



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127>
УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64]-08:616.136.7-089-072.1

Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп,
В.А. Личикаки, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, Т.Е. Суслова, А.М. Гусакова,
А.Е. Баев, М.А. Манукян, Э.К. Бухарова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Актуальность. Провоспалительные биомаркеры и продуцируемые адипоцитами адипокины вовлечены в регуляцию артериального давления (АД), атерогенез и имеют связь с симпатической нервной системой (СНС). Пациенты с сочетанием резистентной артериальной гипертонии (РАГ) и сахарного диабета (СД) характеризуются высокой степенью симпатической активности, адипокиновым дисбалансом и провоспалительным статусом. Симпатическая ренальная денервация (РД) сопровождается снижением тонуса СНС.

Цель исследования: оценить отдаленное влияние РД на адипокиновый профиль (лептин, резистин, адипонектин, интерлейкин-6 ИЛ-6), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и уровень С-реактивного белка (СРБ) у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Материал и методы. В проспективном интервенционном исследовании (рег. № на сайте ClinicalTrial.gov NCT02667912 и NCT01499810) приняли участие 43 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Средний возраст пациентов $60,8 \pm 8,8$ лет; из них 17 мужчин (40%); HbA1c $6,7 \pm 1,4\%$; АД-24ч (систолическое/диастолическое САД/ДАД) $156,8/81,6 \pm 16,7/12,5$ мм рт. ст. Всем больным проводили физикальное обследование с оценкой индекса массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), измерение офисного АД, суточное мониторирование АД (СМАД), лабораторные тесты (высокочувствительный СРБ вЧСРБ), ФНО-α, адипонектин, лептин, резистин, ИЛ-6). Пациентам было предписано не менять режим терапии на протяжении всего исследования. Годовой период наблюдения закончили 40 больных.

Результаты. Через год после вмешательства было отмечено статистически значимое снижение АД, уровня ФНО-α и вЧСРБ. Кроме того, имело место повышение уровней адипонектина и лептина. Изменение уровня ФНО-α было связано со снижением вариабельности САД, тогда как изменение уровней СРБ, адипонектина и лептина не зависело от степени антигипертензивного эффекта. ИМТ, ОТ. Уровни резистина и ИЛ-6 после вмешательства не изменились.

Выводы. Данное исследование продемонстрировало возможности симпатической РД улучшать адипокиновый профиль и снижать активность субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Увеличение адипонектина и лептина, а также снижение ФНО-α и СРБ могут способствовать снижению АД вследствие реализации их метаболических и нейрогормональных эффектов.

Ключевые слова:	резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет, адипокины, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, лептин, адипонектин, С-реактивный белок, резистин, ренальная денервация.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 60 от 02.03.2010 г.).

✉ Фальковская Алла Юрьевна, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Для цитирования: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Рипп Т.М., Личикаки В.А., Ситкова Е.С., Зюбанова И.В., Суслова Т.Е., Гусакова А.М., Баев А.Е., Манукян М.А., Бухарова Э.К. Влияние ренальной денервации на уровень адипокинов и провоспалительный статус у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал*. 2019;34(4):118–127. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127>.

The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus

Alla Yu. Falkovskaya, Victor F. Mordovin, Stanislav E. Pekarskiy,
Tatyana M. Ripp, Valerya A. Lichikaki, Ekaterina S. Sitkova, Irina V. Zybanova,
Tatyana E. Suslova, Anna M. Gusakova, Andrey E. Baev, Musheg A. Manukyan,
Elmira K. Buhkarova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

Introduction. Pro-inflammatory biomarkers and adipokines are involved in the regulation of blood pressure (BP) and atherogenesis and are also associated with the sympathetic nervous system. Patients with resistant hypertension (RHTN) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are characterized by high sympathetic activity, adipokine imbalance, and pro-inflammatory activity. Moreover, renal denervation (RDN) is accompanied by a decrease in sympathetic tone.

Aim. To evaluate the effect of RDN on the adipokine profile and the levels of pro-inflammatory markers in patients with RHTN associated with T2DM.

Material and Methods. Forty-three patients with RHTN associated with T2DM were included in the single-arm prospective interventional study. Detailed protocols are available on ClinicalTrials.gov, numbers NCT01499810 and NCT02667912. The measurements of body mass index (BMI), waist circumference (WC), office BP, 24-hour ambulatory BP, lab tests (serum concentrations of hsCRP, TNF- α , adiponectin, leptin, resistin, and IL-6) were performed at baseline and at 6- and 12-month follow-ups. The one-year follow-up period of observation was completed with 40 patients.

Results. Significant and consistent reductions of BP, TNF- α , and hsCRP were observed 12 months after RDN. Additionally, there were substantial increases in both adiponectin and leptin levels. The change in TNF- α was directly related to the reduction in variability of systolic BP, whereas the changes in hsCRP, adiponectin and leptin levels had no relations with BP reduction. The BMI, WC, and resistin and IL-6 levels did not change after RDN.

Conclusions. This study demonstrated the ability of RDN to improve the adipokine profile and to reduce the activity of subclinical inflammation in patients with RHTN associated with T2DM. Increased adiponectin and leptin as well as reduced TNF- α and hsCRP production may contribute to BP reduction *via* metabolic and neuro-hormonal pathways.

Keywords: resistant hypertension, diabetes mellitus, hsCRP, adipokines, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, adiponectin, leptin, resistin, renal denervation.

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Adherence to ethical standards: informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (protocol No. 60 from 02/03/2010).

For citation: Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A., Sitkova E.S., Zybanova I.V., Suslova T.E., Gusakova A.M., Baev A.E., Manukyan M.A., Buhkarova E.K. The effects of renal denervation on adipokines and pro-inflammatory status in patients with resistant arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus. *The Siberian Medical Journal*. 2019;34(4):118–127. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2019-34-4-118-127>.

Актуальность

Артериальной гипертонией (АГ) страдает каждый третий взрослый в европейской популяции, и с возрастом её частота повышается. АГ является ведущим модифицируемым кардиоваскулярным фактором риска, приводящим к инсульту, инфаркту, почечной и сердечной недостаточности [1].

Патогенез большинства случаев АГ у взрослых по-прежнему остаётся недостаточно изученным. Вместе с тем открытие биологических эффектов цитокинов и адипокинов расширило понимание патофизиологических механизмов повышения артериального давления (АД) [2, 3]. Установлено, что хроническое низкоинтенсивное воспаление и адипокиновый дисбаланс играют значимую роль в развитии АГ, гипертензивного поражения органов-мишеней и атеросклероза, при этом механизмы их негативного влияния на сердечно-сосудистую систему продолжают служить предметом научных исследований [4]. К настоящему времени определено, что висцеральный жир (мезентериальные адипоциты) гораздо более активен в эндокринологическом плане, чем подкожный. При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и их инфильтрация макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций. Это сопровождается изменением метаболической активности жировой ткани [5, 6] с гиперпродукцией адипокинов. Адипокины принимают непосредственное участие в механизмах повышения АД, атерогенезе, развитии и поддержании низкоинтенсивного неинфекционного воспаления (в том числе за счет усиления синтеза в печени С-реактивного белка СРБ) и протромбогенного состояния [5, 6]. Закономерно, что при ожирении распространенность АГ составляет более 60%. При этом нарушение метаболической активности жировой ткани у больных СД гораздо более выражено, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена [7], что может быть обусловлено высокой частотой ожирения, достигающей 80% [8]. Более того, нарушение адипокинового профиля и реализация его гипертензивного действия могут быть ответственны за то, что от 50 до 80% больных СД страдают АГ [9].

Несмотря на впечатляющий рынок антигипертензивных средств, достижение целевого уровня АД во всем мире остается достаточно низким. Так, по данным российской реальной клинической практики, АД < 140/90 мм рт. ст. на фоне фармакотерапии достигается в среднем в 34,8% случаев, а при сочетании АГ с СД лишь 4,2% случаев [10]. Особые трудности в лечении возникают у больных с резистентностью к фармакотерапии, факторами риска которой являются ожирение и СД [11]. В патогенезе развития резистентной АГ (РАГ) при ожирении и СД существенное значение имеют гиперпродукция адипокинов [3] и провоспалительных цитокинов с повышением жесткости магистральных артерий [12], активация симпатoadреналовой системы [13]. При этом больные с сочетанием РАГ и СД 2-го типа относятся к категории наиболее высокого сердечно-сосудистого риска [11], что может быть обусловлено максимально выраженной сте-

пенью адипокинового дисбаланса [3], провоспалительной [7] и симпатической активности [14].

Секреция адипокинов и провоспалительных маркеров регулируется симпатической нервной системой (СНС) [13], модуляция которой теоретически может позволить скорректировать эти нарушения и замедлить органные повреждения. Ренальная денервация (РД) относится к новому методу лечения РАГ, сопровождающемуся снижением АД, подавлением симпатической активности, рядом плейотропных эффектов [15–16]. Вместе с тем исследования по оценке возможности данного вмешательства в коррекции адипокинового дисбаланса и провоспалительного статуса у больных РАГ носят единичный характер [18, 19]. Еще менее изучены эффекты РД в отношении уровня циркулирующих адипокинов и провоспалительный статус у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

В основу настоящего исследования положена гипотеза о том, что РД может оказывать благоприятное влияние на адипокиновый профиль и снижать активность хронического субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Цель работы: оценить отдаленное влияние симпатической РД на адипокиновый профиль и маркеры субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, через год после вмешательства.

Материал и методы

Исходно обследованы 47 больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа, из них 43 человека соответствовали критериям включения и смогли принять участие в проспективном интервенционном исследовании.

Исследование проведено по решению ученого совета НИИ кардиологии Томского НИМЦ в соответствии с национальными и международными регуляторными нормами и правилами, одобрено комитетом по биомедицинской этике при НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол одобрения № 60 от 02.03.2010 г.). Письменное информированное согласие было получено у всех участников исследования до начала выполнения любых процедур. В соответствии с законодательством Российской Федерации все персональные данные пациентов остаются строго конфиденциальными.

Исходно, а также через 6 и 12 мес. после вмешательства осуществляли общеклинические исследования с расчетом индекса массы тела (ИМТ), замерами окружности талии (ОТ), измерением офисного АД (на обеих руках по стандартной методике в положении пациента сидя), амбулаторным мониторингом АД с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Hungary), проведением лабораторных тестов.

Уровни адипонектина, лептина и резистина сыворотки крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) наборами Mediagnost (Германия); концентрацию фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) плазмы крови – наборами реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). Для измерения высокочувствительного С-реактивного

белка (вчСРБ) использовали ИФА, наборы Biomerica (Германия). Для лабораторных тестов образцы крови брали стандартным способом из локтевой вены утром натощак после 12-часового голодания. Кровь забирала в пластиковую пробирку без стабилизатора. После центрифугирования (10 мин при 1000 об./мин) отбирали 1 мл сыворотки. До момента определения уровней адипокинов и вчСРБ образцы хранили при температуре 20 °С.

Критериями РАГ считали сохранение систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. на фоне терапии тремя и более антигипертензивными препаратами в оптимальных дозах, включая диуретик, при условии соблюдения комплекса немедикаментозных мероприятий, а также при исключении симптоматического характера АГ, гипертонии «белого халата» и низкой приверженности к терапии, которую оценивали по данным опроса. Кроме того, анализировали сопутствующую терапию, способную влиять на уровень АД (прием нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, оральных контрацептивов). Критериями исключения были уровень $\text{HbA1c} > 10\%$, беременность, $\text{pCKF} < 45$ мл/мин/1,73 м², перенесенные менее года назад острые сосудистые осложнения; нестабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность выше 2-го функционального класса ФК (NYHA); выраженный периферический атеросклероз; СД 1-го типа; тяжелые сопутствующие заболевания. Критериями абдоминального ожирения считали $\text{OT} \geq 102$ см у мужчин и $\text{OT} \geq 88$ см у женщин.

В анализ включены данные 40 больных, наблюдавшихся в течение 12 мес. Три пациента выбыли из исследования (один больной отказался от участия в исследовании, два пациента умерли от несердечно-сосудистых причин). Больные принимали в среднем $4,2 \pm 0,9$ антигипертензивных препарата. Терапию диуретиками и блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы РААС (ингибиторы АПФ/сартаны) получали все пациенты, 32 больных (74%) принимали бета-блокаторы, 31 пациент (72%) – антагонисты кальция, у 15 человек (35%) в составе терапии присутствовал верошпирон. Коррекция гипергликемии у трех больных проводилась диетическими мероприятиями. Сахароснижающая терапия у 40 пациентов (93%) включала метформин, 11 пациентов (26%) прием метформина комбинировали с другими пероральными гипогликемическими средствами, 12 человек (28%) – с инсулинотерапией. Все пациенты принимали статины, им было предписано не менять режим антигипертензивной и сахароснижающей терапии на протяжении всего исследования.

Симпатическую РД у 27 больных выполняли катетерами Symplicity Flex 4F с генератором Symplicity TM G2 (Medtronic), среднее количество аблаций составило $13 \pm 1,8$ на одного пациента. У 16 пациентов использовали стандартную систему для электрофизиологических вмешательств катетер MarinR 5F с генератором АТАКР-II (от 6–8 радиочастотных аппликаций билатерально в режиме контроля температуры концевых электродов 50–60 °С). Согласно протоколу, для исключения ранних послеоперационных осложнений у всех больных про-

водили контрольную ангиографию почечных артерий. Выполненные исследования зарегистрированы на сайте ClinicalTrials.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

Для статистического анализа данных использовали пакет программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Непрерывные переменные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$, категориальные переменные – количественно и в процентном отношении. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли по критериям Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро – Уилка. Оценку однородности генеральных дисперсий выполняли тестом Левена. Анализ проведен на основе принципа по протоколу (*per protocol*). Для выявления различий непрерывных переменных (от исходных до последующих) использовали парные t-тесты. Для поиска возможных взаимосвязей применяли корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона). Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

Результаты

В таблице 1 отражены основные характеристики исследуемой группы.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов ($n = 43$)
Table 1. Clinical characteristics of patients ($n = 43$)

Показатели Parameters	$M \pm SD, n$ (%)
Возраст, лет Age, years	$60,6 \pm 8,8$
Мужской пол, Male gender, n (%)	17 (40)
ИБС, CAD, n (%)	25 (58)
Офисное АД, мм рт. ст. Office BP, mmHg	$169,7/89,1 \pm 19,2/15,2$
24ч-АД, мм рт. ст. 24-h BP, mmHg	$156,8/81,6 \pm 16,7/12,5$
Офисная ЧСС, уд./мин Office HR, bpm	$66,7 \pm 11,4$
pCKF (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² GFR (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	$7,7 \pm 19,4$
Базальная гликемия, ммоль/л Baseline glycemia, mmol/L	$8,6 \pm 2,5$
HbA1c , %	$6,7 \pm 1,4$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	$34,8 \pm 12,7$
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	33 (77)
Абдоминальное ожирение, n (%) Abdominal obesity, n (%)	35 (81)
Окружность талии, см (женщины/ мужчины) Waist circumference, cm (female/male)	$109,4 \pm 14,3/108,9 \pm 18,6$
Количество антигипертензивных препаратов, n Number of antihypertensive drugs, n	$4,2 \pm 0,9$
Продолжительность АГ, лет Duration of AH, years	$23,3/9,8$

Окончание табл. 1
End of table 1

Показатели Parameters	<i>M</i> + <i>SD</i> , <i>n</i> (%)
Продолжительность СД, лет Duration of DM, years	8,0 ± 5,5

Примечание: *n* – число больных, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет.

Note: *n* – the number of patients, CAD – coronary heart disease, BP – blood pressure, HR – heart rate, GFR – glomerular filtration rate, CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, BMI – body mass index, AH – arterial hypertension, DM – diabetes mellitus.

Исходно пациенты имели высокую частоту как общего, так и абдоминального ожирения (см. табл. 1), средний уровень офисного АД был 169,7/89,1 мм рт. ст. на фоне приема 3–5 антигипертензивных препаратов.

РД сопровождалась значимым снижением АД. Офисное АД (САД/ДАД) через год снизилось в среднем на 23,6/14,2 мм рт. ст., $p = 0,0000/0,00001$, среднесуточное на 12,4/6,9 мм рт. ст. ($p = 0,0001/0,00002$). У 19 больных (50%) было достигнуто целевое САД (<140 мм рт. ст.). Частота сердечных сокращений (ЧСС), вес пациентов и ОТ значимо не изменились.

По результатам лабораторных тестов через полгода после РД значимых изменений уровней адипокинов и вЧСРБ зарегистрировано не было. Вместе с тем через год наблюдения имело место существенное снижение уровня ФНО- α , степень которого была связана со снижением вариабельности САД в ночной период ($R = 0,49$; $p = 0,008$), а также уменьшение концентрации вЧСРБ (табл. 2).

Таблица 2. Уровень цитокинов и адипокинов исходно и через год после ренальной денервации ($n = 40$)

Table 2. Levels of cytokines and adipokines at baseline and 12 months after renal denervation ($n = 40$)

Показатели Parameters	Исходно Baseline	12 мес. после ренальной денервации 12 months after renal denervation	<i>p</i>
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	6,8 ± 3,1	6,2 ± 3,1	0,004
Адипонектин, мг/дл Adiponectin, mg/dL	6,4 ± 3,8	7,4 ± 4,5	0,03
Лептин, нг/мл Leptin, ng/mL	39,4 ± 24,5	54,2 ± 32,9	0,0001
Резистин, нг/мл Resistin, ng/mL	5,0 ± 1,6	5,1 ± 1,9	0,7
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	4,7 ± 4,6	5,1 ± 4,7	0,6
вЧСРБ, мг/л hsCRP, mg/L	4,6 ± 3,8	3,1 ± 2,3	0,02

Примечание: *n* – число больных, ФНО – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ-6 – интерлейкин-6, вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок.

Note: *n* – the number of patients, TNF- α – tumor necrosis factor alpha, IL-6 – interleukin 6, hsCRP – high-sensitivity C-reactive protein.

Было отмечено значимое повышение содержания в крови адипонектина и лептина. Не было выявлено связи изменения этих адипокинов со степенью антигипертензивного эффекта. Средние значения резистина и ИЛ-6 после РД не изменились.

Обсуждение

Наше исследование продемонстрировало высокую антигипертензивную эффективность РД у больных РАГ в сочетании с СД, среди которых целевой уровень АД удалось достигнуть у каждого второго пациента. Полученные результаты, безусловно, являются клинически важными, поскольку главной задачей антигипертензивного лечения является достижение целевых значений АД. Аналогичные данные были получены и в других исследованиях, посвященных РД [15–17].

При сочетании РАГ с СД и ожирением, помимо основной цели антигипертензивной терапии, очень важной задачей является реализация дополнительных благоприятных эффектов такого лечения в отношении других кардиоваскулярных и метаболических факторов риска. Наличие противовоспалительных эффектов РД относится к одним из активно изучаемых вопросов, учитывая значимую роль хронического субклинического воспаления в поражении органов-мишеней [2]. Согласно нашим данным, у больных РАГ в сочетании с СД через год после РД имело место существенное уменьшение СРБ. В ряде исследований также неоднократно выявлялось снижение уровня воспалительных маркеров после РД [18, 19]. Вместе с тем, учитывая способность СРБ повышать экспрессию рецепторов АТ1 в мышечном слое сосудистой стенки [13], уменьшение продукции этого цитокина могло косвенно способствовать снижению АД после РД. Поскольку в настоящее время все шире обсуждается стратегия таргетного воздействия на воспаление с целью снижения кардиоваскулярного риска, полученные нами данные представляются чрезвычайно важными.

По результатам нашей работы было отмечено существенное снижение уровня ФНО, которое не зависело от выраженности антигипертензивного эффекта. ФНО- α известен как цитокин, синтезируемый не только макрофагами, но и жировыми клетками, что позволило отнести его к адипокинам [6]. Согласно современным данным, ФНО- α , помимо провоспалительной активности, способен стимулировать транскрипцию ренина в клетках юкста-гломерулярного аппарата почек, а также повышать чувствительность рецепторов к ангиотензину II, что сопровождается симпатической гиперактивацией и возрастанием уровня АД [6]. Кроме того, ФНО- α может активировать нейровоспаление, что повышает тонус СНС на уровне головного мозга, и также приводит к повышению АД [21]. При этом активация центров симпатической активности в головном мозге возможна путем прямой диффузии ФНО- α из циркулирующей крови через плохо сформированный гематоэнцефалический барьер либо в результате повышенной локальной продукции этого цитокина микроглией [21]. Ингибирование или удаление микроглии в эксперименте уменьшало

продукцию ФНО- α и нейровоспаление, ослабляло симпатическое возбуждение и сопровождалось снижением АД [21]. Документированное нами уменьшение уровня ФНО- α может быть в некоторой степени ответственным за реализацию антигипертензивного эффекта вмешательства. С другой стороны, поскольку продукция ФНО- α регулируется активностью $\alpha 2$ - и β -рецепторов, локализованных на норадренергических нервных окончаниях, снижение степени симпатической гиперактивации жировой ткани может быть одним из механизмов подавления секреции этого цитокина. Кроме того, как известно, ФНО- α повышает синтез СРБ [13], поэтому продукция ФНО- α могла дополнительно приводить к снижению уровня СРБ и уменьшению его негативных эффектов.

Выявленное нами повышение уровня адипонектина также можно отнести к положительным эффектам РД, поскольку в противоположность большинству других адипокинов он положительно влияет на чувствительность к инсулину и контроль гликемии, а также обладает антиатерогенным и противовоспалительными эффектами [3, 6]. Более того, адипонектин уменьшает повреждение сосудистого эндотелия и стимулирует продукцию оксида азота (NO) [6]. Низкое содержание адипонектина ассоциируется с повышением сосудистой жесткости, развитием гипертрофии левого желудочка и АГ [4, 12]. Поскольку адипонектин влияет на кардиоваскулярные факторы риска, повышение его уровня может быть самостоятельной стратегической целью лечения и кардиоваскулярной профилактики. Принимая во внимание тот факт, что альдостерон ингибирует продукцию адипонектина [6], подавление активности РААС может служить одним из путей повышения уровня этого адипокина после РД. Полученные результаты согласуются, в частности, с ранее опубликованными данными о росте адипонектина после РД, представленными M. Schlaich и соавт. [18], а также N. Eikelis и соавт. [19]. Вполне закономерно, что повышение адипонектина, по нашим данным, не зависело от степени антигипертензивного ответа на вмешательство, что свидетельствует о самостоятельном благоприятном эффекте РД на уровень адипонектина.

Учитывая вполне ожидаемую высокую частоту ожирения у пациентов в нашем исследовании (77% случаев общего ожирения и 81% абдоминального ожирения), полученные нами результаты вполне согласуются с литературными данными [8]. Установленное влияние РД на продуцируемые жировой тканью адипокины при отсутствии уменьшения её объёмов можно считать важным итогом нашей работы. Таким образом, наши данные свидетельствуют о независимом адипокин-модулирующем эффекте вмешательства.

Интересным представляется документированное нами увеличение циркулирующего лептина после РД. Наши результаты противоречат данным N. Eilelis и соавт. [19], которые не выявили изменений этого адипокина через 3 мес. после РД. Это может быть связано с коротким сроком наблюдения, тогда как в нашем исследовании этот эффект развивался лишь через год после вмешательства. Предположительно, повышение уровня

лептина могло происходить по механизму отрицательной обратной связи в ответ на снижение тонуса СНС, поскольку между СНС и лептином существуют сложные регуляторные связи. Так, согласно современным представлениям, лептин стимулирует активацию СНС, а повышение уровня катехоламинов, в свою очередь, подавляет продукцию лептина [6], поэтому снижение тонуса СНС может приводить к уменьшению подавляющих влияний катехоламинов на продукцию лептина и увеличению его уровня в крови. Известно, что лептин в норме регулирует потребление пищи в зависимости от имеющихся запасов и энергетических затрат и обладает анорексигенным действием [6]. Отсутствие гормона или рецепторов к нему ведет к неконтролируемому потреблению пищи и ожирению. При этом лептин усиливает активность симпатических нервов в бурой жировой ткани, надпочечниках, почках и скелетных мышцах, что ускоряет кatabолические процессы, стимулирует расход энергии, а в норме может быть дополнительным механизмом снижения гликемии и массы тела. Однако надо признать, что патофизиологические эффекты лептина к настоящему времени остаются по-прежнему малоизученными, и влияние лептина на сердечно-сосудистую систему, уровень АД и углеводный обмен весьма неоднозначно, особенно при развитии резистентности к лептину [6]. Так, было установлено, что введение лептина мышам с нормальной массой тела и ожирением по-разному влияло на уровень АД. И если в первом случае это сопровождалось ростом АД, то при ожирении оно, напротив, приводило к снижению САД и массы тела по сравнению с контролем [6]. Лептин способен повышать продукцию NO, вызывать вазодилатацию и улучшать чувствительность к инсулину [22]. Примечательно, что в остром эксперименте введение лептина усиливало натрийурез и снижало АД, что подтверждает преобладание вазодилатации над симпатостимулирующим эффектом лептина [22]. Обсуждается, что в основе диуретического эффекта эндогенного NO лежит ингибирование реабсорбции натрия в большинстве канальцевых сегментов вследствие уменьшения активности Na/K-АТФ-азы. Однако связано ли это с прямым воздействием на лептиновые рецепторы либо обусловлено индукцией высвобождения оксида NO, остаётся неизвестным. Интересно, что краткосрочный лептин-индуцированный натрийуретический эффект лептина был ослаблен у тучных крыс и даже отсутствовал у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). Это говорит об определенном уровне периферической резистентности к лептину, вероятно, в результате нескольких факторов, в том числе вследствие «даун-регуляции» лептиновых рецепторов почек, вызванной гиперлептинемией либо реализацией антинатрийуретических механизмов гиперсимпатикотонии, которая, возможно, преодолевала опосредованный лептином натрийурез. В подтверждение этого D. Villarreal и соавт. обнаружили восстановление экскреции натрия в ответ на острое введение лептина после РД у крыс линии SHR [20]. Вместе с тем установлено, что хроническая гиперлептинемия, напротив, снижает натрийурез и почечную азотэксекрецию

НО, что обусловлено лептинорезистентностью и вторичной активацией почечной симпатической активности [22]. Имеются публикации о том, что повышение лептина может повышать АД [24], что также связано с повышением тонуса СНС. Таким образом, действие лептина на АД представляет собой яркий пример избирательной резистентности: вызванное гиперлептинемией повышение АД и сердечно-сосудистые/почечные симпатические реакции сохраняются, несмотря на полное ослабление аноректического, НО-стимулирующего и диуретического действий лептина. Клинические последствия обнаруженного нами феномена повышения уровня лептина на фоне супрессии активности СНС, безусловно, интересны и нуждаются в дальнейшем изучении.

Что касается уровней резистина и ИЛ-6, то после РД мы не выявили изменения содержания в крови указанных цитокинов. Возможно, это было связано с тем, что большинство пациентов исходно имели нормальные значения резистина, поскольку принимали статины, которые, как известно, снижают уровень этого адипокина [19]. Вопросы же, касающиеся ИЛ-6, еще более сложны. Есть данные о том, что повышение его уровня может быть предиктором развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, развития инсулинорезистентности на уровне печеночных и жировых клеток, однако в нервной системе и мышечной ткани этот цитокин скорее повышает чувствительность к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы [6, 13]. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует выделение глюкозы в печени и угнетает продукцию гликогена в печени и миоцитах. Такой механизм при фи-

зической нагрузке обеспечивает высвобождение энергетических резервов – глюкозы, жирных кислот, а также усиливает их утилизацию. Все это свидетельствует о способности ИЛ-6 к саморегуляции, а отсутствие его изменения после РД в нашем исследовании подтверждает сложность происходящих процессов, что может быть предметом будущих исследований.

Ограничением нашего исследования был небольшой объем выборки, что не позволило сравнить влияние разных методик РД на адипокины и провоспалительные маркеры. Изучение этого вопроса приобретает особую актуальность, поскольку получены данные о том, что анатомически оптимизированная дистальная методика имеет более выраженный антигипертензивный эффект, чем стандартная РД [25]. Кроме того, предметом дальнейшего исследования является изучение клинической значимости повышения уровня лептина после РД, а также его динамики в более поздние сроки наблюдения.

Выводы

Данное исследование продемонстрировало возможности симпатической РД улучшать адипокиновый профиль и снижать активность субклинического воспаления у больных РАГ, ассоциированной с СД 2-го типа. Увеличение адипонектина и лептина, а также снижение ФНО- α и СРБ могут способствовать снижению АД вследствие реализации их метаболических и нейрогормональных эффектов. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение клинических последствий повышения лептина.

Литература

1. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911.
2. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(1):21–33. DOI: 10.1084/JEM.20171773.
3. Faria A.P., Modolo R., Fontana V., Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(10):754–759. DOI: 10.1111/jch.12399.
4. Sabbatini A.R., Faria A.P., Barbaro N.R., Gordo W.M., Modolo R.G.P., Pinho C. et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2014;28:388–392. DOI: 10.1038/jhh.2013.118.
5. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):7–12. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
6. Виктор Шварц. Адипокины и инсулинорезистентность. Виктор Шварц в медицинской науке. 2016. <http://viktor-schwarz.j-cell.de/publications-since/3-adipokines-and-insulin-resistance.html>.
7. Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А. Система матричных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;11:578–581.
8. The GBD 2013 Obesity Collaboration. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014;384(30):766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
9. Rajkovic N., Zamaklar M., Lalic K. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11:4049–4065. DOI: 10.3390/ijerph110404049.
10. Недогада С.В., Сабанов А.В. Достижение целевого артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией на фоне антигипертензивной терапии в условиях реальной клинической практики. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):100–109. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-11-100-109.
11. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
12. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние магистральных артерий, сосудистый возраст у больных артериальной гипертензией и ожирением: роль лептина и адипонектина. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(1):7–11. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.
13. Smith M.M., Minson C.T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *The Journal of Physiology*. 2012;590(8):1787–1801. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.221036.
14. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108:3097–3101.
15. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией. *Сибирский медицинский журнал*. 2015;30(2):29–35. DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-29-35.
16. Гапон Л.И., Микова Е.В., Савельева Н.Ю., Колунин Г.В., Жержова А.Ю. Клиническая эффективность симпатической денервации

почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией в рамках годового проспективного наблюдения. *Системные гипертензии*. 2017;14(2):41–44. DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.41-44.

17. Azizi M., Sapoval M., Gosse P., Monge M., Bobrie G., Delsart P. et al.; the Renal Denervation for Hypertension (DENER HTN) investigators. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENER HTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957–1965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
18. Schlaich M., Hering D., Marusic P., Walton A., Lambert E., Krum H. et al. OS 28-02 Renal denervation alters adipokine levels in patients with resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2016;34(1):e251. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500568.87295.db.
19. Eikelis N., Hering D., Marusic P., Duval J., Hammond L.J., Walton A.S. et al. The effect of renal denervation on plasma adipokine profile in patients with treatment resistant hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:369. DOI: 10.3389/fphys.2017.00369.
20. Lang D., Nahler A., Lambert T., Grund M., Kammler J., Kellermair J. et al. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2016;18:1173–1179. DOI: 10.1111/jch.12844.

References

1. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S. et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383:1899–1911.
2. Norlander A.E., Madhur M.S., Harrison D.G. The immunology of hypertension. *Journal of Experimental Medicine*. 2018;215(1):21–33. DOI: 10.1084/jem.20171773.
3. Faria A.P., Modolo R., Fontana V., Moreno H. Adipokines: novel players in resistant hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(10):754–759.
4. Sabbatini A.R., Faria A.P., Barbaro N.R., Gordo W.M., Modolo R.G.P., Pinho C. et al. Deregulation of adipokines related to target organ damage on resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2014;28:388–392. DOI:10.1038/jhh.2013.118.
5. Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):7–12 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12.
6. Viktor Shvarc. Adipokines and insulin resistance. Viktor Shvarc in medicine science. 2016 (In Russ.). <http://viktor-schwarz-j-cell.de/publications-since/3-adipokines-and-insulin-resistance.html>.
7. Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Vinnickaya I.V., Trubacheva O.A. System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;11:578–581 (In Russ.).
8. The GBD 2013 Obesity Collaboration. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet*. 2014;384(30):766–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
9. Rajkovic N., Zamaklar M., Lalic K. Relationship between obesity, adipocytokines and inflammatory markers in type 2 diabetes: relevance for cardiovascular risk prevention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11:4049–4065. DOI: 10.3390/ijerph110404049.
10. Nedogoda S.V., Sabanov A.V. Achievement of target blood pressure in patients with arterial hypertension on the background of antihypertensive therapy in real clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(11):100–109 (In Russ.).
11. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L., Brook R.D., Daugherty S.L., Dennison-Himmelfarb C.R. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:e53e90. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000084.
12. Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The state of the main arteries, vascular age in patients with arterial hypertension and obesity:

- the role of leptin and adiponectin. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(1):7–11 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2019-1-7-11.
13. Smith M.M., Minson C.T. Obesity and adipokines: effects on sympathetic overactivity. *Physiol*. 2012;590(8):1787–1801. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.221036.
14. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003;108:3097–3101.
15. Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Semke G.V., Ripp T.M., Fal'kovskaja A.Ju., Sitkova E.S. et al. Use of modern medical technologies for diagnostic and treatment of hypertensive patients. *The Siberian Medical Journal*. 2016;30(2):29–35 (In Russ.). DOI: 10.29001/2073-8552-2015-30-2-29-35.
16. Gapon L.I., Mikova E.V., Savel'eva N.Ju., Kolunin G.V., Zherzhova A.Ju. Clinical efficiency of sympathetic renal denervation of the renal arteries in patients with resistant arterial hypertension within annual prospective observation. *Systemic Hypertension*. 2017;14(2):41–44 (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-082X_14.2.41-44.
17. Azizi M., Sapoval M., Gosse P., Monge M., Bobrie G., Delsart P. et al.; the Renal Denervation for Hypertension (DENER HTN) investigators. Optimum and stepped care standardized antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENER HTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1957–1965. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61942-5.
18. Schlaich M., Hering D., Marusic P., Walton A., Lambert E., Krum H. et al. OS 28-02 Renal denervation alters adipokine levels in patients with resistant hypertension. *J. Hypertens*. 2016;34(1):e251. DOI: 10.1097/01.hjh.0000500568.87295.db.
19. Eikelis N., Hering D., Marusic P., Duval J., Hammond L.J., Walton A.S. et al. The effect of renal denervation on plasma adipokine profile in patients with treatment resistant hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:369. DOI: 10.3389/fphys.2017.00369.
20. Lang D., Nahler A., Lambert T., Grund M., Kammler J., Kellermair J. et al. Anti-inflammatory effects and prediction of blood pressure response by baseline inflammatory state in catheter-based renal denervation. *Journal of Clinical Hypertension (Greenwich)*. 2016;18:1173–1179. DOI: 10.1111/jch.12844.
21. Korim W.S., Elsaafien K., Basser J.R., Setiadi A., May C.N., Yao S.T. In renovascular hypertension, TNF- α type-1 receptors in the area postrema mediate increases in cardiac and renal sympathetic nerve activity and blood pressure. *Cardiovasc. Res*. 2019;115(6):1092–1101. DOI: 10.1093/cvr/cvy268.
22. Beftowski J. Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J. Hypertens*. 2006;24(5):789–801. DOI: 10.1097/01.hjh.0000222743.06584.66.
23. Villarreal D., Reams G., Freeman R.H. Effects of renal denervation on the sodium excretory actions of leptin in hypertensive rats. *Kidney Int*. 2000;58:989–994.

24. De Haro Moraes C., Figueiredo V.N., Faria A.P.C., Barbaro N.R., Sabbatini A.R., Quinaglia T. et al. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens*. 2013;7:225–230. DOI: 10.1038/jhh.2012.29.
25. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens*. 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.

24. Moraes C.de H., Figueiredo V.N., Faria A.P.C., Barbaro N.R., Sabatini A.R., Quinaglia T. et al. High-circulating leptin levels are associated with increased blood pressure in uncontrolled resistant hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 2013;7:225–230. DOI: 10.1038/hjh.2012.29.
25. Pekarskiy S., Baev A., Mordovin V., Sitkova E., Semke G., Ripp T. et al. Failure of renal denervation in SYMPPLICITY HTN-3 is a predictable result of anatomically inadequate operative technique and not the true limitations of the technology. *J. Hypertens.* 2015;33(1):e108. DOI: 10.1097/01.hjh.0000467641.39623.fb.

Информация о вкладе авторов

Фальковская А.Ю. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; получение, анализ и интерпретация данных; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Мордовин В.Ф. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; проверка критически важного интеллектуального содержания; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Пекарский С.Е. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Рипп Т.М. – разработка общей концепции и дизайна исследования; организация проведения исследования; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Личикаки В.А. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Ситкова Е. С. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Зюбанова И. В. – получение клинических, инструментальных и лабораторных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Суслова Т. Е. – разработка концепции биохимических аспектов исследования, получение лабораторных данных; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Гусакова А. М. – разработка концепции биохимических аспектов исследования, получение лабораторных данных; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Баев А. Е. – разработка концепции технических аспектов исследования; выполнение ренальной денервации; анализ и интерпретация данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Манукян М. А. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Бухарова Э. К. – получение клинических и инструментальных данных; окончательное утверждение содержания для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Мордовин Виктор Фёдорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-ис-

Information on author contributions

Falkovskaya A.Yu. – development of a general concept and research design; organization of research; acquisition, analysis and interpretation of data; verification of critical intellectual content; final approval of the content for publication.

Mordovin V.F. – development of a general concept and research design; organization of research; verification of critical intellectual content; final approval of the content for publication.

Pekarsky S.E. – development of a general concept and research design; organization of research; final approval of the content for publication.

Ripp T.M. – development of a general concept and research design; organization of research; final approval of the content for publication.

Lichikaki V.A. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Sitkova E. S. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Zyubanova I. V. – obtaining clinical, instrumental and laboratory data; final approval of the content for publication.

Suslova T. E. – development of the concept of biochemical aspects of the study; obtaining laboratory data; final approval of the content for publication.

Gusakova A. M. – development of the concept of biochemical aspects of the study; obtaining laboratory data, analysis and interpretation of data; final approval of the content for publication.

Baev A. E. – development of the concept of technical aspects of the study; performing renal denervation; analysis and interpretation of data; final approval of the content for publication.

Manukyan M. A. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Bukharova E. K. – obtaining clinical and instrumental data; final approval of the content for publication.

Information about the authors

Alla Yu. Falkovskaya, M.D., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-5638-3034.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Victor F. Mordovin, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-2238-4573.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

Stanislav E. Pekarskiy, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

довательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4008-4021.

E-mail: Pekarski@cardio-tomsk.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-4066-869X.

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: ses@cardio-tomsk.ru.

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-8163-1618.

E-mail: stent111@mail.ru.

Манукян Мушег Айкович, ординатор отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Бухарова Эльмира Касымовна, ординатор отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-8798-1531.

E-mail: elmira@cardio-tomsk.ru.

 **Фальковская Алла Юрьевна**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

Tatyana M. Ripp, M.D., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-5898-0361.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru.

Valerya A. Lichikaki, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-4066-869X.

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

Ekaterina S. Sitkova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0988-3642.

E-mail: ses@cardio-tomsk.ru.

Irina V. Zybanova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Junior Research Scientist, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6995-9875.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

Tatyana E. Suslova, M.D., Cand. Sci. (Med.), Leading Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-9645-6720.

E-mail: tes@cardio-tomsk.ru.

Anna M. Gusakova M.D., Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Department of Functional and Laboratory Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-3147-3025.

E-mail: anna@cardio-tomsk.ru.

Andrey E. Baev, M.D., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of Department of Invasive Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-8163-1618.


E-mail: stent111@mail.ru.

Musheg A. Manukyan, Resident Physician, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3577-1895.

E-mail: mma@cardio-tomsk.ru.

Elmira K. Buhkarova, Resident Physician, Department of Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-8798-1531.

E-mail: elmira@cardio-tomsk.ru.

 **Alla Yu. Falkovskaya**, e-mail: alla@cardio-tomsk.ru.