

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:61

Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек

С. А. Панарина¹, Ю. С. Юдина¹, М. В. Ионов^{1, 2},
Н. Г. Авдоница¹, И. В. Емельянов¹, Е. Ю. Васильева¹,
Е. А. Китаева¹, Д. А. Зверев¹, Н. Э. Звартау^{1, 2},
А. О. Конради^{1, 2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский
центр имени В. А. Алмазова» Министерства
Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Панарина Светлана Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-37-56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Статья поступила в редакцию
31.12.19 и принята к печати 06.02.20.

Резюме

Цель исследования — оценить динамику функционального состояния почек у больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ) после процедуры радиочастотной абляции (РЧА) почечных симпатических нервов в зависимости от степени снижения центрального и периферического артериального давления (АД) и исходного состояния почек. **Материалы и методы.** В исследование включены 22 человека с РАГ (9 мужчин), средний возраст $56,1 \pm 10,2$ года, прошедшие процедуру РЧА симпатических нервов почек (Symplicity RDN System, Medtronic, США). Пациентам проводились измерения «офисных» значений АД, суточное мониторирование АД (СМАД) (Spacelabs, США), оценка центрального аортального давления (ЦАД) (Sphygmocor, AtCor Medical, Австралия), ультразвуковая доплерография почечных артерий (УЗДГ), измерение цистатина С и креатинина в сыворотке крови, уровня альбуминурии и маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP (печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) и KIM-1 (молекула повреждения почек 1-го типа) и NGAL (липокалин) исходно и спустя 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца после РЧА симпатических нервов почек. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетной формулы CKD-EPI. **Результаты.** В зависимости от степени снижения уровня АД после процедуры все пациенты были распределены на 3 группы: 1 — повышение АД выше 0 мм рт. ст.; 2 — снижение АД от 0 и до -30 мм рт. ст.; 3 — снижение АД ниже 31 мм рт. ст. Спустя 3 месяца наблюдения отмечалось повышение уровня цистатина С в крови в группе с избыточным снижением среднесуточных значений систолического АД (САД) ($1,06 \pm 0,41$; $0,93 \pm 0,18$ и $1,22 \pm 0,23$ нг/мл; $F = 2,882$; $p = 0,04$) и повышение уровня KIM-1 при снижении «офисных» значений диастолического АД (ДАД) ($2,18 \pm 1,94$; $1,53 \pm 1,02$ и $4,41 \pm 0,97$ пг/мл; $F = 3,663$; $p = 0,03$). Через 6 месяцев — повышение уровня креатинина крови при снижении среднесуточного САД ($78,3 \pm 3,7$; $88,2 \pm 6,8$ и $142,0 \pm 8,8$ мкмоль/л; $F = 61,987$; $p = 0,004$) и центрального аортального диастолического АД (ЦАДд) ($83,4 \pm 8,2$; $82,0 \pm 8,0$ и $142,0 \pm 9,4$ мкмоль/л; $F = 23,476$; $p = 0,01$), а также повышение уровня L-FABP мочи при выраженном снижении «офисных» значений ДАД ($3531,3 \pm 1795,0$; $997,5 \pm 1096,8$ и $7351,7 \pm 3297,0$ пг/мл; $F = 12,103$; $p = 0,002$). **Заключение.** Повышение

исследуемых биомаркеров и снижение функции почек у пациентов после выполнения операции может быть связано с агрессивным снижением уровня АД, в связи с чем можно предположить возникновение феномена J-образной кривой в отношении почек.

Ключевые слова: ренальная денервация, резистентная артериальная гипертензия, биомаркеры поражения почек, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Панарина С. А., Юдина Ю. С., Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Емельянов И. В., Васильева Е. Ю., Китаева Е. А., Зверев Д. А., Звартану Н. Э., Конради А. О. Влияние избыточного снижения уровня артериального давления у пациентов после проведения ренальной денервации: безопасность в отношении функции почек. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106

Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome

S. A. Panarina¹, Yu. S. Yudina¹, M. V. Ionov^{1,2},
N. G. Avdonina¹, I. V. Emelyanov¹, E. U. Vasileva¹,
E. A. Kitaeva¹, D. A. Zverev¹, N. E. Zvartau^{1,2},
A. O. Konradi^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Svetlana A. Panarina,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702–37–56.
E-mail: panarinasa@gmail.com

Received 31 December 2019;
accepted 6 February 2020.

Abstract

Objective. To investigate the dynamics of renal function in patients with resistant arterial hypertension after renal denervation depending on the degree of central and peripheral blood pressure (BP) reduction and the baseline state of the kidneys. **Design and methods.** A total of 22 patients (mean age $56,1 \pm 10,2$ years, 9 males) with treated resistant hypertension undergoing bilateral renal denervation (RDN) (Symplicity RDN System, Medtronic, USA) were included. Office BP measuring, 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) (SpaceLabs 90207, USA), applanation tonometry (SphygmoCor, AtCor Medical, Australia) with the calculation of central aortic blood pressure (CAP), Doppler ultrasonography (Vivid 7 dimension) were obtained at baseline and at 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months after RDN. Urine levels of NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), KIM-1 (kidney injury molecule 1), L-FABP (Liver-type fatty acid binding protein), albuminuria and serum levels of cystatin C (sCysC) and creatinine (sCr) were measured by quantitative enzyme immunoassay at baseline and at 1, 3, 6, 12, 18 and 24 months after RDN. Glomerular filtration rate was estimated by the level of sCr and sCysC by CKD-EPI formula. **Results.** All patients were divided into 3 groups according BP reduction: 1 — BP increase above 0 mm Hg; 2 — BP reduction from 0 to -30 mm Hg; 3 — BP reduction by > 31 mm Hg. An increased sCysC was registered in a group with decreased 24-hour systolic BP ($1,06 \pm 0,41$; $0,93 \pm 0,18$ and $1,22 \pm 0,23$ ng/mL; $F = 2,882$; $p = 0,04$) and increased urine KIM-1 level — in a group with decreased office diastolic BP ($2,18 \pm 1,94$; $1,53 \pm 1,02$ and $4,41 \pm 0,97$ pg/mL; $F = 3,663$; $p = 0,03$) at 3-month follow-up. An increased sCr level was registered in a group with decreased 24-hour systolic BP ($78,3 \pm 3,7$; $88,2 \pm 6,8$ and $142,00 \pm 8,8$ $\mu\text{mol/L}$; $F = 61,987$; $p = 0,004$) and diastolic CAP ($83,4 \pm 8,2$; $82,0 \pm 8,0$ and $142,0 \pm 9,4$ $\mu\text{mol/L}$; $F = 23,476$; $p = 0,01$), also an increased urine L-FABP level — in a group with decreased office diastolic BP ($3531,3 \pm 1795,0$; $997,5 \pm 1096,8$ and $7351,7 \pm 3297,0$ pg/mL; $F = 12,103$; $p = 0,002$) at 6-month follow up. **Conclusions.** Renal

function worsening in patients during the period of maximum BP lowering may be associated with an excessive BP reduction. Therefore, we can suggest the occurrence of the J-curve phenomenon in relation to the kidneys.

Key words: renal denervation, resistant arterial hypertension, biomarkers of kidney injury, chronic kidney disease

For citation: Panarina SA, Yudina YuS, Ionov MV, Avdonina NG, Emelyanov IV, Vasileva EU, Kitaeva EA, Zverev DA, Zvartau NE, Konradi AO. Impact of aggressive blood pressure reduction on kidney function after renal denervation: long-term outcome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(1):94–106. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-1-94-106

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) сохраняет лидирующие позиции среди сердечно-сосудистых заболеваний и, по прогнозам специалистов, не собирается отступать. И хотя истинно РАГ не является часто встречающейся формой заболевания, прогноз при ней существенно хуже, чем при контролируемой АГ, а поражения органов-мишеней высокого АД весьма значительны [1]. РЧА симпатических почечных нервов — один из новейших интервенционных методов лечения РАГ, представляющий собой малотравматичную процедуру, не требующую длительной госпитализации и реабилитации и практически лишенную системных побочных эффектов. Опыт применения РЧА насчитывает уже более 10 лет, и на сегодняшний день в мире проведено уже несколько тысяч успешных вмешательств, активно ведутся клинические исследования, первые из которых продемонстрировали существенное и стойкое снижение уровня АД на протяжении 3 лет наблюдения [2, 3], в том числе и в серии исследований Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2, в которых также была доказана безопасность данной процедуры в отношении хирургических осложнений и состояния почечных артерий [4, 5].

Еще одним опасением при применении данного метода является его возможное негативное влияние на функцию почек. Так, по данным стандартных маркеров поражения почек, в частности СКФ, измеренной по креатинину крови, в исследованиях Symplicity HTN-1, Symplicity HTN-2, а также по данным Глобального регистра (Medtronic RDN Global Registry), в течение 3 лет наблюдения не было выявлено клинически значимого снижения функции почек [6–8]. Однако уровень креатинина крови с последующей оценкой СКФ, а также альбуминурия — маркеры, в основном отражающие повреждение гломерулярного аппарата, свидетельствуют уже, как правило, о далеко зашедшем и преимущественно необратимом повреждении почек. В настоящее время многочисленные исследования доказали преимущество некоторых более ранних специфических биомаркеров поражения почек при диагностике хронической болезни почек, гипертензивной нефропатии: среди них такие маркеры, как цистатин

С, NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, липокалин), KIM-1 (kidney injury molecule 1, молекула повреждения почек 1-го типа) и L-FABP (liver-type fatty acid binding protein, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты) [9]. Между тем значение подобных показателей раннего поражения почек при РАГ, отражающих преимущественно тубулоинтерстициальные изменения почечной ткани на доклинической стадии поражения почек и, главным образом, на фоне проведения радиочастотных воздействий на почечные артерии, остается неизвестным. Использование новых маркеров в качестве оценки функции почек после проведения РЧА симпатических нервов почек было впервые продемонстрировано в зарубежном исследовании F. Mahfoud с соавторами (2012), в котором впервые используется СКФ, измеренная по цистатину С крови. Средние показатели цистатина С и СКФ, а также экскреция альбумина с мочой после РЧА не изменялись, а количество пациентов с альбуминурией уменьшилось [10]. В свою очередь О. Дёйт с соавторами (2016) представили результаты наблюдений за пациентами после проведения РЧА (n = 64), среди которых было 8 пациентов с расчетной СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², при этом показатели функции почек (креатинин, СКФ, а также цистатин С, NGAL и KIM-1) в сыворотке крови в ранний послеоперационный период (24 и 48 часов после операции, а также через 3 месяца наблюдения) оставались неизменными [11].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные весьма противоречивы и напрямую не свидетельствуют о значимом почечном повреждении. Кроме того, все исследования, касающиеся функции почек после проведения процедуры с использованием более ранних маркеров поражения почек, охватывали лишь краткосрочный период наблюдения (до 3 месяцев после проведения процедуры), не проводились исследования динамики данных маркеров спустя 12 месяцев и более после проведения процедуры, а также исследование маркеров проводилось в образцах сыворотки крови, а не в моче, что является более специфичным методом выявления маркеров поражения почек. При этом ни в одной работе не проводилась оценка изменения функции почек после процедуры с использованием

новых структурно-функциональных маркеров в зависимости от исходного состояния почек и степени снижения уровня АД, в том числе и центрального.

Это важно, так как больные РАГ характеризуются выраженным поражением органов-мишеней и при агрессивном снижении уровня АД, которое наблюдается у части больных, не исключен риск возникновения гипоперфузии органов, в том числе и почек, что может лежать в основе возникновения феномена J-образной кривой. И хотя наличие данного феномена не доказано в отношении почек, в некоторых исследованиях было продемонстрировано неблагоприятное влияние избыточного снижения уровня АД на их функцию [12]. Можно предположить, что использование более ранних биомаркеров позволит лучше оценить безопасность процедуры РЧА симпатических нервов почек в зависимости как от исходного состояния почек, так и от степени снижения уровня АД после процедуры в более долгосрочном периоде наблюдения, определить предикторы ее эффективности и, возможно, выделить группы пациентов, у которых данная процедура может оказаться небезопасной.

Цель исследования — оценить динамику функционального состояния почек у больных РАГ после процедуры радиочастотной абляции почечных симпатических нервов в зависимости от степени снижения центрального и периферического артериального давления и исходного состояния почек.

Материалы и методы

Клиническое одноцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности РЧА симпатических нервов почек у пациентов с РАГ было выполнено на базе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Всего в исследование было включено 22 человека (из них 9 мужчин) в возрасте от 27 до 65 лет (средний возраст пациентов составил $56,1 \pm 10,2$ года, возраст мужчин — $52,8 \pm 13,3$ года, возраст женщин — $58,4 \pm 7,0$ года) с наличием у них истинной резистентности к антигипертензивной терапии и обратившихся за консультацией в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России для обследования и коррекции/подбора антигипертензивной терапии в период с 2012 по 2015 год. В рамках предоперационного обследования пациентам также проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в сосудистом режиме для подтверждения соответствия пациентов анатомическим критериям проведения процедуры.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Возраст от 20 до 65 лет;

2. АД $\geq 160/100$ мм рт. ст. на фоне ежедневного регулярного приема 3 антигипертензивных препаратов и более, один из которых диуретик;

3. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись:

1. Наличие вторичной артериальной гипертензии;
2. Выраженное нарушение функции почек (исходное снижение СКФ < 45 мл/мин);

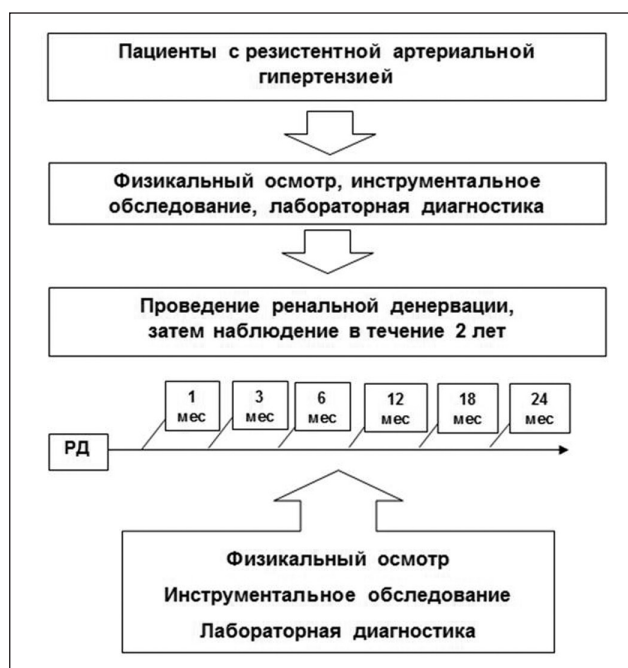
3. Верифицированные стенозы почечных артерий или анатомические особенности почечных сосудов: диаметр почечных артерий менее 4 мм (при удвоении почечной артерии решение принималось индивидуально);

4. Предшествующее стентирование почечной артерии по поводу реноваскулярной артериальной гипертензии;

5. Наличие значимой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, сахарного диабета, гипо- или гипертиреоза, ожирения с индексом массы тела > 40 кг/м², заболеваний печени, онкологических заболеваний, системных заболеваний соединительной ткани, больших хирургических вмешательств в течение 1 года до включения в исследование, злоупотребления алкоголем, беременности, лактации.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн исследования



Процедура РЧА симпатических почечных нервов осуществлялась после контрольной рентген-ангиографии через бедренную артерию стандартно

по методике Сельдингера (6F) при помощи специализированной системы эндоваскулярной абляции Symplicity компании (Medtronic Inc, Mountain View, Канада). РЧА ствола почечной артерии выполнялась билатерально по спирали от дистальной части почечной артерии (от бифуркации) к устью под контролем температурного режима специальным датчиком с целевым значением температуры концевых электродов 40–75 °С, с максимальной мощностью энергии 8 ватт и продолжительностью до 2 минут в условиях рентгеноперационной. Максимальное количество воздействий не превышало 8, и каждое воздействие выполнялось на расстоянии более 5 мм друг от друга в продольно-вращательном направлении. Каждое радиочастотное воздействие длилось обычно 120 секунд. Средняя длительность процедуры в среднем составила 35–45 минут.

Клиническое и лабораторное обследование пациентов включало в себя: измерения «офисных» значений АД (в соответствии с Европейскими рекомендациями 2013), СМАД с использованием прибора SpaceLabs (SpaceLabs Medical, США) по стандартной методике, оценку систолического и диастолического аортального давления (ЦАДс и ЦАДд) методом аппланационной тонометрии при помощи прибора SphygmoCor (AtCor Medical, Сидней, Австралия), УЗИ почечных артерий с оценкой спектра кровотока на аппарате Vivid-7 (General Electric, США) в В-режиме в магистральных, междолевых и дуговых артериях, исследование уровня креатинина в сыворотке крови методом Яффе (ручного иммуно-

ферментного анализа), уровня альбуминурии полуколичественным методом при помощи индикаторных тест-полосок, измерение ренина и альдостерона крови с определением альдостерон-ренинового соотношения методом твердофазного иммуноферментного анализа (наборы EIA-5125 для ренина и EIA-5298 для альдостерона на 96 определений каждый), измерение цистатина С в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом с латексным усилением (набор 04975723190 Цистатин С Tina-quant Cystatin C, 96 определений), определение маркеров поражения почек в суточной моче — L-FABP (набор HK404 Liver-FABP, FABP1, 192 определения) и KIM-1 (ИФА набор CSB-EL010144HU Human Kidney injury molecule 1, Kim-1 ELISA Kit, 96 определений) методом ручного планшетного иммуноферментного анализа, NGAL в суточной моче — методом фотометрического анализа (набор 1P3725 ARC NGAL, 100 определений). Нормальными значениями цистатина С в возрасте пациентов от 27 до 65 лет считались значения от 0,5 до 1,0 мг/мл. Расчет СКФ проводился по уровню креатинина и цистатина С сыворотки крови при помощи расчетной формулы CKD-EPI. МСКТ проводилась на аппарате Magnetom Tria aTim 3 T Siemens (Германия).

Перед включением в исследование отменялись препараты, влияющие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, антагонисты альдостерона за 14 дней до проведения планируемых исследований (период «отмыва»), с заменой данных препаратов на альфа-адреноблокаторы, агонисты

Таблица 1

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ РАДИОЧАСТОТНУЮ АБЛАЦИЮ ПОЧЕЧНЫХ СИМПАТИЧЕСКИХ НЕРВОВ**

Показатели	Пациенты с РАГ, перенесшие оперативное вмешательство (n = 22)
Средний возраст, годы	56,5 (27; 65)
Пол (м/ж), количество	9/13
Рост, м	1,6 (1,5; 1,9)
ИМТ, кг/м ²	29,9 (25,0; 35,5)
Длительность АГ, годы	21 (5; 50)
АД, «офисное», мм рт. ст.	159,0 (143; 221) / 103 (91; 138)
ССАД, мм рт. ст.	160,0 (147; 192) / 101,5 (92; 125)
ЦАД, мм рт. ст.	151,0 (134; 193) / 95,5 (72; 137)
Креатинин крови, мкмоль/л	73,0 (50; 149)
СКФ СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	90,5 (47; 106)
Доля пациентов с ХБП С3а стадии, %	13,6

Примечание: ИМТ — индекс массы тела; АД — артериальное давление; ССАД — среднесуточное систолическое артериальное давление; ЦАД — центральное аортальное диастолическое давление; СКФ СКД-EPI — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина крови; ХБП — хроническая болезнь почек; РАГ — резистентная артериальная гипертензия. Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений.

I₁-имидазолиновых рецепторов при отсутствии противопоказаний к их применению. В последующем после выполнения оперативного вмешательства все пациенты получали стандартизованную терапию (три и более антигипертензивных препарата, с обязательным включением препаратов из группы ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов к АП, блокаторов кальциевых каналов, бета-блокаторов, а также диуретических препаратов), глобального изменения классов и количества принимаемых препаратов не происходило в течение всего периода наблюдения. Лишь у трех пациентов были уменьшены дозы блокаторов кальциевых каналов в связи с выраженным снижением АД после проведения процедуры. В процессе наблюдения все пациенты были инструктированы о необходимости сохранения прежнего режима приема лекарственной терапии. Оценка приверженности пациентов к лечению оценивалась при помощи стандартного опроса на визитах.

Общая характеристика группы пациентов, перенесших операцию РЧА почечных симпатических нервов, представлена в таблице 1.

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проводился с помощью программы статистической обработки информации IBM SPSS Statistics версия 22.Ru (StatSoft Inc., Tulsa, OK, США). Для показателей, заметно отличающихся от нормального распределения, результаты представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Применялись методы описательной статистики, при сравнении показателей для оценки различий между группами в количественных признаках при распределениях, отличающихся от нормального, применялись непараметрические тесты Уилкоксона, ANOVA с использованием критерия Данна для post-hoc сравнений. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Настоящее исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. Все участники исследования подписывали информированное согласие до включения в исследование. Вся собранная информация остается строго конфиденциальной в соответствии с законодательством РФ.

Результаты

На протяжении 2 лет наблюдения результаты обследования доступны у 22 человек. Ни в одном случае не было выявлено признаков повреждения

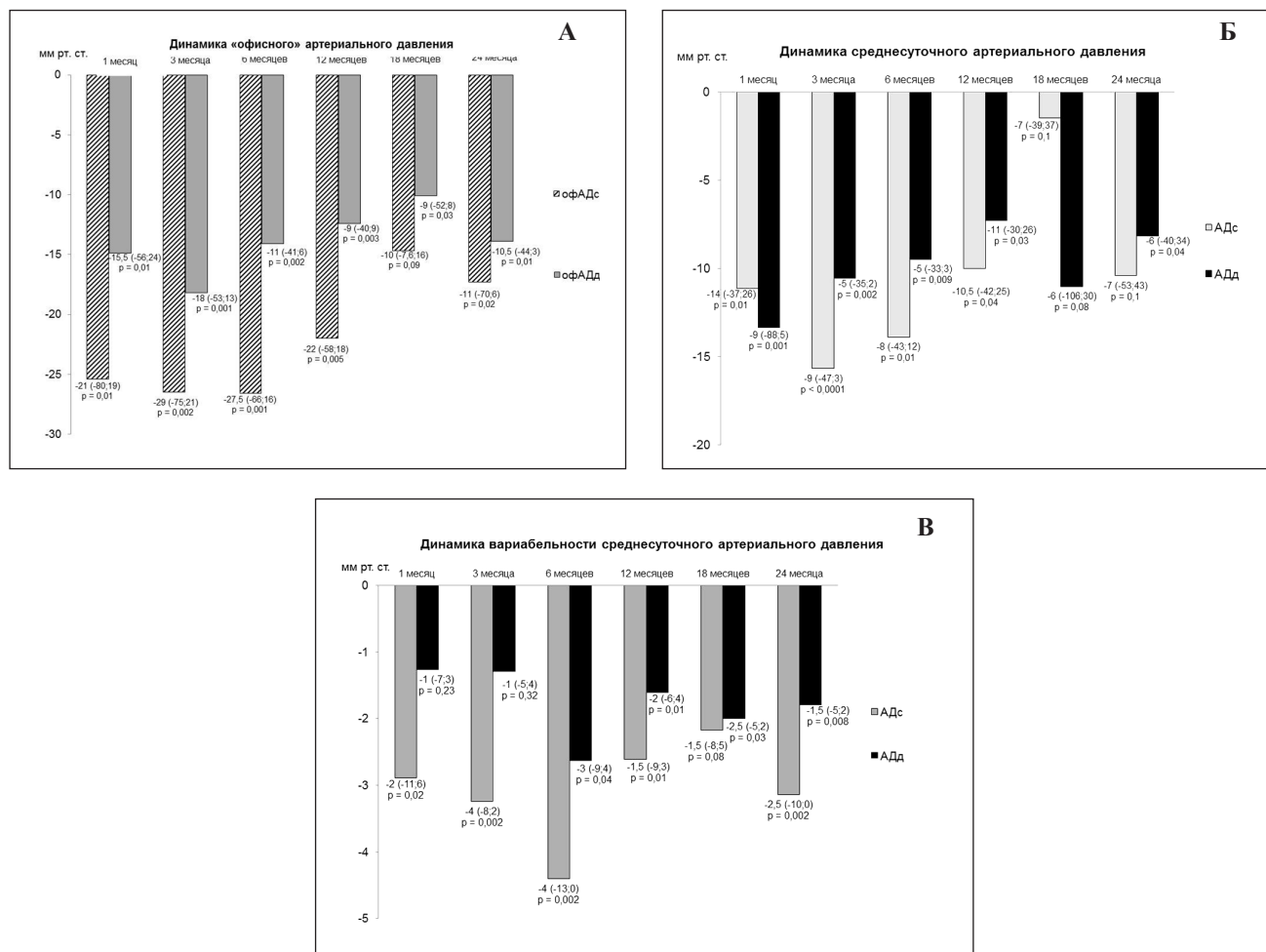
почечных артерий по данным интраоперационной ангиографии, поражения почечной артерии в более отдаленном периоде наблюдения (через 12 месяцев после операции — по данным контрольной МСКТ почечных артерий), а также признаков острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде по данным уровня креатинина крови и СКФ_СКД-EPI. Анализ эффективности процедуры показал, уже через месяц после проведения операции отмечалось значимое снижение «офисных» показателей АД, которое сохранялось в динамике на протяжении 2 лет наблюдения, однако выраженность снижения уровня АД постепенно снижалась (рис. 2А).

По данным СМАД в динамике после операции, значимое снижение среднесуточного систолического АД (САД) наблюдалось в течение 1 года после операции, а среднесуточного диастолического АД (ДАД) — в течение 2 лет после операции (рис. 2Б). Также отмечалось снижение среднесуточных показателей вариабельности САД и ДАД в течение двухлетнего периода наблюдения после процедуры (рис. 2В).

Выраженное снижение показателей систолического и диастолического центрального аортального давления (ЦАДс и ЦАДд) у пациентов было обнаружено уже через 1 месяц после проведения вмешательства и сохранялось в течение всего 2-летнего периода наблюдения (рис. 3).

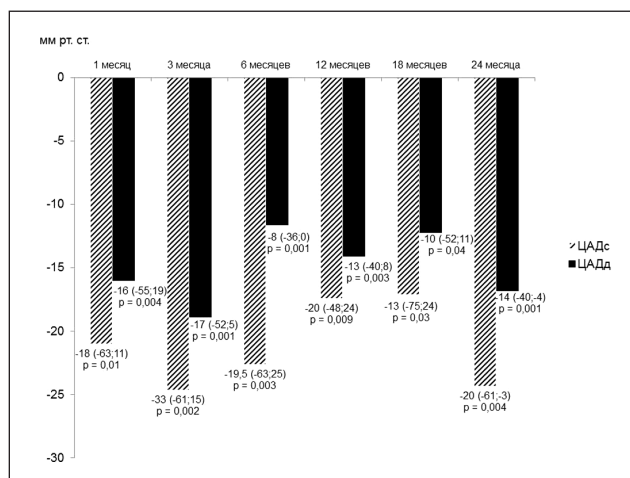
В ходе оценки безопасности процедуры в отношении функции почек по данным стандартных и новых биомаркеров у всех пациентов отмечалось некоторое повышение средних значений уровня креатинина крови и снижение СКФ, рассчитанной по формуле СКД-EPI (СКФ_СКД-EPI) в течение первых 3 месяцев наблюдения, затем снижение уровня креатинина и повышение СКФ_СКД-EPI спустя 1 год наблюдения и стабилизация данных показателей на протяжении еще 1 года наблюдения, несмотря на то, что данные изменения оказались статистически незначимы. Однако в дальнейшем средние значения СКФ_СКД-EPI и уровня креатинина крови оставались ниже их исходного уровня спустя 2 года наблюдения (рис. 4 и 5). Прирост уровня альбуминурии наблюдался у данных пациентов в период с 12 месяцев ($0,31 \pm 1,16$ против $0,12 \pm 0,28$ г/л; $p = 0,31$) до 2 лет ($0,4 \pm 1,31$ против $0,12 \pm 0,28$ г/л; $p = 0,15$) наблюдения, однако также оказался статистически незначимым. Также отмечалось постепенное увеличение уровня цистатина С крови, снижение СКФ, рассчитанной по уровню цистатина С и креатинина крови (СКФ_СКД-EPI_CysC_Cr) (рис. 6 и 7), и увеличение уровня L-FABP мочи на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения (рис. 8).

Рисунок 2. Динамика показателей артериального давления после ренальной денервации



Примечание: А — динамика уровня артериального давления по данным «офисных» измерений; Б — динамика среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления; В — динамика вариальности среднесуточного артериального давления по данным суточного мониторинга артериального давления; АДс — уровень среднесуточного систолического артериального давления; АДд — уровень среднесуточного диастолического артериального давления; p-уровень — сравнение исходных абсолютных характеристик значений артериального давления и в точке отсечения.

Рисунок 3. Динамика показателей центрального аортального давления после ренальной денервации



Примечание: ЦАДс — уровень центрального систолического артериального давления; ЦАДд — уровень центрального диастолического артериального давления; p-уровень — сравнение исходных абсолютных характеристик значений артериального давления и в точке отсечения.

Рисунок 4. Динамика уровня креатинина крови после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

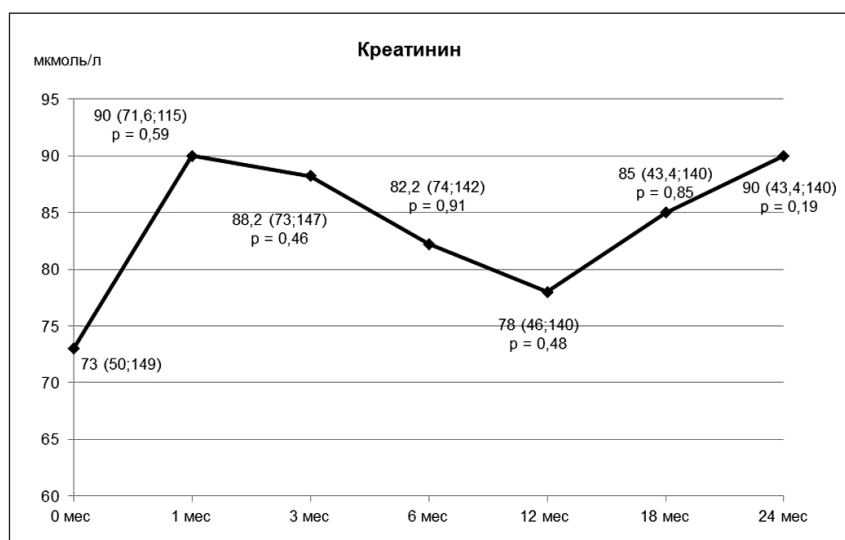


Рисунок 5. Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-EPI с учетом уровня креатинина крови, после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

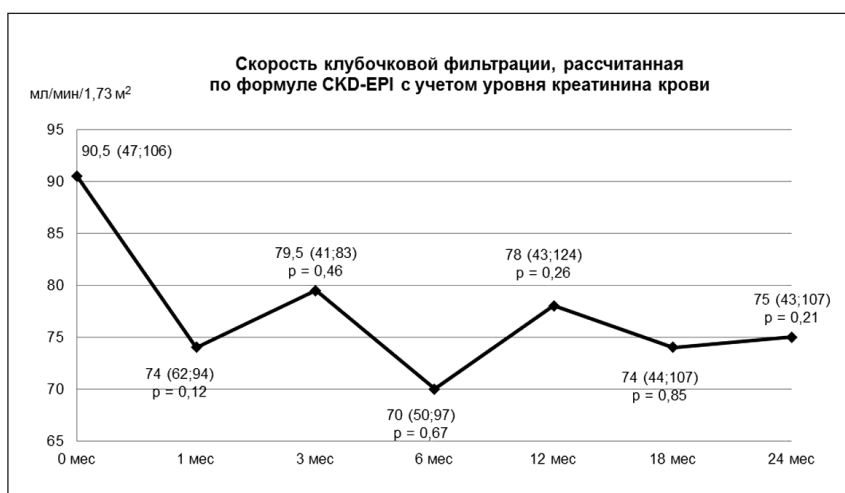


Рисунок 6. Динамика уровня цистатина С крови после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

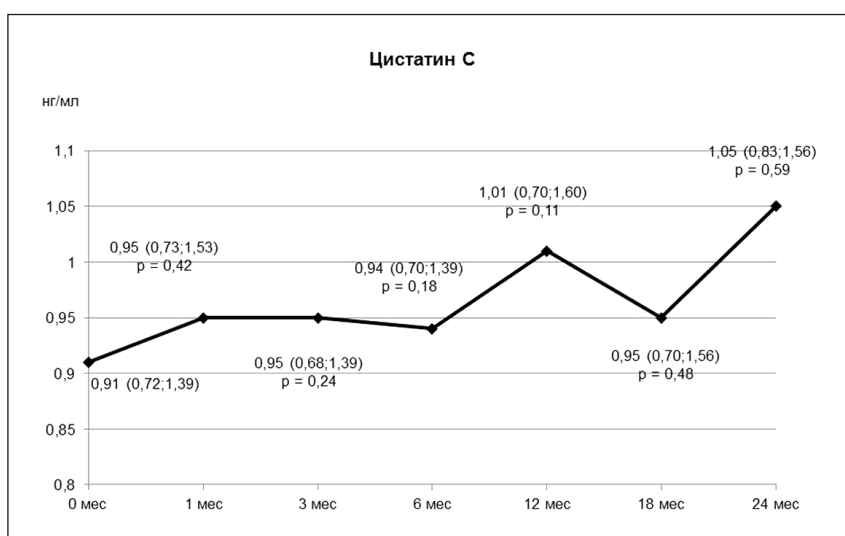
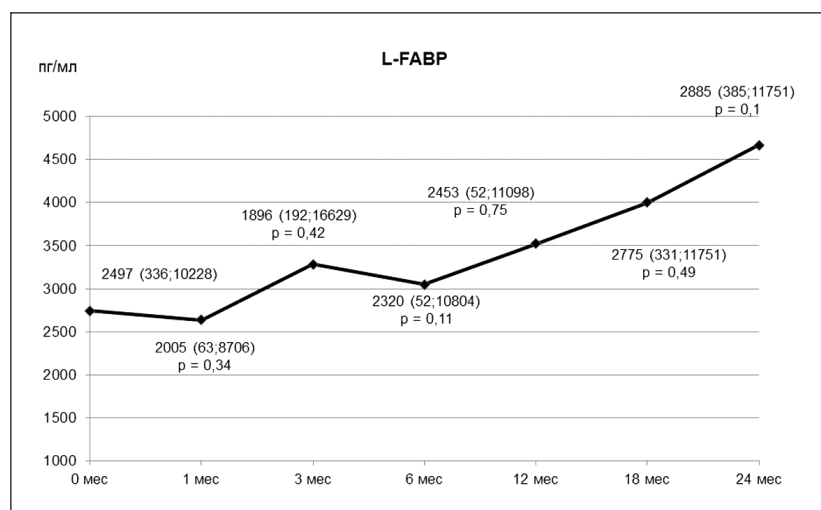


Рисунок 7. Динамика уровня скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов

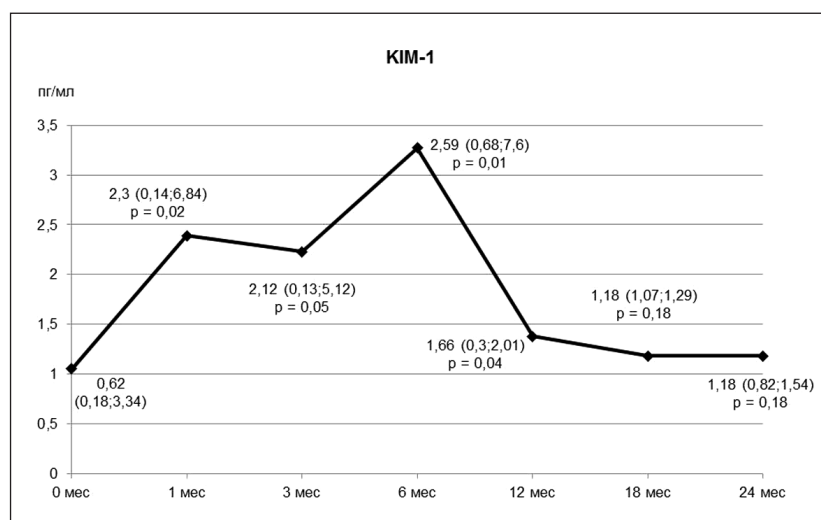


Рисунок 8. Динамика уровня L-FABP мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов



Примечание: L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты.

Рисунок 9. Динамика уровня KIM-1 мочи после радиочастотной абляции почечных симпатических нервов



Примечание: KIM-1 — молекула повреждения почек 1-го типа.

Таблица 2

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ СТАНДАРТНЫХ МАРКЕРОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

Показатель АД	Группа 1 ($\Delta\text{АД} > 0$ мм рт. ст.)	Группа 2 ($\Delta\text{АД}$ от 0 до –30 мм рт. ст.)	Группа 3 ($\Delta\text{АД} \geq 31$ мм рт. ст.)	р
Δ ССАДс	Повышение креатинина через 6 месяцев, мкмоль/л			
	80 (74–81) n = 5	88,2 (83,4–93,0) n = 9	121 (103–142) n = 8	F = 61,987; p = 0,004
Δ ЦАДд	Повышение креатинина через 6 месяцев, мл/мин/1,73 м²			
	72,2 (61,0–83,4) n = 4	81,0 (70,0–103,0) n = 11	131,5 (121,0–142,0) n = 7	F = 23,476; p = 0,01
Δ ССАДд	Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня креатинина крови, через 2 года, мл/мин/1,73 м²			
	85,5 (72–107) n = 8	66,5 (43–120) n = 9	47,5 (45–50) n = 5	F = 5,819; p = 0,02

Примечание: АД — артериальное давление; Δ ССАДс — изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления; Δ ЦАДд — изменение уровня центрального аортального диастолического давления; Δ ССАДд — изменение уровня среднесуточного диастолического артериального давления. Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений.

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПО ДАННЫМ НОВЫХ БИОМАРКЕРОВ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СНИЖЕНИЯ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ**

АД	Группа 1 ($\Delta\text{АД} > 0$ мм рт. ст.)	Группа 2 ($\Delta\text{АД}$ от 0 до –30 мм рт. ст.)	Группа 3 ($\Delta\text{АД} \geq 31$ мм рт. ст.)	р
Δ ССАДс	Повышение цистатина С через 3 месяца, нг/мл			
	0,83 (0,75;1,06) n = 4	0,89 (0,68;1,37) n = 12	1,32 (0,95;1,39) n = 6	F = 2,882; p = 0,04
	Снижение скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ с учетом уровня цистатина С и креатинина крови, через 6 месяцев, мл/мин/1,73 м²			
	74 (73–79) n = 5	90,0 (67–106) n = 8	55 (53–77) n = 9	F = 48,998; p = 0,02
Δ ЦАДс	Повышение цистатина С через 6 месяцев, нг/мл			
	0,92 (0,85;1,28) n = 4	0,89 (0,70;1,03) n = 11	1,3 (1,22;1,39) n = 7	F = 6,156; p = 0,01
Δ ОФАДд	Повышение КІМ-1 через 3 месяца, пг/мл			
	2,12 (0,28–4,16) n = 4	1,66 (0,13–2,76) n = 12	4,43 (3,74–5,12) n = 6	F = 3,663; p = 0,03
	Повышение L-FABP через 6 месяцев, пг/мл			
	2680,4 (2320,0–5593,6) n = 5	720,0 (52,4–3320,8) n = 10	7015,6 (4235,6–10803,8) n = 7	F = 12,103; p = 0,002

Примечание: АД — артериальное давление; L-FABP — печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты; КІМ-1 — молекула повреждения почек 1-го типа; Δ ССАДс — изменение уровня среднесуточного систолического артериального давления; Δ ЦАДс — изменение уровня центрального аортального систолического давления; Δ оФАДд — изменение уровня «офисного» диастолического артериального давления. Значения представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений.

При этом было отмечено статистически значимое увеличение концентрации КИМ-1 мочи спустя 1 месяц после денервации, что сохранялось на протяжении 1 года наблюдения, но спустя 18 месяцев и 2 года наблюдения его уровень значимо не отличался от исходного (рис. 9).

Уровень NGAL мочи практически не отличался от исходных значений на протяжении всего периода наблюдения.

Далее нами была проведена оценка изменения функции почек после процедуры в зависимости от степени снижения уровня АД и исходного состояния почек. В зависимости от степени снижения АД, учитывая «офисные» и среднесуточные показатели АД, а также данные ЦАД, всех пациентов мы распределили на три группы: Группа 1 — повышение АД после процедуры (выше 0 мм рт. ст.); Группа 2 — снижение АД от 0 и до –30 мм рт. ст.; Группа 3 — снижение АД от 31 мм рт. ст. и более — и провели сравнительный анализ значений исследуемых биомаркеров в этих группах (табл. 2 и 3). Пациенты в данных группах значимо не различались по возрасту, полу, антропометрическим данным и СКФ, рассчитанной по уровню креатинина и формуле СКД-EPI.

Значимых изменений показателей ренина, альдостерона крови и альдостерон-ренинового соотношения ($Z = -0,235$, $p = 0,81 \dots Z = -0,447$, $p = 0,65$), ультразвуковых показателей внутрипочечного кровотока ($Z = -0,985$, $p = 0,32 \dots Z = -1,125$, $p = 0,26$) в динамике через 1, 3, 6, 12, 18 и 24 месяца выявлено не было.

Стоит отметить, что в основном ответчиками на операцию (снижение САД и ДАД более 5 мм рт. ст. по данным СМАД) являлись пациенты с исходно более высоким уровнем АД по данным измерения офисного АД, СМАД и ЦАД.

Обсуждение

Проведенное нами исследование имело ряд ограничений: малый объем выборки, большой разброс данных в полученных результатах.

Анализ группы пациентов с РАГ АГ до и после проведения РЧА почечных симпатических нервов показал достаточно выраженное и стойкое снижение уровня АД после выполнения данной процедуры, как по данным «офисных» значений АД, так и по данным среднесуточных значений АД, по крайней мере в течение 1 и 2 лет наблюдения, несмотря на отсутствие статистически значимого уменьшения активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Было отмечено снижение вариабельности среднесуточных показателей АД, что является дополнительным положительным эффектом ренальной денервации. Стоит отметить, что значимое снижение уровня АД у пациентов произошло уже в пер-

вые месяцы после вмешательства и сохранялось на протяжении всего периода наблюдения, однако выраженность снижения уровня АД несколько ослабевала к концу первого и второго года наблюдения. Отсутствие статистически значимого снижения уровня АД по сравнению с исходным наблюдалось только по данным среднесуточных показателей САД спустя 2 года после операции. Похожие результаты были получены и в многочисленных проведенных ранее исследованиях, в которых было показано как снижение периферического АД по данным «офисных» измерений и СМАД, так и его вариабельности, в том числе независимо от снижения самих показателей АД [13, 14].

Выраженное и стойкое снижение уровня АД после выполнения процедуры отмечалось не только по данным измерения периферического АД в нашем исследовании, но даже в большей степени по данным показателей ЦАД. Снижение данных показателей также было выявлено в первые месяцы после вмешательства и сохранялось на прежнем уровне на протяжении всех 24 месяцев наблюдения. Аналогичные результаты встречались и в данных зарубежных исследований [15].

Несмотря на отсутствие статистически значимых изменений уровня креатинина и цистатина С крови, расчетной СКФ_СКД-EPI_CysC_Сг, уровня NGAL и L-FABP мочи, функция почек у пациентов, включенных в наше исследование, после выполнения операции имела тенденцию к ухудшению. Особенно стоит отметить наличие статистически значимого повышения уровня КИМ-1 в моче в первые месяцы послеоперационного периода и далее на протяжении 1 года наблюдения — в период максимального снижения уровня АД. В зарубежных исследованиях, как по данным новых, так и по данным более известных и изученных биомаркеров, ухудшения функции почек не отмечалось [16].

Стоит отметить, что настоящая работа впервые демонстрирует исследование функции почек в динамике после выполнения вмешательства при помощи новых биомаркеров поражения почек именно в долгосрочном периоде. Особого внимания заслуживают полученные в нашем исследовании результаты, свидетельствующие о повышении всех изучаемых нами биомаркеров поражения почек, а также снижении СКФ, рассчитанной как по уровню креатинина, так и по уровню цистатина С в крови, в первом полугодии наблюдения в результате избыточного снижения АД после выполнения вмешательства (более 30 мм рт. ст.), что может свидетельствовать о возникновении феномена J-образной кривой в отношении почек. Повышение всех биомаркеров было ассоциировано со снижением как «офисных» значений

АД, среднесуточных, так и ЦАД ниже 30 мм рт. ст. Учитывая стандартный протокол ведения операции, одинаковое количество аппликаций и время воздействия на почечные артерии, выявленное ухудшение функции почек не может являться повреждением почек в результате оперативного вмешательства, а дает основание предположить, что слишком резкое снижение уровня АД у пациентов с РАГ и выраженным поражением органов-мишеней в результате операции может спровоцировать повреждение сосудистой стенки, возникновение гипоперфузии клубочков почек, снижение почечной функции и дальнейшее увеличение сердечно-сосудистого риска.

Заключение

У пациентов с РАГ, прошедших процедуру РЧА почечных симпатических нервов, наблюдается стойкое и достаточно выраженное снижение АД по данным «офисных» значений АД, ЦАД и СМАД в течение первого полугодия наблюдения. К концу двухлетнего периода наблюдения у данных пациентов несколько ослабевает выраженность снижения уровня АД.

Несмотря на то, что в общей группе пациентов, прошедших процедуру ренальной денервации, не наблюдалось статистически значимых признаков повреждения почек по данным показателей внутривенного сосудистого сопротивления и исследуемым биомаркерам, в течение первого полугодия у данных пациентов происходит нарастание уровня креатинина крови, снижение СКФ, СКД-ЕП, прогрессивное нарастание уровня цистатина С в сыворотке крови и уровня L-FABP в моче в течение двухлетнего периода наблюдения и статистически значимое увеличение уровня KIM-1 в моче в течение 1 года наблюдения. Спустя 2 года после операции функция почек по данным стандартных и новых биомаркеров поражения почек улучшается, однако остается ниже исходного уровня.

Повышение всех исследуемых биомаркеров, снижение функции почек у пациентов в период максимального снижения уровня АД может быть связано с избыточным снижением уровня АД, в связи с чем можно предположить возникновение феномена J-образной кривой в отношении почек, что может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям в дальнейшем.

Финансирование / Financial support

Анализ, интерпретация данных и подготовка статьи к публикации проводились при поддержке Гранта Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ Российской Федерации НШ-5508.2018.7 (соглашение

№ 14.W02.18.5508-НШ от 17.01.2018). / The data analysis and the publication were supported by the Grant of the President of Russian Federation for the Leading Scientific Schools of Russia НШ-5508.2018.7 (agreement № 14.W02.18.5508-НШ, 17.01.2018).

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635–1642. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064
2. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275–81. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3
3. Damascelli B, Patelli G, Tichá V, Della Rocca F, Lattuada S, Sala C et al. Catheter-based radiofrequency renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *J Vasc Intervent Radiol*. 2013;24(5):632–639. doi:10.1016/j.jvir.2013.01.491
4. Simplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911–917. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163014
5. Esler MD, Böhm M, Sievert H, Rump CL, Schmieder RE, Krum H et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2014;35(26):1752–9. doi:10.1093/eurheartj/ehu209
6. Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903–9. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9
7. Mountfort K, Mahfoud F, Schmieder R, Davies J, Kandzari DE, Weil J et al. Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation — Long-Term Symplicity™ Renal Denervation Clinical Evidence, New Data And Future Perspectives. *Intervent Cardiol Rev*. 2013;8(2):118–123. doi:10.15420/icr.2013.8.2.118
8. Mahfoud F, Böhm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *European Heart Journal*. 2019;40(42):3474–3482. doi:10.1093/eurheartj/ehz118.
9. Миронова С. А., Звартау Н. Э., Конради А. О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? *Артериальная гипертензия*. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550. [Mironova SA, Zvartau NE, Konradi AO. Kidney injury in arterial hypertension: can we trust the old markers? *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2016;22(6):536–550. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-6-536-550. In Russian].
10. Mahfoud F, Cremers B, Janker J, Link B, Vonend O, Ukena C et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2012;60(2):419–24. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193870
11. Dörr O, Liebetrau C, Möllmann H, Gaede L, Troidl C, Wiebe J et al. Long-term verification of functional and structural

renal damage after renal sympathetic denervation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87(7): 1298–303. doi:10.1002/ccd.26355

12. Robles NR, Hernandez-Gallego R, Fici F, Grassi G et al. Does a blood pressure J curve exist for patients with chronic kidney disease? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(8):764–770. doi:10.1111/jch.13024

13. Tsioufis CP, Papademetriou V, Dimitriadis KS, Kasiakogias A, Tsiachris D, Worthley MI et al. Catheter-based renal denervation for resistant hypertension: Twenty-four month results of the EnligHTN™ I first-in-human study using a multi-electrode ablation system. *Int J Cardiol.* 2015;201:345–350. doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.069

14. Persu A, Gordin D, Jacobs L, Thijs L, Bots ML, Spiering W et al. European Network COordinating research on Renal Denervation (ENCOREd). Blood pressure response to renal denervation is correlated with baseline blood pressure variability: a patient-level meta-analysis. *J Hypertens.* 2018;36(2):221–229. doi:10.1097/HJH.0000000000001582

15. Ott C, Franzen KF, Graf T, Weil J, Schmieder RE, Reppel M et al. Renal denervation improves 24-hour central and peripheral blood pressures, arterial stiffness, and peripheral resistance. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(2):366–372. doi:10.1111/jch.13193

16. Sanders MF, Reitsma JB, Morpey M, Gremmels H, Bots ML, Pisano A et al. Renal safety of catheter-based renal denervation: systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(9):1440–1447. doi:10.1093/ndt/gfx088

Информация об авторах

Панарина Светлана Алексеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных);

Юдина Юлия Сергеевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (анализ и интерпретация данных);

Ионов Михаил Васильевич — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник Института трансляционной медицины, Университет ИТМО (анализ и интерпретация данных);

Авдонина Наталья Георгиевна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Емельянов Игорь Витальевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории патогенеза и терапии артериальной гипертензии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Васильева Елена Юрьевна — заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Китаева Елена Андреевна — врач ультразвуковой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

(разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Зверев Дмитрий Анатольевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией Интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Звартау Надежда Эдвиновна — заместитель генерального директора по работе с регионами; доцент кафедры внутренних болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания);

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, директор Института трансляционной медицины Университета ИТМО (проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи).

Author information

Svetlana A. Panarina, MD, Junior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (development of concept and design, analysis and interpretation of data);

Iuliia S. Iudina, MD, Junior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (analysis and interpretation of data);

Michael V. Ionov, MD, Junior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher, Translational Medicine Institute, ITMO University (analysis and interpretation of data);

Natalia G. Avdonina, MD, Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Igor V. Emelyanov, MD, PhD, Senior Researcher, Research Department for Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Elena U. Vasil`eva, MD, Head, Central Clinical and Diagnostic Laboratory, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Elena A. Kitaeva, MD, Ultrasound Specialist, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Dmitry A. Zverev, MD, PhD, Senior Researcher, Department for Interventional Surgery, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Nadezhda E. Zvartau, MD, Deputy General Director for Work with Regions; Associate Professor, Department of Internal Medicine IME, Almazov National Medical Research Centre (development of the concept and design, verification of critical intellectual content);

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre, Director, Translational Medicine Institute, ITMO University (verification of critical intellectual content, final approval for the publication of the manuscript).