

ISSN 1607-419X

ISSN 2411-8524 (Online)

УДК 612.819.916:616.12-008.331.1-092.9



## Оценка с помощью метаанализа эффекта почечной денервации в терапии эссенциальной гипертензии у крыс линии SHR

Н. В. Кузьменко<sup>1, 2</sup>, В. А. Цырлин<sup>1</sup>,  
М. Г. Плисс<sup>1</sup>, М. М. Галагудза<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования «Первый Санкт-  
Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И. П. Павлова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию  
28.10.24 и принята к печати 05.11.24.*

### Резюме

У 90% людей, страдающих артериальной гипертензией (АГ), диагностируется эссенциальная гипертензия (ЭГ). Наряду с медикаментозной терапией для снижения уровня артериального давления (АД) при ЭГ в клинической практике используется денервация почек (ДП). В экспериментальных исследованиях моделью ЭГ является гипертензия у крыс линии SHR. **Цель работы** — исследовать с помощью метаанализа публикаций эффект ДП на уровень АД у крыс линии SHR и его зависимость от стадии ЭГ, исходного уровня АД, синдрома «белого халата», диеты, наличия почечной недостаточности, методики процедуры. **Материалы и методы.** Для метаанализа было отобрано 55 работ, в которых был представлен уровень АД у крыс линии SHR после ДП. В 51 работе ДП подвергались крысы с двумя почками (в 8 работах исследовалась односторонняя тотальная ДП, в 41 — двусторонняя ДП (в 3 работах удалялись афферентные нервы, в 5 — осуществлялась тотальная денервация почек радиочастотным методом, в остальных тотальная денервация осуществлялась хирургически-химическим методом). В 5 публикациях исследовался эффект ДП у крыс с двумя почками, содержащихся на высокосолевогой диете. В 4 работах ДП проводилась крысам с одной почкой (вторая почка удалялась). **Результаты.** Двусторонняя тотальная ДП (как хирургически-химическая, так и радиочастотная) эффективно снижает АД у крыс линии SHR как при стандартной, так и при высокосолевогой диете, а также замедляет, но не предотвращает развития ЭГ. Изменения систолического АД после ДП составляют  $-23,59$  [ $-27,88, -19,29$ ] мм рт. ст. ( $-8,4$  [ $-16,8, -6,4$ ] %), диастолического АД  $-19,96$  [ $-23,74, -16,19$ ] мм рт. ст. ( $-12,14$  [ $-17,69, -6,15$ ] %). Кроме того, двусторонняя тотальная ДП уменьшает активность ренин-ангиотензиновой системы и уровень норадреналина. Наблюдаемый антигипертензивный эффект ДП приблизительно в 2 раза ниже при телеметрической регистрации АД, чем при мануальном измерении на хвостовой артерии, что указывает на уменьшение синдрома «белого халата» после ДП. При сохранении двух почек односторонняя ДП не вызывает снижения АД. **Заключение.** Почечные нервы вносят существенный вклад в поддержание ЭГ, влияя на уровень АД как в состоянии покоя, так и при эмоциональном стрессе. Однако для решения вопроса о роли афферентации от почек в поддержании ЭГ требуются дополнительные исследования.

**Ключевые слова:** эссенциальная гипертензия, крысы линии SHR, денервация почек, почечные нервы, артериальное давление

Для цитирования: Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г., Галагудза М. М. Оценка с помощью метаанализа эффекта почечной денервации в терапии эссенциальной гипертензии у крыс линии SHR. Артериальная гипертензия. 2024;30(6):514–536. doi:10.18705/1607-419X-2024-2471. EDN: SZJDFC

## Meta-analytic evaluation of the effect of renal denervation in the treatment of essential hypertension in SHR rats

N. V. Kuzmenko<sup>1, 2</sup>, V. A. Tsyrlin<sup>1</sup>,  
M. G. Pliss<sup>1</sup>, M. M. Galagudza

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre,  
St Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
St Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Nataliya V. Kuzmenko,  
Almazov National Medical  
Research Centre,  
2 Akkuratov str., St Petersburg,  
197341 Russia.  
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 28 October 2024;  
accepted 05 November 2024.

### Abstract

Essential hypertension (EH) is diagnosed in 90% of people suffering from arterial hypertension (HTN). Along with drug therapy, renal denervation (RD) is used in clinical practice to reduce blood pressure (BP) in EH. In experimental studies, hypertension in SHR rats is a model of EH. **The aim of the work** is to study, using a meta-analysis, the effect of RD on BP in SHR rats and its dependence on the stage of EH, initial BP, “white coat syndrome”, diet, presence of renal failure, and the method of the procedure. **Materials and methods.** For the meta-analysis, 55 studies were selected that presented the level of BP in SHR rats after RD. In 51 studies, rats with two kidneys were subjected to RD (in 8 studies, unilateral total RD was studied, in 41 studies, bilateral RD (in 3 studies, afferent nerves were removed, in 5 studies, total denervation of the kidneys was performed using the radiofrequency method, in the rest, total denervation was performed using the surgical-chemical method). In 5 publications, RD effect was studied in rats with two kidneys kept on a high-salt diet. In 4 studies, RD was performed on rats with one kidney (the second kidney was removed). **Results.** Bilateral total RD (both surgical-chemical and radiofrequency) effectively reduces BP in SHR rats with both standard and high-salt diets, and slows down, but does not prevent, the development of EH. After RD changes in systolic blood pressure are  $-23.59$  [ $-27.88, -19.29$ ] mmHg ( $-8.4$  [ $-16.8, -6.4$ ] %), changes in diastolic blood pressure are  $-19.96$  [ $-23.74, -16.19$ ] mmHg ( $-12.14$  [ $-17.69, -6.15$ ] %). In addition, bilateral total RD reduces the activity of the renin-angiotensin system and the level of norepinephrine. The observed antihypertensive effect of RD is approximately 2 times lower with telemetric recording of BP than with manual measurement on the tail artery, which indicates a decrease in the “white coat” syndrome after RD. With preservation of both kidneys, unilateral RD does not cause a decrease in BP. **Conclusion.** Renal nerves make a significant contribution to the maintenance of EH, affecting the level of BP both at rest and under emotional stress. However, additional studies are required to resolve the issue of the role of afferentation from the kidneys in maintaining EH.

**Key words:** essential hypertension, SHR rats, renal denervation, renal nerves, arterial pressure

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG, Galagudza MM. Meta-analytic evaluation of the effect of renal denervation in the treatment of essential hypertension in SHR rats. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(6):514–536. doi:10.18705/1607-419X-2024-2471. EDN: SZJDFC

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 1 млрд человек страдают артериальной гипертензией (АГ), и с каждым годом количество людей с диагнозом АГ увеличивается. У подавляющего числа пациентов (90%) диагностируется эссенциальная гипертензия (ЭГ) [1]. Существенную роль в развитии ЭГ играют генетические и эпигенетические факторы, ассоциированные с повышением активности симпатической нервной системы (СНС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ремоделированием сердца и сосудов, снижением вазодилатации, увеличением объема крови [1].

Наряду с медикаментозной терапией для снижения уровня артериального давления (АД) при ЭГ в клинической практике используется денервация почек (ДП). По результатам метаанализов у пациентов с резистентной гипертензией гипотензивный эффект ДП варьирует от 5 до 29 мм рт. ст. [2, 3].

Эффект ДП связывают с подавлением синтеза ренина, реабсорбции натрия и почечного сосудистого сопротивления, вызванных эфферентной денервацией. Кроме того, есть предположения, что афферентная ДП модулирует сенсорные сигналы от почек в центральную нервную систему (ЦНС) для подавления симпатического оттока [4]. Однако до сих пор остается не до конца ясной зависимость гипотензивного эффекта ДП от стадии ЭГ, исходного уровня АД, синдрома «белого халата», диеты, наличия почечной недостаточности, методики процедуры. К настоящему времени проведено много работ, исследующих ДП на экспериментальной модели ЭГ (на спонтанно гипертензивных крысах линии SHR). **Цель данного исследования** — провести метаанализ этих публикаций.

## Материалы и методы

Метаанализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск исследований осуществлялся в 2024 году на английском и русском языках, независимо двумя людьми, в базах PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary без ограничения периода публикации. При поиске были использованы ключевые слова, характеризующие исследуемые параметры гемодинамики (артериальное давление, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление), которые сочетались с основным воздействием (денервация почек, почечная денервация, абляция почечных артерий, денервация почечных артерий), дополнительным воздействием (нефрэктомия, высокосолевого диета), объектом исследования (крысы линии SHR). Кроме того, были

просмотрены списки литературы публикаций, отобранных для метаанализа.

В метаанализ не были включены исследования эффекта острой ДП, когда уровень АД измерялся сразу после ДП. Также в метаанализ не вошли работы, исследующие ДП способом дорсальной ризотомии (рассечения дорсальных корешков, через которые афферентные почечные нервы проходят в спинной мозг), поскольку при ней не происходит специфической абляции почечных афферентных нервов. Кроме того, такие исследования единичные, и в них ДП обычно сочетается с односторонней нефрэктомией.

Из отобранных публикаций были извлечены данные по уровню АД (в мм рт. ст.), систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) у крыс, подвергшихся ДП, и животных из контрольной группы линий SHR и Wistar-Kyoto (WKY). Далее данные объединялись в подгруппы по времени, прошедшему после денервации, по исходному уровню АД, по возрасту крыс, по способу денервации, по способу измерения АД. Отдельно исследовались животные на высокосолевого диете, а также крысы с одной почкой. Изменения АД были рассчитаны в мм рт. ст. и в процентах от АД в контрольной группе. Кроме того, было исследовано влияние способа регистрации на изменение частоты сердечных сокращений (уд/мин) после ДП. Также были извлечены данные по уровню циркулирующих ренина, норадреналина, ангиотензина II, альдостерона у крыс линии SHR, подвергшихся двусторонней тотальной ДП. Мы не исследовали с помощью метаанализа влияния ДП на диурез и экскрецию натрия, поскольку разные авторы по-разному рассчитывали и отображали эти показатели.

Метаанализ результатов исследований был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library), Excel, GraphPad Prism. Для анализа был использован inverse variance тест (Mean Difference). Гетерогенность, включенных в метаанализ исследований, устанавливали по критерию  $I^2$ . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями [5]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Предвзятость при отборе публикаций проверялась с помощью графиков-воронок. Доверительный интервал — 95%. Различия и корреляции считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В базах научной литературы по ключевым словам было найдено 187 публикаций (из них 11 обзорных).

ров литературы). Для метаанализа было отобрано 55 работ [6–60], в которых был представлен уровень АД у SHR крыс после ДП (табл. 1). В 51 работе [6–56] ДП подвергались крысы с двумя почками, в 4 работах [57–60] — с одной почкой. В 5 публикациях [28, 29, 39, 55, 56] исследовался эффект ДП у крыс с двумя почками, содержащимися на высокосолевого диете; в одной из этих работ [56] использовалась линия животных, чувствительных к соли (табл. 1). Графики-воронки не показали предвзятости при отборе публикаций.

*Влияние способа ДП на снижение уровня АД у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете*

В 8 работах исследовалась односторонняя тотальная ДП, в 40 — двусторонняя ДП (в трех работах [21, 34, 52] — афферентная, в остальных — тотальная, табл. 1). Афферентная ДП осуществлялась с помощью обработки нервно-сосудистого пучка почки капсаицином. При тотальной ДП почечные нервы перерезались и дополнительно обрабатывались раствором фенола или этанола (хирургически-химический метод). Кроме того, в 5 работах [13, 33, 37, 43, 50] для разрушения почечных нервов использовали радиочастотный метод (табл. 1).

Мы оценили гипотензивный эффект ДП через 1, 2 и 4 недели после проведения процедуры. Метаанализ показал, что односторонняя ДП не снижала АД (табл. 2, рис. 1). Результаты афферентной ДП были противоречивы: в двух работах при регистрации АД на хвосте наблюдали существенный гипотензивный эффект ДП [34, 52], в одной работе [21] при телеметрической регистрации ДП не снижала уровень АД. Двусторонняя тотальная ДП, как хирургически-химическая, так и радиочастотная, существенно снижала уровень АД, гипотензивный эффект при этих двух способах был сходен (табл. 2).

*Влияние способа измерения АД на гипотензивный эффект двусторонней тотальной хирургической ДП у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете*

Были отобраны работы, в которых крысы подвергались двусторонней тотальной ДП. В 11 работах АД измеряли при помощи артериального катетера, в 7 — с помощью телеметрии, в остальных — при помощи хвостовой манжетки (табл. 1).

Метаанализ показал, что через 1–2 недели после ДП гипотензивный эффект был максимален при измерении АД на хвосте крыс и минимален — при телеметрической регистрации (табл. 3, рис. 2). Изменения ЧСС после ДП не были обнаружены ни при одном из способов регистрации, однако была

найдена всего одна работа, в которой ЧСС измеряли на хвосте, что мало для окончательного вывода (рис. 2).

*Влияние наличия гипертензии на гипотензивный эффект двусторонней тотальной ДП у крыс с двумя почками, содержащимися на стандартной диете*

Было найдено 13 публикаций, в которых одновременно исследовались крысы линий WKY и SHR (табл. 1). Общая выборка опыт/контроль для WKY составила 129/125 животных, для SHR — 131/137. Наблюдения проводились 1–12 недель после двусторонней тотальной ДП, выполненной либо хирургически-химическим, либо радиочастотным методом. Средний уровень АД в группах с интактными почечными нервами был у WKY крыс 123 [112, 131] мм рт. ст., у SHR — 168 [150, 189] мм рт. ст. Гипотензивный эффект ДП был больше у SHR, чем у WKY крыс. После ДП изменение АД у WKY крыс составило  $-4,09$  [ $-6,79, -1,39$ ] мм рт. ст. ( $-2,86$  [ $-7,48, 1,49$ ] %), у SHR  $-20,88$  [ $-25,01, -16,75$ ] мм рт. ст. ( $-12,74$  [ $-15,70, -9,10$ ] %) (рис. 3).

*Влияние двусторонней тотальной ДП на уровень САД и ДАД у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете*

В 17 работах исследовали влияние двусторонней тотальной ДП одновременно на уровень САД и ДАД (табл. 1). Наблюдения проводились в течение 1–12 недель после ДП. В группе крыс с интактными почечными нервами уровень САД был  $197,3$  [ $186,0, 205,0$ ] мм рт. ст., ДАД —  $148,5$  [ $130,0, 160,0$ ] мм рт. ст. ДП изменяла САД в среднем на  $-23,59$  [ $-27,88, -19,29$ ] мм рт. ст., на  $-8,4$  [ $-16,8, -6,4$ ] %; ДАД — на  $-19,96$  [ $-23,74, -16,19$ ] мм рт. ст., на  $-12,14$  [ $-17,69, -6,15$ ] % (рис. 4).

*Влияние двусторонней тотальной ДП на уровень норадреналина, ренина, ангиотензина 2 и альдостерона у крыс линии SHR с двумя почками, содержащимися на стандартной диете*

Из отобранных публикаций в 7 исследовалось изменение уровня норадреналина, в 8 — активность ренина плазмы, в 4 — уровень ангиотензина II, в 3 — уровень альдостерона после двусторонней тотальной ДП (табл. 1).

Метаанализ показал, что через 1–5 недель после ДП уровень норадреналина был ниже (изменения составили  $-0,08$  [ $-0,13, -0,03$ ] нг/мл,  $I^2 = 92$  %,  $Z = 2,99$ ,  $P = 0,003$ ), чем у животных с интактными почечными нервами. Однако в дальнейшем уровень норадреналина существенно не отличался от значений в контрольной группе (рис. 5). В целом активность РАС была ниже у крыс после ДП по сравнению с животными с интактными почечными нервами (рис. 5).

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ, ОТОБРАННЫХ ДЛЯ МЕТААНАЛИЗА

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
SHR крысы (2 почки)										
Andrade T. U. 2010 [6]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	7 / 7 #
Beach R. E. 1990 [7]	SHR	1	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	1	на хвосте	САД	10 / 10 #
Boer P. A. 2005 [8]	SHR	1	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	9	на хвосте	САД	8 / 8 #
Cai X. N. 2018 [9]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	8	на хвосте	САД, ДАД, Н	14 / 15 * #
Dias L. D. 2011 [10]	SHR	взрос.	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	САД, ДАД, АД	6 / 7 #
DiBona G. F. 1986 [11]	SHR, WKY	4	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	9 / 9 #
Fink G. D. 2017 (1) [12]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	8 / 8 #
Fink G. D. 2017 (2) [12]	SHR	9	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	8 / 8 #
Gao J. 2016 [13]	SHR	5	–	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	8	телеметрия	САД, ДАД, ЧСС	7 / 7 * #
Gattone V. H. 1984 [14]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	7 / 7 * #
Girchev R. A. 2006 [15]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	САД, ДАД, АД, ЧСС	14 / 12 #

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки							Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)				
Greenberg S. 1994 [16]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	САД	6 / 6 #	
Han W. 2020 [17]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	фенол	4	на хвосте	САД, ДАД, Р, А2, А	6 / 6 * #	
Науакawa К. 2005 [18]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	5	на хвосте	САД, Р	10 / 10 #	
Hohl M. 2023 [19]	SHR	6,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	телеметрия	САД, ДАД, АД, ЧСС, Р, А	9 / 9 * #	
Huang J. 2017 [20]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	САД, ДАД	8 / 8 * #	
Ikeda S. 2023 (1) [21]	SHRSP	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД, ЧСС, Н, Р, А2	12 / 11 * #	
Ikeda S. 2023 (2) [21]	SHRSP	2	–	ЛП + ПП	АФ	капсацин	2	телеметрия	АД	10 / 11 * #	
Iliescu R. 2006 (1) [22]	SHR самцы	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	8 / 8 #	
Iliescu R. 2006 (2) [22]	SHR самки	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	8 / 8 #	
Iversen B.M. 1992 [23]	SHR	10	–	ЛП	тотальная	хирургическая	1	катетер	АД	7 / 6 #	
Jiang W. 2012 [24]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	6	на хвосте	САД, ДАД	6 / 6 * #	
Katsuki M. 2024 [25]	SHR	4	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	телеметрия	АД	5 / 5 #	

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки							Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)				
Kline R. L. 1978 [26]	SHR	2	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + этанол	6	на хвосте	САД	7 / 7 * #	
Kline R. L. 1980 [27]	SHR, WKY	1	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + этанол	8	на хвосте	САД	23 / 28 #	
Коерке J. P. 1985 [28]	SHR	3	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	6 / 8 #	
Коерке J. P. 1988 [29]	SHR, WKY	3	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	5 / 8	
Krueger A. D. 1986 [30]	SHR	1,5	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД, ЧСС, P	8 / 8 * #	
Lappe R. W. 1985 [31]	SHR	взрос.	-	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	14 / 8*	
Lee J. Y. 1983 [32]	SHR	1,5	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД, ЧСС	8 / 9 #	
Li K. 2017 (1) [33]	SHR	3	-	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	8	на хвосте	САД, ДАД, Н, P, A2	18 / 12 * #	
Li K. 2017 (2) [33]	SHR	3	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	8	на хвосте	САД, ДАД, Н, P, A2	18 / 12 * #	
Li K. 2017 (3) [33]	SHR	3	-	ЛП	тотальная	радиочастотная	8	на хвосте	САД, ДАД	18 / 12 * #	
Li K. H. 2024 [34]	SHR, WKY	2,5	-	ЛП + ПП	АФ	капсаицин		на хвосте	САД	12 / 12 * #	
Liu D. 2021 [35]	SHR	3	-	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	12	на хвосте	САД, Н, A2	10 / 10 * #	

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки							Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыты/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)				
Lundin S. 1982 [36]	SHR, WKY	3,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	6 / 6	
Machino T. 2014 [37]	SHR, WKY	2	-	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	12	на хвосте	САД, ДАД, Н, Р	8 / 8 #	
Morreira N. J. D. 2020 [38]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	САД, ДАД, ЧСС	8 / 6 * #	
Mozaffari M. S. 1991 [39]	SHR-R	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	на хвосте	АД	10 / 10 #	
Nakamura A. 1995 [40]	SHR	1	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	5	катетер	АД	12 / 12 #	
Norman R. A. 1982 [41]	SHR, WKY	1	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	13	на хвосте	САД	10 / 8 #	
Pires N. M. 2015 [42]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	телеметрия	САД, ДАД, АД, ЧСС	6 / 7 *	
Polhemus D. J. 2016 [43]	SHR	5	–	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	4	телеметрия	САД, ДАД, АД, ЧСС, Н	12 / 12 * #	
Raikwar N. 2019 [44]	SHR	1	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	3	на хвосте	САД	16 / 14 #	
Shweta A. 2005 (1) [45]	SHR	1,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	АД	8 / 8 #	
Shweta A. 2005 (2) [45]	SHR	1,5	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	АД	9 / 7 #	
Skzypecki J. 2017 [46]	SHR	–	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД, ЧСС	7 / 7 #	



Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки							Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыт/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)				
Takabatake T. 1990 [47]	SHR	2	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	11 / 7 #	
Tomoda F. 1997 [48]	SHR	1,5	–	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	4	катетер	АД	11 / 11 #	
Wang M. 2018 [49]	SHR, WKY	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	35	на хвосте	САД, РА, А	10 / 10 #	
Wei S. 2017 (1) [50]	SHR, WKY	2	–	ЛП + ПП	тотальная	радиочастотная	4	на хвосте	САД, ДАД, Н	10 / 10 #	
Wei S. 2017 (2) [50]	SHR, WKY	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	4	на хвосте	САД, ДАД	6 / 10 #	
Winternitz S. R. 1980 (1) [51]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	5	на хвосте	САД	18 / 18 #	
Winternitz S. R. 1980 (2) [51]	SHR	4,5	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	8 / 8 #	
Wu L. L. 2022 [52]	SHR	2	–	ЛП + ПП	АФ	капсацин	3	на хвосте	САД, ДАД, АД	6 / 6 * #	
Xiao B. 2021 [53]	SHR	3	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	6	на хвосте	САД, ДАД, ЧСС	15 / 15 * #	
Yoshida M. 1995 [54]	SHR	2	–	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	8 / 8 #	
<b>Нагрузка NaCl (2 почки)</b>											
Коерке J. P. 1985 [28]	SHR	3	0,9% NaCl p-p	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	8 / 8 #	

Продолжение таблицы 1

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыты/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
Коерке J. P. 1988 [29]	SHR	3	1% NaCl р-р	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	катетер	АД	5 / 7
Mozaffari M. S. 1991 [39]	SHR	2	8% NaCl диета	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	1	на хвосте	АД	10 / 10 #
Nakagawa T. 2013 [55]	SHRSP	2	8% NaCl диета	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	САД, ДАД	5 / 5 * #
<b>Генетическая чувствительность к NaCl (2 почки)</b>										
Sripairojthikoorn W. 1989 (1) [56]	SHR-S	2	NaCl диета, 2 нед. до ДП	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	5	на хвосте	САД	8 / 8 #
Sripairojthikoorn W. 1989 (2) [56]	SHR-S	1,5	NaCl диета через 1 нед. после ДП	ЛП + ПП	тотальная	хирургическая + фенол	6	на хвосте	САД	8 / 8 #
<b>SHR (1 почка)</b>										
Maranon R. O. 2014 (1) [57]	SHR самки	3	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	6 / 6 #
Maranon R. O. 2014 (2) [57]	SHR самки	17	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	6 / 6 #
Maranon R. O. 2016 [58]	SHR самки	16	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	телеметрия	АД	5 / 4 #

Публикация	Животные	Процедура денервации почки						Способ регистрации АД	Параметры	Объем выборки опыты/ контроль
		Возраст, мес.	Доп. процедуры	1 или 2 сторон	эфферент, афферент, тотальная	Способ денервации	Регистрация АД (неделя после денервации)			
McNally P. G. 1991 [59]	SHR самки	взрос.	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	катетер	АД	8 / 7
Takeda K. 1987 [60]	SHR	2-3	НЭ	ЛП	тотальная	хирургическая + фенол	2	на хвосте	САД	6 / 7 #

**Примечание:** ЛП — левая почка; ПП — правая почка; Аф — афферентные нервы; НЭ — нефрэктомия; АД — среднее артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; Н — норадреналин; Р — ренин; А2 — ангиотензин II; А — альдостерон; \* — сообщается о рандомизации при разделении животных на группы; # — сообщается о наличии ложно оперированной контрольной группы.

*Зависимость гипотензивного эффекта двусторонней тотальной ДП у крыс линии SHR от возраста и исходного уровня АД*

В корреляционный анализ не вошли исследования, в которых уровень АД измерялся с помощью телеметрии, поскольку данный способ регистрирует минимальный эффект ДП. Также мы исключили исследования, в которых возраст крыс не был указан. В отобранных работах были использованы крысы 1–5-месячного возраста. Не было выявлено взаимосвязи между возрастом крыс и гипотензивным эффектом ДП. По результатам двух работ [12, 51], в которых одновременно исследовались крысы разных возрастных групп, гипотензивный эффект через 1 неделю после ДП не зависел от возраста крыс (табл. 4). Однако в работе [51] в группе более возрастных крыс наблюдали ослабление гипотензивного эффекта через 2 недели после ДП. Чем выше было АД в контрольной группе, тем больше был гипотензивный эффект через 2 недели после ДП (табл. 4).

В 4 работах [8, 27, 41, 44] исследовали 1-месячных крыс линии SHR с нормальным уровнем АД, в трех из них наблюдения продолжались 8–9 недель после ДП [8, 27, 44], в одной — 13 недель [41]. По результатам этих работ ДП замедляла, но не предотвращала развития АГ (рис. 6). У животных старше 2 месяцев ДП ослабляла ЭГ, но не предотвращала ее прогрессирование (рис. 6).

*Зависимость гипотензивного эффекта двусторонней тотальной ДП от обогащения диеты NaCl*

Было найдено 4 работы [28, 29, 39, 55], в которых двусторонней тотальной ДП (хирургическая + фенол) подвергались нечувствительные к соли крысы линии SHR, содержащиеся на высокосоле-вой диете. В трех работах [28, 29, 39] параллельно сравнивались животные, потребляющие стандартную и высокосолевою диету. Обогащение диеты NaCl приводило к росту АД. Уровень АД у крыс при стандартной диете был 173,0 [161,0, 175,0] мм рт. ст., а при обогащении NaCl — 180,5 [172,0, 184,8] мм рт. ст. ДП существенно снижало АД при любой диете. Изменения АД после ДП составили –8,67 [–10,04, –7,16] % при стандартной диете и –10,60 [–11,25, –9,53] % при диете, обогащенной NaCl (рис. 7).

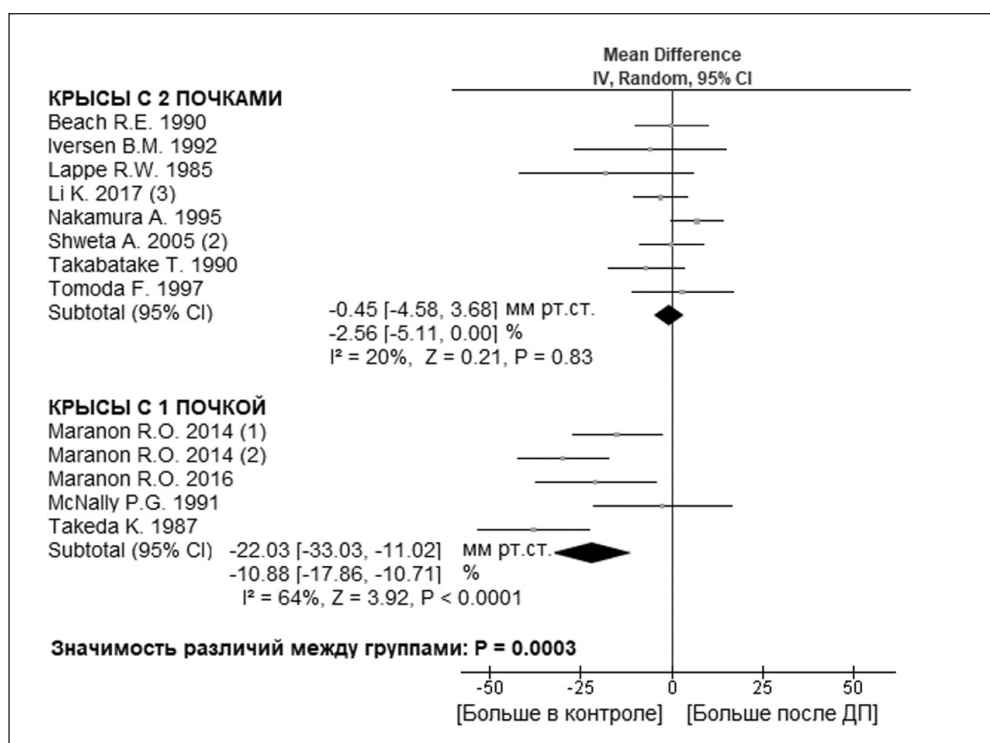
В одной работе [56] исследовались крысы линии SHR с повышенной генетической чувствительностью к соли. Авторы наблюдали падение АД через 1 неделю после ДП только в группе крыс, у которых обогащение диеты солью начиналось после ДП, однако в последующие недели гипотензивный эффект ДП был выражен как у крыс, находящихся на высокосолевою диете до операции, так и у живот-

Таблица 2

**ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК НА СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У КРЫС ЛИНИИ SHR С ДВУМЯ ПОЧКАМИ**

Способ денервации	Число работ	Объем выборки ДП / контроль	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)	% изменения АД от АД в контроле	I <sup>2</sup> %	Z	p-значение
Через 1 неделю после денервации почек							
Односторонняя тотальная	6	72 / 55	-1,48 [-7,24, 4,29]	-2,56 [-4,43, -0,38]	42	0,50	0,62
Двусторонняя тотальная (хирургическая, фенол)	27	286 / 283	-21,23 [-27,89, -14,58]	-11,03 [-17,97, -4,46]	96	6,25	0,00001
Двусторонняя тотальная (радиочастотная)	3	37 / 31	-12,13 [-21,05, -3,21]	-4,42 [-7,21, -4,09]	68	2,66	0,008
Двусторонняя афферентная (капсаицин)	2	16 / 17	-5,73 [-21,21, 9,75]	-3,72 [-5,91, -1,53]	77	0,73	0,47
Через 2 недели после денервации почек							
Односторонняя тотальная	1	18 / 12	4,00 [-3,30, 11,30]	2,02	–	1,07	0,28
Двусторонняя тотальная (хирургическая, фенол)	23	263 / 264	-16,40 [-22,12, -10,68]	-8,09 [-13,16, -3,89]	95	5,62	0,00001
Двусторонняя тотальная (радиочастотная)	4	47 / 41	-20,73 [-37,29, -4,16]	-6,40 [-12,68, -5,11]	92	2,45	0,01
Двусторонняя афферентная (капсаицин)	3	28 / 29	-17,80 [-41,79, 6,20]	-13,74 [-16,48, -6,16]	90	1,45	0,15
Через 4 недели после денервации почек							
Односторонняя тотальная	3	38 / 30	-2,98 [-6,44, 0,47]	-2,17 [-2,36, -1,09]	0	1,69	0,09
Двусторонняя тотальная (хирургическая, фенол)	18	183 / 184	-22,74 [-29,34, -16,14]	-11,34 [-17,08, -7,33]	91	6,75	0,00001
Двусторонняя тотальная (радиочастотная)	5	55 / 49	-19,40 [-28,88, -9,93]	-8,42 [-9,55, -8,02]	77	4,01	0,0001

**Примечание:** I<sup>2</sup> — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; p-значение — значимость изменения АД после воздействия.



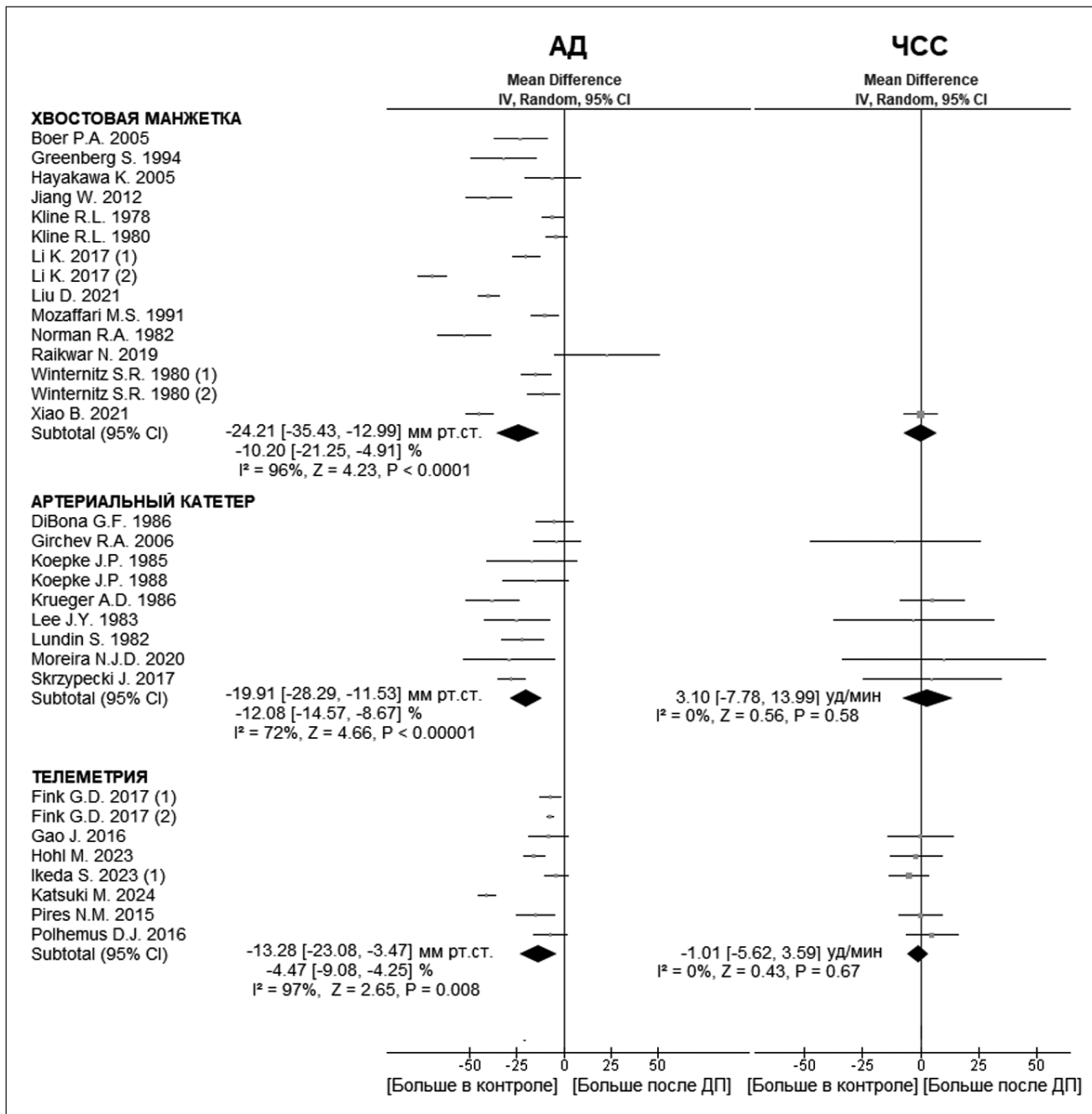
**Рисунок 1. Эффект односторонней тотальной денервации почки на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс линии SHR с двумя и одной почкой**

**Примечание:** ДП — денервация почек; I<sup>2</sup> — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения АД после воздействия.

**Таблица 3**  
**ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ИЗМЕРЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ГИПОТЕНЗИВНЫЙ ЭФФЕКТ ДВУСТОРОННЕЙ ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК У КРЫС ЛИНИИ SHR**

Способ измерения АД	Число работ	Объем выборки ДП / контроль	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)	% изменения АД от АД в контроле	I <sup>2</sup> %	Z	p-значение
Через 1 неделю после денервации почек							
Хвостовая манжетка	13	185 / 174	-24,21 [-35,43, -12,99]	-10,20 [-21,25, -4,91]	96	4,23	0,0001
Артериальный катетер	9	71 / 73	-19,91 [-28,29, -11,53]	-12,08 [-14,57, -8,67]	72	4,66	0,00001
Телеметрия	7	67 / 67	-13,28 [-23,08, -3,47]	-4,47 [-9,08, -4,25]	97	2,65	0,008
Через 2 недели после денервации почек							
Хвостовая манжетка	15	214 / 208	-20,72 [-29,27, -12,17]	-12,27 [-18,05, -4,15]	94	4,75	0,0001
Артериальный катетер	3	29 / 30	-8,62 [-21,79, 4,55]	-6,42 [-9,17, -0,68]	75	1,28	0,20
Телеметрия	7	67 / 67	-12,94 [-21,37, -4,52]	-6,40 [-7,09, -4,31]	97	3,01	0,003

**Примечание:** I<sup>2</sup> — критерий, оценивающий гетерогенность, включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; p-значение — значимость изменения АД после воздействия.



**Рисунок 2. Влияние способа регистрации параметров на гипотензивный эффект и на частоту сердечных сокращений через 1 неделю после двусторонней тотальной денервации почек крыс линии SHR**

**Примечание:** ДП — денервация почек; АД — артериальное давление в мм рт. ст.; ЧСС — частота сердечных сокращений в уд/мин; I<sup>2</sup> — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения параметра после воздействия.

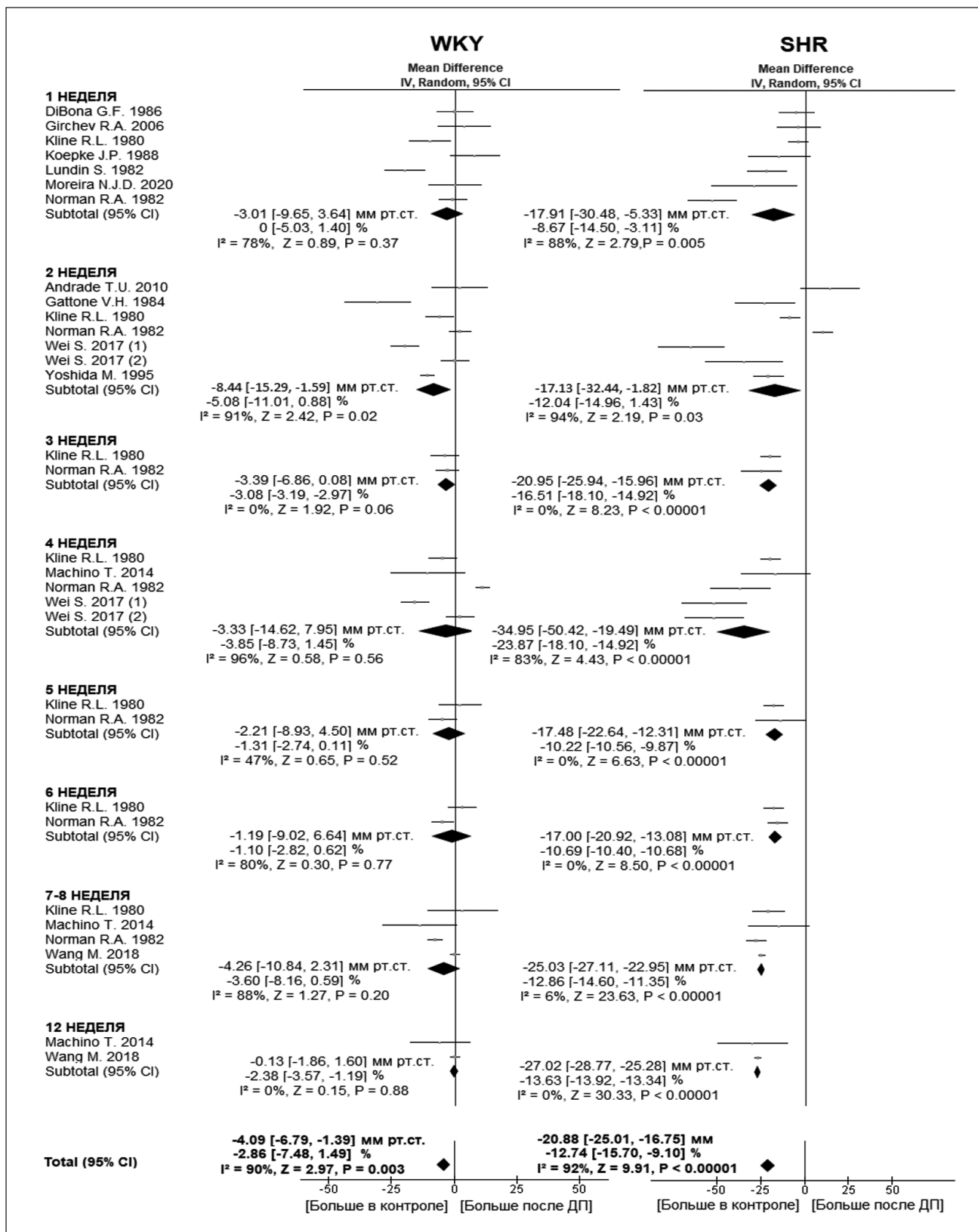


Рисунок 3. Эффект двусторонней тотальной денервации почек на уровень артериального давления (мм рт. ст.) у крыс линий WKY и SHR

Примечание: ДП — денервация почек; I² — критерий, оценивающий гетерогенность, включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения АД после воздействия.

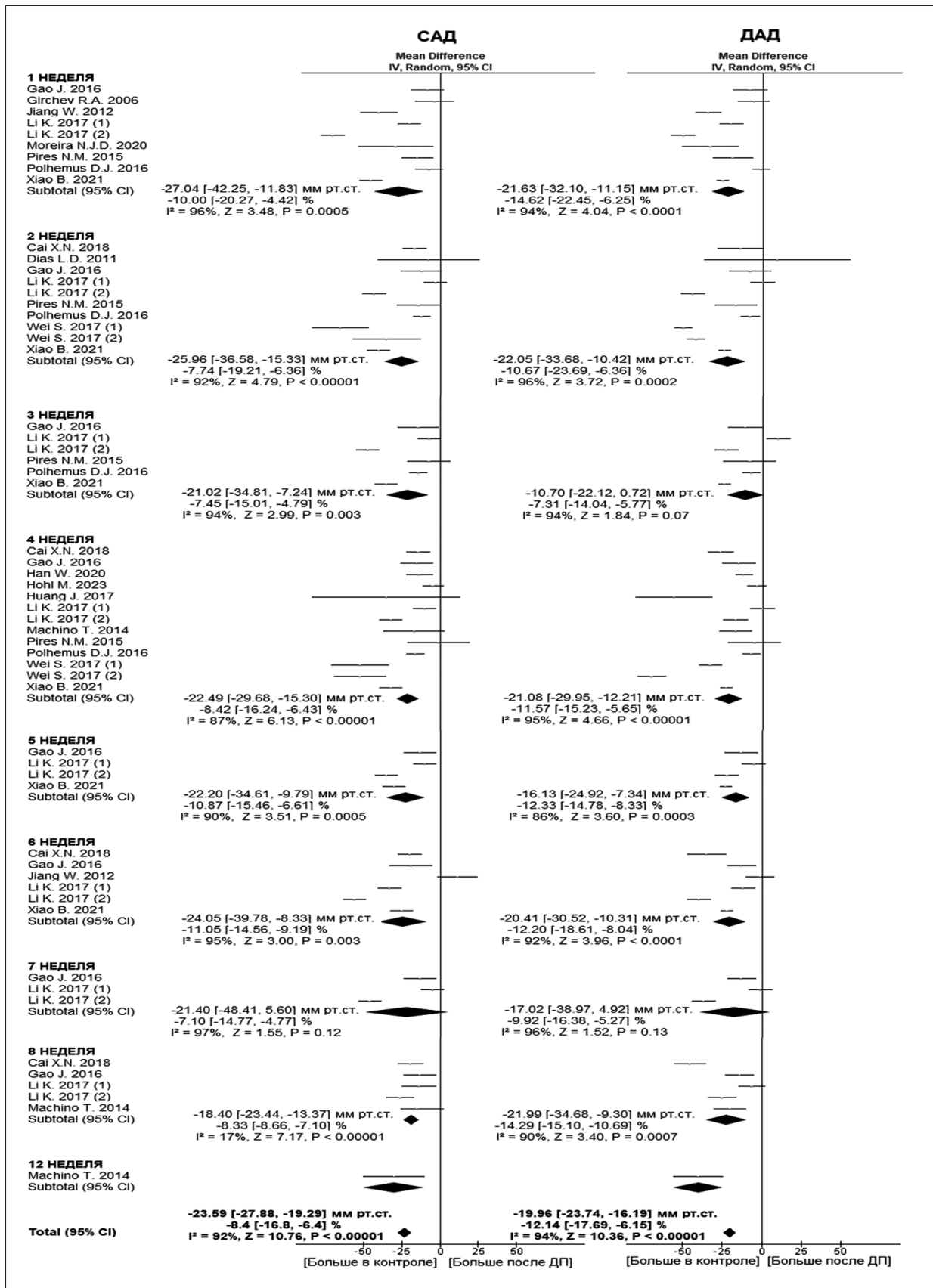


Рисунок 4. Снижение систолического и диастолического артериального давления после двусторонней тотальной денервации почек крыс линии SHR

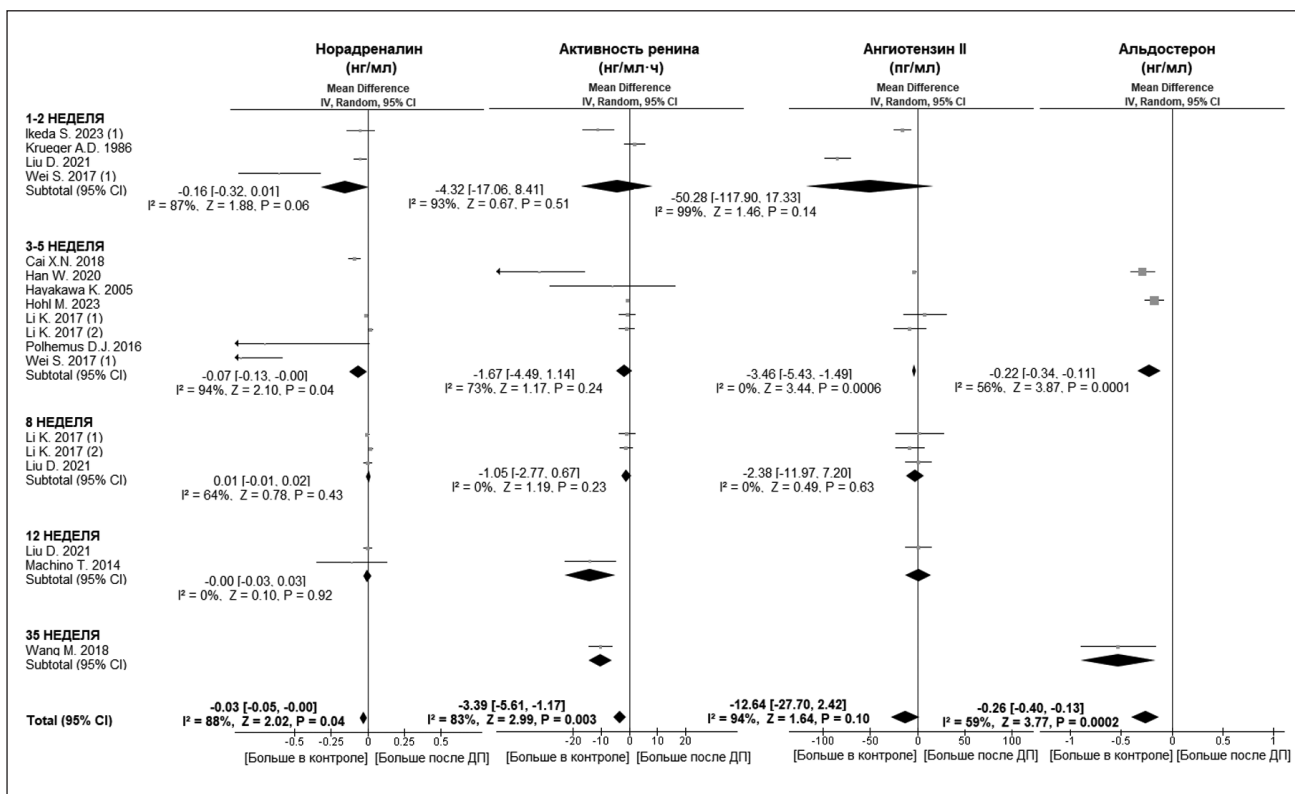
Примечание: ДП — денервация почек; САД — систолическое артериальное давление в мм рт. ст.; ДАД — диастолическое артериальное давление в мм рт. ст.;  $I^2$  — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований;  $Z$  — суммарный эффект исследуемого воздействия;  $P$  — значимость изменения АД после воздействия.



**ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТА ДВУСТОРОННЕЙ ТОТАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ ПОЧЕК ОТ ВОЗРАСТА КРЫС ЛИНИИ SHR И ИСХОДНОГО УРОВНЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ**

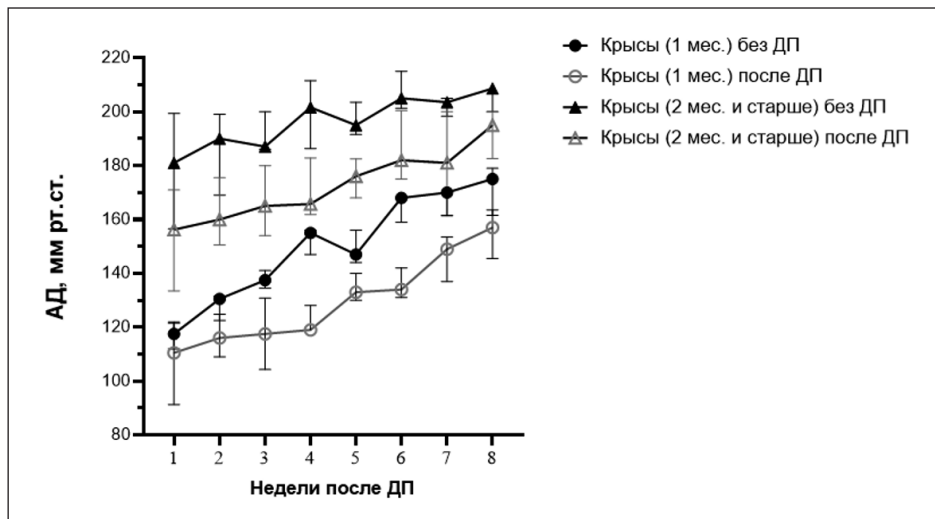
Неделя после ДП	Число работ	Средняя разность между ДП и контролем (мм рт. ст.)		% изменения АД от АД в контроле	
		возраст	АД контр. мм рт. ст.	возраст	АД контр. мм рт. ст.
1	24	0,063	-0,220	0,146	0,020
2	23	0,031	-0,581 **	0,054	-0,490 *
3	20	0,144	-0,274	0,276	-0,022

Примечание: \* P < 0.05, \*\* P < 0.01 — значимость корреляции Спирмена.



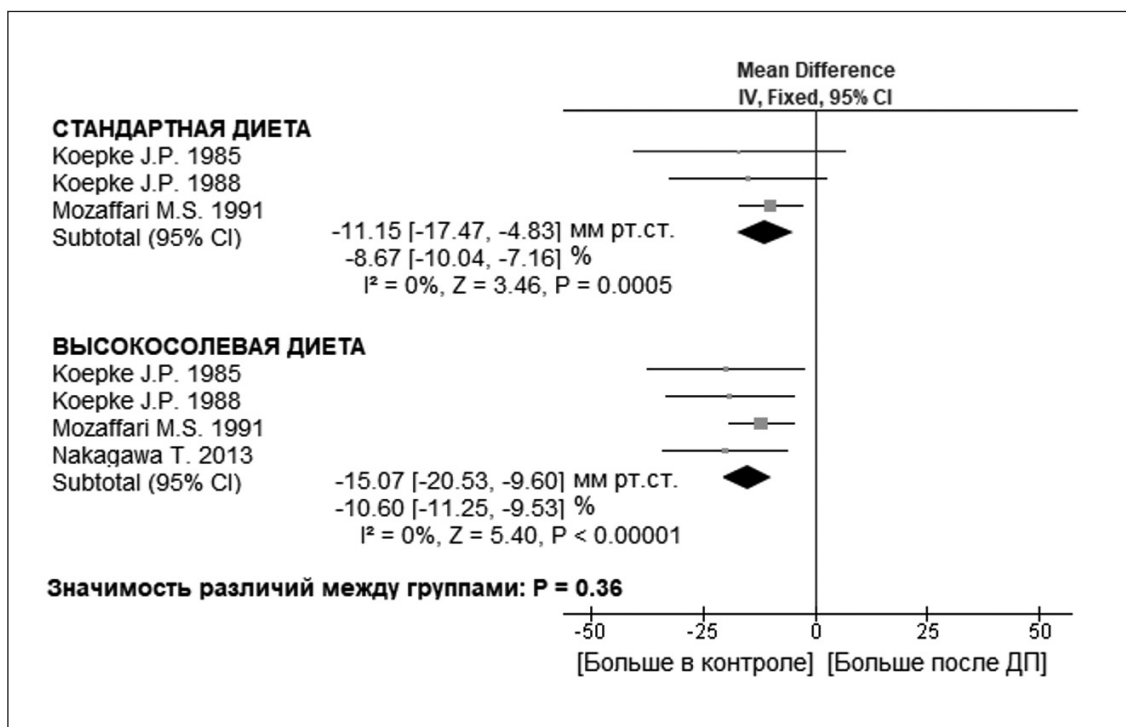
**Рисунок 5. Изменение уровня циркулирующего норадреналина, ренина, ангиотензина II и альдостерона после двусторонней тотальной денервации почек крыс линии SHR**

Примечание: ДП — денервация почек; I<sup>2</sup> — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения параметра после воздействия.



**Рисунок 6. Развитие гипертензии у крыс линии SHR после двусторонней тотальной денервации почек в зависимости от возраста**

Примечание: ДП — денервация почек; АД — артериальное давление.



**Рисунок 7. Снижение артериального давления через 1 неделю после двусторонней тотальной денервации почек (мм рт. ст.) у крыс линии SHR в зависимости от содержания NaCl в диете**

Примечание: ДП — денервация почек; I<sup>2</sup> — критерий, оценивающий гетерогенность включенных в метаанализ исследований; Z — суммарный эффект исследуемого воздействия; P — значимость изменения АД после воздействия.

ных, которые начинали потреблять высокосолевою диету после ДП.

*Гипотензивный эффект тотальной ДП у крыс линии SHR, подвергшихся предварительной односторонней нефрэктомии*

В 4 работах [57–60] тотальной ДП подвергались крысы линии SHR, у которых предварительно была удалена 1 почка. Средний уровень АД у крыс с 1 почкой с интактными почечными нервами был 168,0 [146,7, 182,0] мм рт. ст. ДП изменяло уровень АД на –10,88 [–17,86, –10,1] %, что существенно больше, чем после односторонней тотальной ДП у крыс с двумя почками, и схоже с эффектом тотальной двусторонней ДП у крыс SHR с двумя почками (рис. 1, табл. 2).

### Обсуждение

Проведенный нами метаанализ показал, что двусторонняя тотальная ДП слабо снижает АД у нормотензивных крыс, но значительно уменьшает АД у гипертензивных крыс линии SHR, при этом снижается как САД, так и ДАД. Эффект был выражен как при хирургически-химической ДП, так и при радиочастотной ДП. Чем выше было АД в контрольной группе, тем сильнее ДП снижала его уровень, но значимой взаимосвязи с возрастом животных не было. Тотальная ДП приводила к значительному снижению концентрации норадреналина в почках [27, 44, 49], при этом уровень циркулирующего норадреналина был снижен через 1–4 недели после ДП, но далее повышался до уровня значений у крыс из контрольной группы.

Гипотензивный эффект двусторонней тотальной ДП был максимален при измерении АД с помощью хвостовой манжетки, а при телеметрической регистрации эффект был приблизительно в 2 раза меньше. Это может указывать на то, что ДП уменьшает синдром «белого халата», обусловленный усилением активности СНС в условиях стресса [61], которым в данном случае является фиксация крысы в рестрейнере при измерении АД на хвосте, в то время как при телеметрической регистрации фиксация и контакт между человеком и животным отсутствуют. Было показано, что в покое активность симпатических почечных нервов у крыс линии SHR и WKY [28] существенно не различается, однако в момент стресса она возрастает у гипертензивных, но не у нормотензивных животных [28, 36]. Другие исследователи обнаружили, что рефлекторное увеличение активности симпатических афферентных почечных нервов в ответ на увеличение активности симпатических эфферентных нервов в момент стресса было меньше у крыс линии SHR, чем у WKY [62]. Результаты нашего метаанализа согла-

суются с результатами клинического исследования, в котором у пациентов также наблюдали устранение синдрома «белого халата» после ДП [63]. Также по результатам метаанализа [3] гипотензивный эффект ДП был больше при регистрации офисного АД, чем при суточном мониторинге.

Для гипотензивного эффекта ДП важно убрать иннервацию от обеих почек, поскольку односторонняя ДП не изменяла уровень АД у крыс линии SHR с двумя почками, но эффективно снижала АД у животных с одной почкой. Доля участия афферентных и эфферентных почечных нервов в поддержании АД до сих пор не до конца понятна [4, 64, 65]. Было показано, что острая химическая стимуляция афферентных почечных нервов вызывает более сильное повышение АД и активности симпатической нервной системы почек у молодых 9-недельных SHRSP по сравнению с WKY [21]. В работе [21], в которой была использована телеметрическая регистрация АД, был выражен гипотензивный эффект двусторонней тотальной ДП, но не афферентной ДП. В других исследованиях [34, 52], где использовали регистрацию АД с помощью хвостовой манжетки, двусторонняя афферентная ДП эффективно снижала АД. Кроме того, значимое снижение уровня циркулирующего норадреналина наблюдали в работах [34, 52], но не в исследовании [21]. К тому же в работе [34] было обнаружено усиление барорецепторного рефлекса, а в работе [52] уменьшение ЧСС после афферентной ДП. Это дает возможность предположить существенную роль именно афферентных почечных нервов в подъеме АД при стрессе. Однако следует отметить, что двусторонняя тотальная ДП также не всегда снижала уровень АД у SHR крыс [11, 15]. В настоящее время для окончательного вывода очень мало работ, исследующих афферентную ДП в моделях АД. Так, например, в исследованиях [66, 67], в которых использовали измерение АД с помощью артериального катетера, наблюдали у крыс с DOCA-солевой гипертензией одинаковое снижение АД как после тотальной, так и после афферентной ДП.

По данным Ikeda S. et al. (2023), тотальная, но не афферентная ДП снижала активность PAC у крыс линии SHR [21]. Подобный эффект двусторонней тотальной ДП подтверждают и другие исследования на модели ЭГ, при этом уровень ангиотензина II и альдостерона падал, а концентрация вазодилатора ангиотензина (1–7) увеличивалась [17, 49]. Интересно отметить, что при односторонней тотальной ДП у крыс линии SHR A. Nakamura и E. J. Johns [40] также наблюдали уменьшение активности ренина, но при этом уровень АД не снижался. Однако в этом исследовании крысы были 1-месячного возраста

и имели исходно нормальный уровень АД. В другом исследовании [33] у 3-месячных крыс линии SHR активность PAC не изменялась ни при односторонней, ни при двусторонней ДП, а гипотензивный эффект наблюдался только при двусторонней тотальной ДП, что ставит под вопрос роль PAC в поддержании ЭГ. Кроме того, в ряде работ двусторонняя тотальная ДП приводила к увеличению экскреции натрия [8, 13, 26, 33, 47], однако другие авторы не наблюдали подобных изменений [15, 28, 30, 39, 42, 50]. Увеличение диуреза после тотальной двусторонней ДП наблюдали только в работах [33, 47]. По данным одних исследователей, после односторонней ДП суммарные диурез и экскреция натрия не изменялись [33], в работе [48] наблюдали увеличение диуреза и экскреции натрия денервированной почкой, в исследовании [45] экскреция натрия была выше в интактной почке. Аfferентная двусторонняя ДП не влияла на экскрецию натрия [52]. Проведенный нами метаанализ показал, что двусторонняя тотальная ДП эффективно снижает АД как при стандартной диете, так и при диете, обогащенной NaCl. Кроме того, у крыс, потребляющих много NaCl, ДП увеличивала экскрецию натрия, но снижала объем мочи [28].

По сообщению некоторых авторов, тотальная ДП ослабляла ремоделирование сердца и сосудов [20, 22, 24, 25, 50, 53], снижала окислительный стресс [43, 55]. Интересно отметить, что ДП в модели ЭГ не усиливала гипотензивного эффекта блокатора ангиотензиновых рецепторов (лозартана) и диуретика (индапамида), но ослабляла эффект  $\beta$ 1-адреноблокатора (метопролола) [46]. Установлено, что  $\beta$ -адренорецепторы присутствуют в коре и наружной зоне мозгового вещества почек и участвуют в регуляции клубочковой фильтрации, реабсорбции NaCl, кислотно-щелочного баланса и секреции ренина [68].

Известно, что у крысят линии SHR АД нормальное, а ЭГ развивается приблизительно к 2-месячному возрасту. Однако у крыс этой линии повышение активности СНС, дисфункция центральных механизмов регуляции кровообращения и ремоделирование сердечно-сосудистой системы предшествуют развитию АГ [69–72]. По результатам нашего метаанализа, двусторонняя тотальная ДП, проведенная 1-месячным животным с нормальным уровнем АД, замедляла, но не предотвращала развития ЭГ. Причиной этого могут быть как генетические особенности линии, так и способность нервов к постепенному восстановлению [73]. Ряд исследователей наблюдал, что у взрослых крыс линии SHR даже после значительного гипотензивного эффекта ДП уровень АД постепенно повышался [26, 35]. Одна-

ко в других экспериментах эффект ДП сохранялся больше 20 недель [49]. В некоторых работах исследователи проводили повторную процедуру ДП [41].

### Заключение

По результатам метаанализа, двусторонняя тотальная ДП (как хирургически-химическая, так и радиочастотная) эффективно снижает АД у крыс линии SHR, как при стандартной, так и при высокосолевой диете, а также замедляет, но не предотвращает развития ЭГ. Наблюдаемый гипотензивный эффект ДП ниже при телеметрической регистрации АД, чем при хвостовом измерении, что указывает на уменьшение синдрома «белого халата» после ДП. При сохранении двух почек односторонняя ДП не вызывает снижения АД. В итоге почечные нервы вносят существенный вклад в поддержание ЭГ, влияя на уровень АД как в покое, так и при стрессе. К настоящему времени слишком мало работ для окончательного вывода о роли аfferентных почечных нервов в поддержании ЭГ.

### Финансирование / Funding

Работа выполнена за счет средств Государственного задания № 056–00017–23–00. / The work was supported by the State assignment No. 056–00017–23–00.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

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

### Список литературы / References

1. Ma J, Chen X. Advances in pathogenesis and treatment of essential hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:1003852. doi:10.3389/fcvm.2022.1003852
2. Davis MI, Filion KB, Zhang D, Eisenberg MJ, Afzal A, Schiffrin EL, Joyal D. Effectiveness of renal denervation therapy for resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(3):231–241. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.010
3. Fadl Elmula FE, Jin Y, Yang WY, Thijs L, Lu YC, Larstorp AC, et al; European Network Coordinating Research On Renal Denervation (ENCOREd) Consortium. Meta-analysis of randomized controlled trials of renal denervation in treatment-resistant hypertension. *Blood Press.* 2015;24(5):263–74. doi:10.3109/08037051.2015.1058595
4. Katsurada K, Ogo Y, Imai Y, Patel KP, Kario K. Renal denervation based on experimental rationale. *Hypertens Res.* 2021;44(11):1385–1394. doi:10.1038/s41440-021-00746-7
5. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. *Introduction to Meta-analysis.* Wiley: Chichester, 2009. 421 p
6. Andrade TU, Franquini JV, Cabral AM, Vasquez EC, Araújo MT, Moyses MR et al. Acute obstructive apnea produces natriuresis in spontaneously hypertensive rats (SHR) by a renal nerve-dependent. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32(8):555–9. doi:10.3109/10641963.2010.503296
7. Beach RE, DuBose TD Jr. Adrenergic regulation of (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>)-ATPase activity in proximal tubules of spontaneously

- hypertensive rats. *Kidney Int.* 1990;38(3):402–8. doi:10.1038/ki.1990.219
8. Boer PA, Morelli JM, Figueiredo JF, Gontijo JA. Early altered renal sodium handling determined by lithium clearance in spontaneously hypertensive rats (SHR): role of renal nerves. *Life Sci.* 2005;76(16):1805–15. doi:10.1016/j.lfs.2004.09.029
  9. Cai XN, Wang CY, Cai Y, Peng F. Effects of renal denervation on blood-pressure response to hemorrhagic shock in spontaneously hypertensive rats. *Chin J Traumatol.* 2018;21(5):293–300. doi:10.1016/j.cjte.2018.09.001
  10. Dias LD, Casali KR, Leguisamo NM, Azambuja F, Souza MS, Okamoto M, et al. Renal denervation in an animal model of diabetes and hypertension: impact on the autonomic nervous system and nephropathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10:33. doi:10.1186/1475-2840-10-33
  11. DiBona GF, Sawin LL. Exaggerated natriuresis in experimental hypertension. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1986;182(1):43–51. doi:10.3181/00379727-182-42306
  12. Fink GD, Phelps JT. Can we predict the blood pressure response to renal denervation? *Auton Neurosci.* 2017;204:112–118. doi:10.1016/j.autneu.2016.07.011
  13. Gao J, Kerut EK, Smart F, Katsurada A, Seth D, Navar LG, Kapusta DR. Sympathoinhibitory effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats with established hypertension. *Am J Hypertens.* 2016;29(12):1394–1401. doi:10.1093/ajh/hpw089
  14. Gattone VH 2nd, Shattuck M, Luft FC, Overhage JM, Willis LR, Evan AP. Effect of denervation on the afferent arteriole in the SHR. *Jpn Heart J.* 1984;25(5):745–53. doi:10.1536/ihj.25.745
  15. Girchev RA, Bäcker A, Markova PP, Kramer HJ. Interaction of endothelin with renal nerves modulates kidney function in spontaneously hypertensive rats. *Kidney Blood Press Res.* 2006;29(2):126–34. doi:10.1159/000094571
  16. Greenberg S, Osborn JL. Relationship between sodium balance and renal innervation during hypertension development in the spontaneously hypertensive rat. *J Hypertens.* 1994;12(12):1359–64
  17. Han W, Wang M, Zhai X, Gan Q, Guan S, Qu X. Chemical renal denervation-induced upregulation of the ACE2/Ang (1–7)/Mas axis attenuates blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2020;42(7):661–668. doi:10.1080/10641963.2020.1772812
  18. Hayakawa K, Kimura M, Yamori Y. Role of the renal nerves in gamma-aminobutyric acid-induced antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;524(1–3):120–5. doi:10.1016/j.ejphar.2005.09.020
  19. Hohl M, Lauder L, Sevimli Ö, Tokcan M, Wagmann L, Götzinger F et al. Efficacy of Antihypertensive Drugs of Different Classes After Renal Denervation in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension.* 2023;80(6):e90–e100. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20756
  20. Huang J, Huang H, Pan W, Ou D, Dai W, Lin Y et al. Renal denervation attenuates cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats via regulation of autophagy. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):2023–2029. doi:10.3892/mmr.2017.6790
  21. Ikeda S, Shinohara K, Kashihara S, Matsumoto S, Yoshida D, Nakashima R et al. Contribution of afferent renal nerve signals to acute and chronic blood pressure regulation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2023;46(1):268–279. doi:10.1038/s41440-022-01091-z
  22. Iliescu R, Yanes LL, Bell W, Dwyer T, Baltatu OC, Reckelhoff JF. Role of the renal nerves in blood pressure in male and female SHR. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290(2): R341–4. doi:10.1152/ajpregu.00035.2005
  23. Iversen BM, Kvam FI, Mørkrid L, Sekse I, Ofstad J. Effect of cyclooxygenase inhibition on renal blood flow autoregulation in SHR. *Am J Physiol.* 1992;263(3 Pt 2): F534–9. doi:10.1152/ajprenal.1992.263.3.F534
  24. Jiang W, Tan L, Guo Y, Li X, Tang X, Yang K. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. *Acta Cir Bras.* 2012;27(11):815–20. doi:10.1590/s0102-86502012001100012
  25. Katsuki M, Shinohara K, Kinugawa S, Hirooka Y. The effects of renal denervation on blood pressure, cardiac hypertrophy, and sympathetic activity during the established phase of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2024;47(4):1073–1077. doi:10.1038/s41440-024-01596-9
  26. Kline RL, Kelton PM, Mercer PF. Effect of renal denervation on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1978;56(5):818–22. doi:10.1139/y78-128
  27. Kline RL, Stuart PJ, Mercer PF. Effect of renal denervation on arterial pressure and renal norepinephrine concentration in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 1980;58(11):1384–8. doi:10.1139/y80-209
  28. Koepke JP, DiBona GF. High sodium intake enhances renal nerve and antinatriuretic responses to stress in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1985;7(3 Pt 1):357–63
  29. Koepke JP, Jones S, DiBona GF. Sodium responsiveness of central alpha 2-adrenergic receptors in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1988;11(4):326–33. doi:10.1161/01.hyp.11.4.326
  30. Krueger AD, Lee JY, Yang PC, Papaioannou SE, Walsh GM. Selective vasodilation produced by renal denervation in adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1986;8(5):372–8. doi:10.1161/01.hyp.8.5.372
  31. Lappe RW, Todt JA, Wendt RL. Mechanism of action of vasoconstrictor responses to atriopeptin II in conscious SHR. *Am J Physiol.* 1985;249(6 Pt 2): R781–6. doi:10.1152/ajpregu.1985.249.6.R781
  32. Lee JY, Walsh GM. Systemic and regional haemodynamic effects of renal denervation in spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens.* 1983;1(4):381–6. doi:10.1097/00004872-198312000-00010
  33. Li K, Tian J, Zhang Y, Xue Q, Lu C. Hypotensive effects of renal denervation in spontaneously hypertensive rat based on ultrasonic contrast imaging. *Comput Med Imaging Graph.* 2017;58:56–61. doi:10.1016/j.compmedimag.2017.01.006
  34. Li KH, Lin JM, Luo SQ, Li MY, Yang YY, Li MM et al. Afferent renal denervation attenuates sympathetic overactivation from the paraventricular nucleus in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens.* 2024;37(7):477–484. doi:10.1093/ajh/hpae027
  35. Liu D, Wang J, Hu H, Gu G, Ding R, Xie R, Cui W. The effects of renal nerve denervation on blood pressure and target organs in different hypertensive rat models. *Int J Hypertens.* 2021;2021:8615253. doi:10.1155/2021/8615253
  36. Lundin S, Thorén P. Renal function and sympathetic activity during mental stress in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Acta Physiol Scand.* 1982;115(1):115–24. doi:10.1111/j.1748-1716.1982.tb07053.x
  37. Machino T, Murakoshi N, Sato A, Xu D, Hoshi T, Kimura T, Aonuma K. Anti-hypertensive effect of radiofrequency renal denervation in spontaneously hypertensive rats. *Life Sci.* 2014;110(2):86–92. doi:10.1016/j.lfs.2014.06.015
  38. Moreira NJD, Dos Santos F, Moreira ED, Farah D, de Souza LE, da Silva MB et al. Acute renal denervation normalizes aortic function and decreases blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Sci Rep.* 2020;10(1):21826. doi:10.1038/s41598-020-78674-8
  39. Mozaffari MS, Jirakulsomchok S, Shao ZH, Wyss JM. High-NaCl diets increase natriuretic and diuretic responses in

- salt-resistant but not salt-sensitive SHR. *Am J Physiol.* 1991;260 (6 Pt 2): F890–7. doi:10.1152/ajprenal.1991.260.6.F890
40. Nakamura A, Johns EJ. Influence of the renal sympathetic nerves on renal renin and angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats during development. *J Hypertens.* 1995;13(3):301–309
41. Norman RA Jr, Dzielak DJ. Role of renal nerves in onset and maintenance of spontaneous hypertension. *Am J Physiol.* 1982;243(2): H284–8. doi:10.1152/ajpheart.1982.243.2.H284
42. Pires NM, Igreja B, Moura E, Wright LC, Serrão MP, Soares-da-Silva P. Blood pressure decrease in spontaneously hypertensive rats following renal denervation or dopamine  $\beta$ -hydroxylase inhibition with etamicostat. *Hypertens Res.* 2015;38(9):605–12. doi:10.1038/hr.2015.50
43. Polhemus DJ, Gao J, Scarborough AL, Trivedi R, McDonough KH, Goodchild TT, et al. Radiofrequency renal denervation protects the ischemic heart via inhibition of GRK2 and increased nitric oxide signaling. *Circ Res.* 2016;119(3):470–80. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.308278
44. Raikwar N, Braverman C, Snyder PM, Fenton RA, Meyerholz DK, Abboud FM, Harwani SC. Renal denervation and CD161a immune ablation prevent cholinergic hypertension and renal sodium retention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;317(3):H517–H530. doi:10.1152/ajpheart.00234.2019
45. Shweta A, Denton KM, Kett MM, Bertram JF, Lambert GW, Anderson WP. Paradoxical structural effects in the unilaterally denervated spontaneously hypertensive rat kidney. *J Hypertens.* 2005;23(4):851–9. doi:10.1097/01.hjh.0000163155.29740.d2
46. Skrzypecki J, Gawlak M, Huc T, Szulczyk P, Ufnal M. Renal denervation decreases blood pressure and renal tyrosine hydroxylase but does not augment the effect of hypotensive drugs. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(3):290–294. doi:10.1080/10641963.2016.1267191
47. Takabatake T, Ushioji Y, Ohta K, Hattori N. Attenuation of enhanced tubuloglomerular feedback activity in SHR by renal denervation. *Am J Physiol.* 1990;258(4 Pt 2): F980–5. doi:10.1152/ajprenal.1990.258.4.F980
48. Tomoda F, Bergström G, Evans RG, Anderson WP. Evidence for decreased structurally determined preglomerular resistance in the young spontaneously hypertensive rat after 4 weeks of renal denervation. *J Hypertens.* 1997;15(10):1187–95. doi:10.1097/00004872-199715100-00018
49. Wang M, Han W, Zhang M, Fang W, Zhai X, Guan S, Qu X. Long-term renal sympathetic denervation ameliorates renal fibrosis and delays the onset of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Transl Res.* 2018;10(12):4042–4053
50. Wei S, Li D, Zhang Y, Su L, Zhang Y, Wang Q et al. Perivascular radiofrequency renal denervation lowers blood pressure and ameliorates cardiorenal fibrosis in spontaneously hypertensive rats. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176888. doi:10.1371/journal.pone.0176888
51. Winternitz SR, Katholi RE, Oparil S. Role of the renal sympathetic nerves in the development and maintenance of hypertension in the spontaneously hypertensive rat. *J Clin Invest.* 1980;66(5):971–8. doi:10.1172/JCI109966
52. Wu LL, Zhang Y, Li XZ, Du XL, Gao Y, Wang JX et al. Impact of selective renal afferent denervation on oxidative stress and vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Antioxidants (Basel).* 2022;11(5):1003. doi:10.3390/antiox11051003
53. Xiao B, Liu F, Jin YH, Jin YQ, Wang L, Lu JC, Yang XC. Renal sympathetic denervation attenuates left ventricle hypertrophy in spontaneously hypertensive rats by suppressing the Raf/MEK/ERK signaling pathway. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(2):142–150. doi:10.1080/10641963.2020.1833022
54. Yoshida M, Yoshida E, Satoh S. Effect of renal nerve denervation on tissue catecholamine content in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1995;22(8):512–7. doi:10.1111/j.1440-1681.1995.tb02059.x
55. Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, Ma M, Katayama T, Sueta D et al. Renal denervation prevents stroke and brain injury via attenuation of oxidative stress in hypertensive rats. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(5): e000375. doi:10.1161/JAHA.113.000375
56. Sriprajothikoon W, Oparil S, Wyss JM. Renal nerve contribution to NaCl-exacerbated hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 1989;14(2):184–90. doi:10.1161/01.hyp.14.2.184
57. Maranon RO, Lima R, Mathbout M, do Carmo JM, Hall JE, Roman RJ, Reckelhoff JF. Postmenopausal hypertension: role of the sympathetic nervous system in an animal model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;306(4): R248–56. doi:10.1152/ajpregu.00490.2013
58. Maranon RO, Reckelhoff JF. Mechanisms responsible for postmenopausal hypertension in a rat model: roles of the renal sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. *Physiol Rep.* 2016;4(2):e12669. doi:10.14814/phy2.12669
59. McNally PG, Baker F, Mistry N, Walls J, Feehally J. Influence of nifedipine on cyclosporin A nephrotoxicity after unilateral nephrectomy in the spontaneously hypertensive rat. *Clin Sci (Lond).* 1991;81(2):271–9. doi:10.1042/cs0810271
60. Takeda K, Okajima H, Hayashi J, Kawasaki S, Sasaki S, Nakagawa M, Ijichi H. Attenuation of hypothalamo-sympathetic hyperactivity by renal denervation in experimental hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A.* 1987;9 Suppl 1:75–88. doi:10.3109/10641968709160165
61. Pioli MR, Ritter AM, de Faria AP, Modolo R. White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. *Integr Blood Press Control.* 2018;11:73–79. doi:10.2147/IBPC.S152761
62. Kopp UC, Cicha MZ, Smith LA. Impaired interaction between efferent and afferent renal nerve activity in SHR involves increased activation of  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Hypertension.* 2011;57(3):640–7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.166595
63. Пекарский С. Е., Баев А. Е., Мордовин В. Ф., Рипп Т. М., Семке Г. В., Фальковская А. Ю. и др. Симпатическая денервация почек: устранение эффекта «белого халата». Артериальная гипертензия. 2014;20(2):101–105. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-101-105 [Pekarskiy SE, Baev AE, Mordovin VF, Ripp TM, Semke GV, Falkovskaya AV et al. Sympathetic renal denervation: elimination of “white coat” effect. Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension). 2014;20(2):101–105. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-2-101-105. In Russian].
64. Osborn JW, Tyshynsky R, Vulchanova L. Function of renal nerves in kidney physiology and pathophysiology. *Annu Rev Physiol.* 2021;83:429–450. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-091656
65. Zheng H, Patel KP. Integration of renal sensory afferents at the level of the paraventricular nucleus dictating sympathetic outflow. *Auton Neurosci.* 2017;204:57–64. doi:10.1016/j.autneu.2016.08.008
66. Banek CT, Gauthier MM, Baumann DC, Van Helden D, Asirvatham-Jeyaraj N, Panoskaltis-Mortari A et al. Targeted afferent renal denervation reduces arterial pressure but not renal inflammation in established DOCA-salt hypertension in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;314(6):R883–R891. doi:10.1152/ajpregu.00416.2017
67. Banek CT, Knuepfer MM, Foss JD, Fiege JK, Asirvatham-Jeyaraj N, Van Helden D et al. Resting afferent renal nerve discharge and renal inflammation: elucidating the role of afferent and efferent renal nerves in deoxycorticosterone acetate salt hypertension. *Hypertension.* 2016;68(6):1415–1423. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07850

68. Boivin V, Jahns R, Gambaryan S, Ness W, Boege F, Lohse MJ. Immunofluorescent imaging of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors in rat kidney. *Kidney Int.* 2001;59(2):515–31. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059002515.x

69. Nagai R, Nagata S, Fukuya F, Higaki J, Rakugi H, Ogihara T. Changes in autonomic activity and baroreflex sensitivity with the hypertension process and age in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30(5–6):419–25. doi:10.1046/j.1440-1681.2003.03852.x

70. Cates MJ, Steed PW, Abdala AP, Langton PD, Paton JF. Elevated vertebrobasilar artery resistance in neonatal spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(1):149–56. doi:10.1152/jappphysiol.00220.2011

71. Yao H, Matsumoto T, Hirano M, Kuroki T, Tsutsumi T, Uchimura H et al. Involvement of brain stem noradrenergic neurons in the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Neurochem Res.* 1989;14(1):75–9. doi:10.1007/BF00969761

72. Carrettiero DC, Ferrari MF, Fior-Chadi DR.  $\alpha$ 2-Adrenergic receptor distribution and density within the nucleus tractus solitarii of normotensive and hypertensive rats during development. *Auton Neurosci.* 2012;166(1–2):39–46. doi:10.1016/j.autneu.2011.10.004

73. Shah RT, Wang BX. Effectiveness of renal denervation in the treatment of hypertension: a literature review. *Clin Hypertens.* 2022;28(1):11. doi:10.1186/s40885-022-00194-6

#### Информация об авторах

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований Центра лазерной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlnva@mail.ru;

Плисс Михаил Гениевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела микроциркуляции и метаболизма миокарда, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza\_mm@almazovcentre.ru.

#### Author information

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology, Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, Researcher of experimental research laboratories of the Laser Medicine Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, ORCID: 0000-0001-6027-7325, e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru;

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-7767-8560, e-mail: tsyrlnva@mail.ru;

Mikhail G. Pliss, PhD, Head, Department of Experimental Physiology and Pharmacology, Preclinical and Translational Research Centre, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0002-1515-1616, e-mail: pliss@niiekf.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Research Department of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza\_mm@almazovcentre.ru.