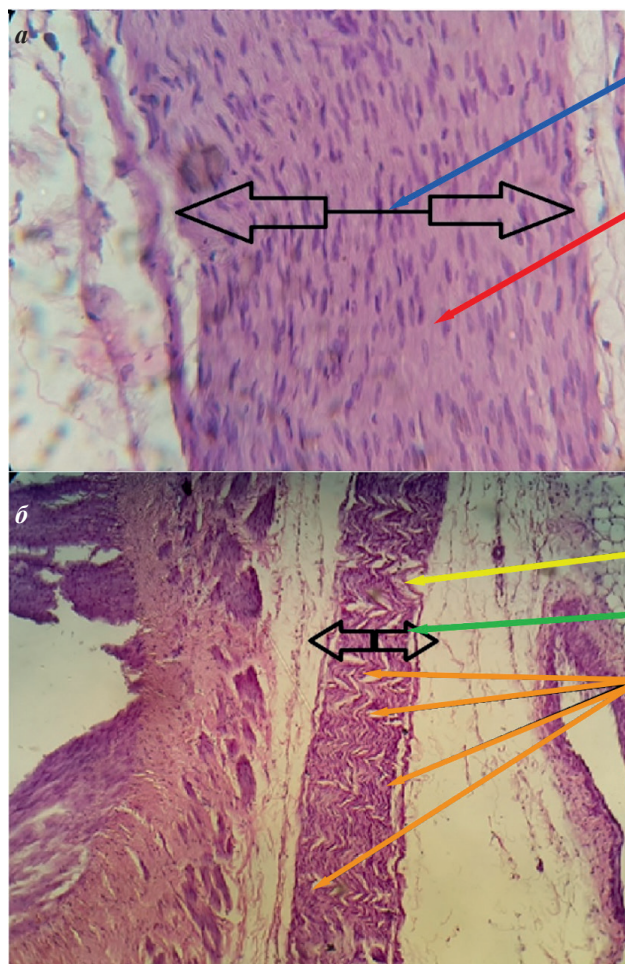


Рис. 4. Гистологическое исследование нервных волокон вокруг почечных артерий: а - контрольная группа, б - исследуемая группа, продольные срезы, окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1х400. Стрелки: синяя - осевой цилиндр (аксон), красная - нейромиелициты, желтая - повреждение, зеленая - отек, оранжевая - вакуолизация нервного волокна.

мых животных II группы уже через 14 суток отсутствовал гипотензивный эффект. В среднем прирост САД на фоне ВЭС из просвета почечных артерий как в I, так и во II группах составил 63,7 мм рт.ст. ($p=0,131$), а ДАД 48,7 мм рт.ст. ($p=0,241$). В дальнейшем, через 30 дней, проводилось повторное измерение АД у всех исследуемых животных, после чего выполнена ВЭС из просвета почечных артерий с регистрацией ответа АД. Гипотензивный эффект во II исследуемой группе отсутствовал. В I и II группах средний прирост САД на фоне ВЭС из просвета почечных артерий составил 69,0 мм рт.ст. ($p=0,034$), а ДАД 43,3 мм рт.ст. ($p=0,114$). По истечении 6 месяцев, на 185-й день исследования от момента последней операции, всем животным выполнялось окончательное измерение АД до и после ВЭС из просвета почечных артерий. Эффект от механической РД отсутствовал. В обеих группах наблюдалось повышение САД на 70,27 мм рт.ст. ($p=0,333$), а ДАД на 49,87 мм рт.ст. ($p=0,569$).

Вторичные конечные точки

В исследуемых группах летальные исходы отсутствовали. В табл. 1 представлены показатели креатинина и мочевины, полученные значения были в пределах нормы. Сравнительная ангиография почечных артерий стенозов и других анатомических ятрогенных аномалий не выявила (рис. 3). Гистологическое исследование показало, что во II экспериментальной группе, у всех 15 овец, (рис. 4) гистологическая структура нервного волокна, расположенного в адвентициальном слое почечной артерии, не нарушена: отмечаются отёк, вакуолизация нервных волокон, скопление отечной жидкости под базальной мембраной. При отёке отмечается сдавливание волокон отёчной жидкостью.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный эксперимент является частью более крупного исследования изучения различных методик лапароскопической ренальной денервации. Данное пилотное исследование на животных продемонстрировало безопасность механической лапароскопической ренальной денервации. В исследуемых группах животных значения мочевины и креатинина крови были в границах нормы. Во всех обрабатываемых почечных артериях отсутствовали ятрогенные повреждения по данным ангиографического исследования. Выполненное исследование показало краткосрочный гипотензивный эффект, через 6 месяцев гипотензивный результат отсутствовал. По нашему мнению, полученный краткосрочный гипотензивный эффект объясняется тем, что имеющиеся нервные волокна в адвентициальном слое почечных артерий не подвергались воздействию и, тем самым, не повреждались. Эффективность данного вида оперативного вмешательства по сравнению с контрольной группой составил 14 дней. Через 2 недели

в группе лапароскопической механической ренальной денервации отмечался такой же прирост АД в ответ на ВЭС, как и в контрольной.

В период выполнения экспериментальной работы на животных в Российской Федерации, а также в других странах исследования по изучению безопасности и эффективности механической лапароскопической РД не выполнялись. С 2020 года появились первые зарубежные результаты выполнения РД лапароскопическим доступом на животных, однако нервные волокна в параартериальной жировой клетчатке не разрушались. Выполненная работа продемонстрировала, что механическая РД не приводит к стойкому длительному гипотензивному эффекту. С учетом того, что при изолированном повреждении нервных волокон в адвентициальном слое почечных артерий во время внутрисосудистой РД также наблюдается краткосрочный гипотензивный эффект, необходимо дальнейшее изучение данной тематики и модернизации лапароскопической РД. В будущем исследование методики РД, при которой одномоментно будут повреждены нервные волокна, расположенные в адвентициальном слое почечных артерий и в параартериальной жировой клетчатке, возможно, решит проблему отсутствия длительного гипотензивного эффекта при проведении клинического исследования.

Ограничения исследования

На результаты исследования могло повлиять то, что артериальное давление измерялось наружным электронным прибором, который имеет погрешность в измерениях. Также любое сокращение мышц сгибателей и разгибателей предплечья провоцировало отклонения в пределах $\pm 5-10$ мм рт.ст. На результат исследования также могло повлиять то, что модель АГ у животных создавалась с помощью ВЭС из просвета почечной артерии. Таким образом, происходила острая гипертензивная реакция. Следует отметить, что в некоторых экспериментальных исследованиях реакция АД в ответ на стимуляцию почечных артерий не воспроизводилась [24], что существенно ограничивает использование данного подхода в качестве контроля эффективности ренальной денервации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное пилотное исследование на животных показало безопасность лапароскопической механической РД. Отсутствовали стенозы почечных артерий после радиочастотного воздействия, также не выявлены нарушения функции почек. В сравнении с контрольной группой лапароскопическая механическая РД продемонстрировала краткосрочный эффект в виде потери гипотензивного результата в ответ на стимуляцию почечных артерий. Таким образом, необходимы дальнейшие усовершенствования данной методики с целью получения стойкого эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ott C, Schmieder RE. Diagnosis, and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney International*. 2022;101(1): 36-46. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.026>.
 2. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS et al. Sacubitril-val-
- sartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Heart Journal*. 2021;42(36): 3741-3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>.

3. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M et al. Resistant Hypertension: Novel Insights. *Current Hypertension Reviews*. 2020;16(1): 61-72. <https://doi.org/10.2174/157340211566191011111402>.
4. Noubiap JJ, Nansseu JR, Nyaga UF et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. *Heart*. 2019;105(2): 98-105 <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313599>.
5. Harris SH, Harris RG. Renal sympathetico-tonus and renal sympathectomy. *Canadian Medical Association Journal*. 1931 Feb;24(2): 235-9.
6. Smithwick RH. Hypertensive vascular disease; results of and indications for splanchnicectomy. *Journal Chronic Disease*. 1955;1(5): 477-496.
7. Mancia CG, Kreutz CR, Brunström M et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *Journal of Hypertension*. 2023 <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480>.
8. Pocock SJ, Bakris G, Bhatt DL et al. Regression to the Mean in SYMPLICITY HTN-3: Implications for Design and Reporting of Future Trials. *Journal of American College Cardiology*. 2016;68(18): 2016-2025. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.775>.
9. Bhatt DL, Vaduganathan M, Kandzari DE et al. SYMPLICITY HTN-3 Steering Committee Investigators. Long-term outcomes after catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: final follow-up of the randomized SYMPLICITY HTN-3 Trial. *Lancet*. 2022;400(10361): 1405-1416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01787-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01787-1).
10. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder RE, et al. Cardiovascular Risk Reduction After Renal Denervation According to Time in Therapeutic Systolic Blood Pressure Range. *Journal of American College Cardiology*. 2022;80(20): 1871-1880. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.802>.
11. Pisano A, Iannone LF, Leo A et al. Renal denervation for resistant hypertension. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2021;11(11): CD011499. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011499.pub3>.
12. Ogoyama Y, Tada K, Abe M et al. Effects of renal denervation on blood pressures in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertension Research*. 2022;45(2): 210-220. <https://doi.org/10.1038/s41440-021-00761-8>.
13. Verloop WL, Hubens EG, Spiering W et al. The Effects of Renal Denervation on Renal Hemodynamics and Renal Vasculature in a Porcine Model. *PLoS One*. 2015;10(11): e0141609. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141609>.
14. Vakhrushev AD, Condori Leandro HI, Goncharova NS et al. Laser renal denervation: a comprehensive evaluation of microstructural renal artery lesions. *Anat Rec (Hoboken)*. 2023;306(9):2 378-2387. <https://doi.org/10.1002/ar.25068>.
15. Vakhrushev AD, Condori Leonardo HI, Goncharova NS et al. Pulmonary and Systemic Hemodynamics following Multielectrode Radiofrequency Catheter Renal Denervation in Acutely Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Swine. *Biomedical Research International*. 2021 2021: 4248111. <https://doi.org/10.1155/2021/4248111>.
16. Fengler K, Höllriegel R, Okon T et al. Ultrasound-based renal sympathetic denervation for the treatment of therapy-resistant hypertension: a single-center experience. *Journal of Hypertension*. 2017;35(6): 1310-1317 <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001301>.
17. Rader F, Kirtane AJ, Wang Y et al. Durability of blood pressure reduction after ultrasound renal denervation: three-year follow-up of the treatment arm of the randomised RADIANCE-HTN SOLO trial. *EuroIntervention*. 2022;18(8): e677-e685. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-22-00305>.
18. Shao C, Zhou Y, You T et al. Laparoscopic based renal denervation in a canine neurogenic hypertension model. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2020;20(1): 285. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01546-6>.
19. Baik J, Kim H, Lee S et al. Laparoscopic Ablation System for Complete Circumferential Renal Sympathetic Denervation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2021;68(11): 3217-3227. <https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3064567>.
20. Baik J, Seo S, Lee S et al. Circular Radio-Frequency Electrode With MEMS Temperature Sensors for Laparoscopic Renal Sympathetic Denervation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2022;69(1): 256-264. <https://doi.org/10.1109/TBME.2021.3092035>.
21. Chinushi M, Izumi D, Iijima K et al. Blood pressure and autonomic responses to electrical stimulation of the renal arterial nerves before and after ablation of the renal artery. *Hypertension*. 2013;61(2): 450-6. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00095>.
22. Заманов Д, Дмитриев А, Антонов С и др. Роль ренальной денервации в улучшении результатов катетерной аблации у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2015;2(4):1 19-129. [Zamanov D, Dmitriev A, Antonov S et al. Role of renal denervation in improvement of outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with hypertension. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiohirurgiya*. 2015;2(4): 119-129 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-119-129>.
23. Башта ДИ, Романов АБ, Колесников ВН и др. Ренальная денервация - новые подходы в поисках оптимизации гипотензивного эффекта. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(4): 431-435. [Bashta DI, Romanov AB, Kolesnikov VN et al. Renal denervation - new concepts in hemodynamic effects optimisation. *Medical news of the North Caucasus*. 2017;12(4):431-435. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12121>.
24. Vakhrushev AD, Condori Leandro HI, Goncharova NS et al. Extended renal artery denervation is associated with artery wall lesions and acute systemic and pulmonary hemodynamic changes: a sham-controlled experimental study. *Cardiovascular Therapeutics*. 2020;(28): 8859663. <https://doi.org/10.1155/2020/8859663>.