

**ВИДЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ, НЕРВНЫХ СТРУКТУР И
ОКРУЖАЮЩЕЙ ЖИРОВОЙ КЛЕТЧАТКИ В ЗОНЕ БИФУРКАЦИИ У СВИНЕЙ
ПРИ ЦИРКУЛЯРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛЯЦИИ**

Кошечая Е.Г., Митрофанова Л.Б., Кондори Леандро Э.И., Вахрушев А.Д.,
Михайлов Е.Н., Гончарова Н.С.

*ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова, 197341, ул. Аккуратова, д.2, Санкт-Петербург,
Российская Федерация*

e-mail: egk995@gmail.com (Кошечая Е.Г.)

Резюме. Лёгочная артериальная гипертензия приводит к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. В недавнее время был предложен новый способ лечения заболевания – метод радиочастотной абляции, рассчитанный на уничтожение симпатических нервных волокон и ганглиев в адвентиции и периваскулярной жировой клетчатке лёгочной артерии. **Цель.** Оценить различные виды и степень повреждений стенки лёгочной артерии, нервных волокон и окружающей жировой клетчатки при радиочастотной абляции в эксперименте на свиньях. **Материалы и методы.** На 17 свиньях породы Landrace была выполнена радиочастотная абляция лёгочной артерии. В 9 случаях абляция проводилась с целью создания метки на интима (группа №1), в 8 – с целью создания трансмурального некроза стенки (группа №2). Было проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследование с антителами к S100, tyrosine hydroxylase, мускариновому ацетилхолиновому рецептору M1, дофаминовому рецептору D5. **Результаты.** Морфологическое исследование выявило наличие диссекций, кровоизлияний в медию и адвентицию, коагуляцию адвентиции и жировой клетчатки в обеих группах, но протяженность последней была больше в группе №2. Только в 2 случаях был зафиксирован некроз части нервных структур (в группе №1 и №2). Не было выявлено полного соответствия между макроскопическими, гистологическими и иммуногистохимическими изменениями. Последние были более выражены. Наибольшая площадь потери экспрессии наблюдалась у M1-мускаринового ацетилхолинэргического рецептора. **Выводы.** Наиболее чувствительным методом для определения морфологических повреждений при абляции легочной артерии является иммуногистохимический, а наиболее чувствительным маркером – M1-рецептор. Незначительное повреждение нервных структур в нашем эксперименте может быть обусловлено тем, что процесс их фиброзного замещения растянут во времени, что обусловлено не прямым, а ишемически-опосредованным повреждением.

Ключевые слова: лёгочная гипертензия; денервация лёгочной артерии; радиочастотная абляция

TYPES OF PULMONARY ARTERY INJURIES, NERVOUS STRUCTURES AND ENVIRONMENTAL FAT CELL IN THE PIG BIFURCTION AREA IN CIRCULAR RADIO FREQUENCY ABLATION

Koshevaya E.G., Mitrofanova L.B., Condori Leandro H.I., Vakhrushev A.D., Mikhaylov E.N., Goncharova N.S.

Almazov National Medical Research Centre

197341, Akkuratova st.2, Saint-Petersburg, Russian Federation

e-mail: egk995@gmail.com (Koshevaya E.G.)

Summary. Pulmonary arterial hypertension leads to right ventricular failure and premature death. Recently, a new method for treating the disease has been proposed - radiofrequency ablation, designed to destroy sympathetic nerve fibers and ganglia in adventitia and perivascular fatty tissue of the pulmonary artery. **Purpose.** To evaluate the various types and degree of damage to the wall of the pulmonary artery, nerve fibers and surrounding fatty tissue during radiofrequency ablation in a pig experiment. **Materials and methods.** In 17 Landrace pigs, radiofrequency ablation of the pulmonary artery was performed. In 9 cases, ablation was carried out with the aim of creating a mark on the intima (group No. 1), in 8 cases, with the aim of creating transmural necrosis of the wall (group No. 2). A histological and immunohistochemical study was performed with antibodies to S100, tyrosine hydroxylase, muscarinic acetylcholine receptor M1, dopamine receptor D5. **Results.** A morphological study revealed the presence of dissections, hemorrhages in media and adventitia, coagulation of adventitia and adipose tissue in both groups, but the length of the latter was greater in group No. 2. Only in 2 cases was necrosis of a part of the nervous structures recorded (in group No. 1 and No. 2). There was no complete correspondence between macroscopic, histological and immunohistochemical changes. The latter were more pronounced. The largest area of expression loss was observed at the M1-muscarinic acetylcholinergic receptor. **Conclusion.** The most sensitive method for determining morphological damage during ablation of the pulmonary artery is immunohistochemical analysis, and the most sensitive marker is the M1 receptor. Insignificant damage to the nerve structures in our experiment may be due to the fact that the process of their fibrous replacement is stretched over time, which is caused not by direct, but by ischemic-mediated damage.

Key words: pulmonary hypertension; pulmonary artery denervation; radiofrequency ablation

Введение. Лёгочная артериальная гипертензия представлена группой заболеваний, характеризующихся прогрессивным ростом резистентности лёгочных сосудов, приводящей к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. Патогенез лёгочной гипертензии сложен и полностью не изучен [1]. Роль гиперактивации симпатической нервной системы продолжает оставаться не до конца решённым вопросом, однако, ряд исследователей считает это перспективной точкой лечебного воздействия [2, 3]. Таким образом, обосновывается эффективность разработанного метода чрескожной денервации лёгочной артерии. При проведении радиочастотной или ультразвуковой абляции предполагается уничтожение симпатических нервных волокон и ганглиев в адвентиции и периваскулярной жировой клетчатке лёгочной артерии [4]. Немаловажно отметить, что лишь в отдельных работах проводилось морфологическое исследование материала лёгочных артерий после абляции и, соответственно, оценка факта наличия повреждения нервных волокон и ганглиев, а также изменений в стенке лёгочной артерии.

Цель. Оценить различные виды и степень повреждений стенки лёгочной артерии, нервных волокон и окружающей жировой клетчатки при радиочастотной абляции.

Материалы и методы. В исследование было включено 17 здоровых свиней породы Landrace в возрасте 3-5 месяцев. Все процедуры и протоколы были рассмотрены и одобрены Комиссией по уходу и использованию лабораторных животных.

Анестезиологическое обеспечение

Всем животным проводилась премедикация путем внутримышечного введения 1,5 мл Золетила 100 (Virbac, Carros, Франция). Затем была выполнена канюляция наружной ушной вены. Перед проведением интубации на гортань было нанесено 5 мл раствора лидокаина. Вентиляция осуществлялась с использованием аппарата ИВЛ WATO EX-35 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай), параметры вентиляции: FiO₂ - 0.3, дыхательный объем – 10 мл / кг, ПДКВ – 6 см H₂O.

Поддержание анестезии проводилось с помощью 1% раствора изофлюрана (Baxter healthcare Corp., Пуэрто Рико). Объем циркулирующей крови поддерживался внутривенным введением раствора гелофузина (B. Braun, Германия). Скорость введения: 10 мл/кг/ч через венозный доступ в наружной ушной вене. Для предотвращения тромбообразования после пункции и канюляции наружной сонной артерии, каждые 30

минут вводился раствор гепарина натрия в дозе 300 ЕД/кг. Температура тела поддерживалась на уровне 37⁰С с помощью термоодеяла.

Операционное обеспечение

Всем животным проводились ангиография лёгочной артерии под рентгеноскопическим контролем (BV Endura C-Arm, Philips, Veenpluis, Нидерланды), гемодинамические измерения с помощью катетеризации правого сердца (CorodynTMP2, BRAUN, Bethlehem, Германия) и электрофизиологическое картирование ELCART (Electropulse, Томск, Россия). Радиочастотную абляцию с открытым орошением катетером (Celsius THERMOCOOL, Biosense Webster, CA, USA) (40 Вт; 40 с; орошение 30 мл/мин - АТАКР[®] II RF, Power generator, Medtronic, MN, USA) выполняли на участках с вызванными реакциями (в итоге 116 точек абляции, Рис. 1). В 9 случаях абляция проводилась с целью создания метки на интима (группа №1: первые 9 свиней в Таблице 1), в 8 – с целью создания трансмурального некроза стенки (группа №2: 10-17 свиньи). После процедуры все животные были умерщвлены и подвергнуты вскрытию.

Количество точек абляции легочной артерии с макроскопическими и гистологическими изменениями

Таблица 1

№ свиньи	Количество точек абляции – метки на эндотелии	Макроскопические изменения	Микроскопические изменения
1	6	4: точечное кровоизлияние, 5мм кровоизлияние со стороны интимы, 2 пристеночных тромба по 1,5 мм диаметром	Мелкие кровоизлияния в перваскулярной жировой клетчатке, пристеночные тромбы, 1 зона локального отёка субинтимальной части меди
2	4	4: 1 кровоизлияние 5мм в адвентиции, 1 диссекция на ½ меди, 1 диссекция на всю толщу стенки, 1 язвенный дефект	Ствол легочной артерии: 1 диссекция на ½ стенки с подлежащим отеком меди, кровоизлияниями в адвентицию, 1 разрыв с кровоизлиянием, продолжение сквозного разрыва в левую легочную артерию, кровоизлияние в адвентиции. Нервные ганглии и нервные

			волокна не повреждены; 1 локальная отслойка меди; 1 диссекция в середине меди – разрыв и небольшие кровоизлияния в адвентиции; перпендикулярная диссекция на ½ меди; 1 продольная диссекция с коагуляцией в адвентиции и жировой клетчатке. Там же сквозная диссекция; 3 диссекции в виде кратера на ½ меди без повреждения нервных волокон и ганглиев
3	2	2: 1 точечное кровоизлияние со стороны интимы, 1 продольный дефект со стороны интимы в виде «вмятины»	Правая легочная артерия: 1 очаговый отек меди под интимой на 1/3 толщины меди; 1 неглубокая диссекция. Левая легочная артерия: 1 диссекция - сквозной Z-образный дефект с кровоизлиянием в адвентицию
4	2	2: 2 диссекции по 3мм	Ствол: нет изменений. Левая легочная артерия: 1 кровоизлияние в стенку без явных некрозов, 1 массивное кровоизлияние и коагуляция адвентиции и жировой клетчатки
5	1	1 бляшковидный дефект коричневого цвета диаметром 5мм	Ствол: множественные кровоизлияния между слоями меди в 3 участках; 1 диссекция с кровоизлиянием; множественные разрывы в интима с кровоизлияниями
6	1	1 продольная диссекция в виде трещины	2 косых диссекции и коагуляция адвентиции с дистальной третью меди
7	2	1 кровоизлияние в стенку со стороны интимы в зоне	Продольные кровоизлияния меди и обширная коагуляция

		бифуркации диаметром 5 мм	адвентиции, 1 очаг коагуляции адвентиции с неполным разрушением нервных волокон
8	1	Без изменений	3 зоны отёка с расслоением мышечных волокон под интимой, 1 продольное расслоение меди с кровоизлияниями по всей глубине меди с расслоением мышечных слоев
9	4	2 кровоизлияния в стенку со стороны интимы в правой и левой ветвях легочной артерии	1 участок отёка меди под интимой и кровоизлияние в адвентицию, 1 пристеночный тромб и некроз адвентиции с прилежащей медией, 1 очаг пропитывания кровью между слоями меди
Количество точек абляции с целью создания трансмурального некроза			
10	2	2 диссекции в стволе	1 кровоизлияние в адвентицию; 1 сквозная диссекция всей стенки
11	1	3 кровоизлияния в адвентицию	Ствол: 1 кровоизлияние, 1 диссекция. Правая легочная артерия: продольное расслоение и кровоизлияние в адвентицию с сохранением нервных элементов, 1 очаг отёка субинтимальной меди. Левая легочная артерия: 1 диссекция под интимой
12	13	2 кровоизлияния в стенку со стороны интимы с пристеночным тромбом	Ствол: 1 пристеночный тромб. Бифуркация легочной артерии: 1 кровоизлияние во всю толщины стенки, 1 очаговое кровоизлияние, 1 кровоизлияние в нервное волокно, 1 Т-образная диссекция, 1 очаговое

			кровоизлияние с некрозом адвентиции, 1 кровоизлияние на всю толщу стенки, 1 очаговое кровоизлияние в стенку, 1 очаг коагуляции трети меди с адвентицией и жировой клетчаткой, 1 очаг коагуляции с некрозом всей стенки
13	13	2 кровоизлияния в стенку со стороны интимы	Ствол: 1 поперечная диссекция, 1 кровоизлияние под интимой. Бифуркация: 1 коагуляция адвентиции, 1 очаговое кровоизлияние в меди
14	14	2 шероховатых участка со стороны интимы по 2 мм	Ствол: 2 участка коагуляции жировой клетчатки без некроза стенки, 1 очаг коагуляции адвентиции и соседней меди. Бифуркация: 2 участка коагуляции жировой клетчатки, адвентиции и дистальной трети меди
15	17	1 кровоизлияние со стороны интимы диаметром 5мм	Ствол: без изменений Бифуркация: 1 зона коагуляции адвентиции и 1 зона коагуляции с диссекцией в середине меди
16	15	Без изменений	Ствол: множественные очаговые некрозы меди, 2 очаговых некроза меди с коагуляцией адвентиции. Бифуркация: 1 зона коагуляции адвентиции с кровоизлиянием и неполным разрушением нервных волокон
17	18	Без изменений	Ствол: без изменений Бифуркация: 1 некроз в средней и дистальной трети меди, 1 обширная зона коагуляции адвентиции

Для макроскопического исследования извлекался комплекс сердце-лёгкие с последующей фиксацией в 10%-м формалине не менее 1 суток. Для гистологического и иммуногистохимического исследований забирались ствол, область бифуркации и обе лёгочные артерии в виде колец шириной 0,5 см. Образцы лёгочной артерии фиксировались в 10%-м забуференном формалине, после чего по стандартной методике изготавливались микропрепараты, проводились окраска гематоксилином и эозином и окраска ОКГ для определения возраста фибрина (оранжевый-красный-голубой по Зербино Д.Д.) в тромбах и в местах абляции. Анализировалась иммуногистохимическая реакция с антителами к белку S100 (DAKO Cytomation, Дания) для детекции нервных волокон и ганглиев, к tyrosine hydroxylase (TH; антигену адренергических рецепторов симпатической нервной системы; abcam, США), к мускариновому ацетилхолиновому рецептору M1 парасимпатической нервной системы (abnova, Германия), к дофаминовому рецептору D5 (Santa Cruz Biotechnology, США). Морфометрический анализ осуществлялся с помощью анализатора изображения LeicaApplicationSuite V 4.5.0 и LeicaScope (Германия).

Результаты. При макроскопическом исследовании большинство точек абляции не было визуализировано. В тех случаях, когда области абляции макроскопически определялись, они имели вид точечных или кровоизлияний в виде пятен со стороны интимы, местами с пристеночными тромбами, язвенных дефектов - «кратеров» с просвечивающим сквозь стенку кровоизлиянием в подлежащую клетчатку, шероховатых дефектов интимы, «трещин», кровоизлияний в адвентицию легочной артерии и окружающие мягкие ткани, либо были представлены в виде массивных циркулярных диссекций с отслойкой части стенки. В части случаев абляция вызывала линейные дефекты стенки артерии, покрытые фибрином, в виде «потертости» (Рис.2).

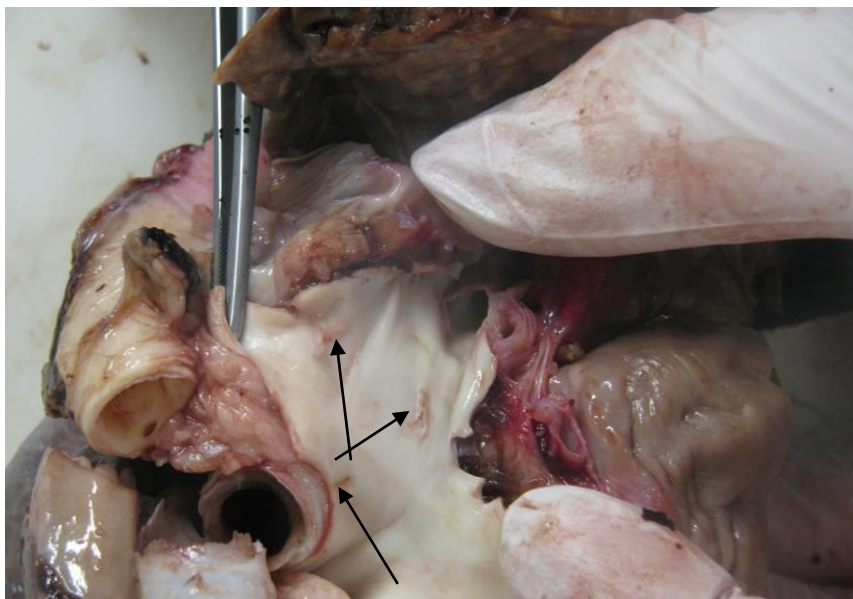


Рис.2. Участки диссекции в зоне бифуркации легочной артерии (указаны стрелками).

При гистологическом исследовании все образцы из зон абляции, в отличие от макроскопического исследования, были изменены (Рис. 3-10). Преимущественно отмечались минимальные изменения, проявившиеся небольшими пристеночными тромбами, очаговым субинтимальным отеком на $1/4 - 1/3$ меди и с расслоением мышечных волокон. Диссекция стенки лёгочной артерии была выявлена в материале 12 свиней из 17 (в 70,6 %). В 5 случаях повреждение было на всю глубину стенки, в остальных случаях глубина варьировала, отмечались как субинтимальные очаги, так и участки расслоения меди в середине стенки сосуда. Диссекции сопровождались кровоизлияниями в сосудистую стенку, адвентицию и окружающую жировую клетчатку, выраженность этих изменений широко варьировала. В некоторых случаях отмечался некроз стенки. Только в 2 случаях был зафиксирован некроз части нервных структур (в группе №1 и №2). Диссекции могли иметь разную форму по отношению к просвету сосуда – перпендикулярную, продольную, косую (под острым углом), Г-, Т-, Z- образную. Следует отметить, что также нами были выявлены изменения в виде коагуляционного некроза адвентиции без диссекции, в части случаев затрагивающие медию.

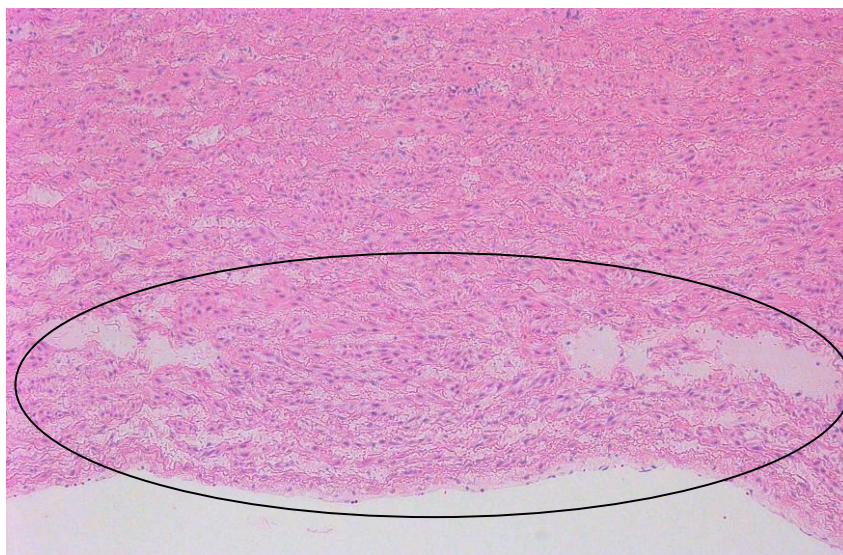


Рисунок 3. Очаговый субинтимальный отёк в стенке лёгочной артерии (выделен овалом); окраска гематоксилином и эозином; x100

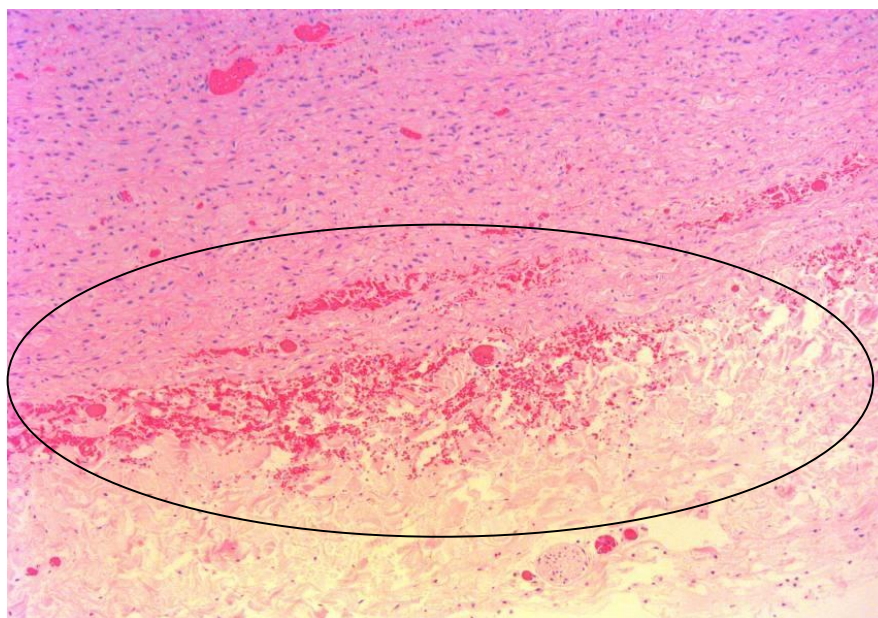


Рисунок 4. Кровоизлияния в стенке лёгочной артерии и окружающей жировой клетчатке (выделены овалом); окраска гематоксилином и эозином; x100

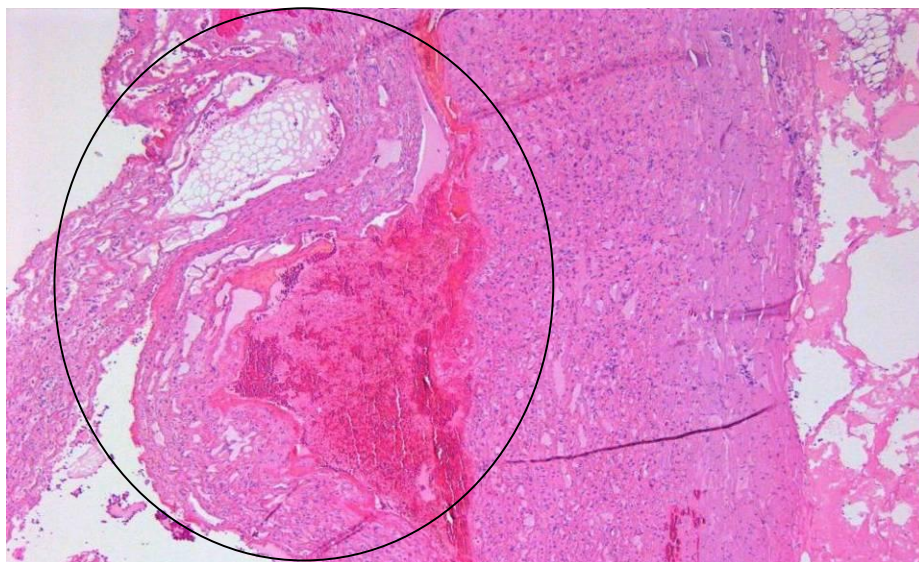


Рисунок 5. Участок диссекции лёгочной артерии с кровоизлиянием и некрозом (выделен овалом); окраска гематоксилином и эозином; x100

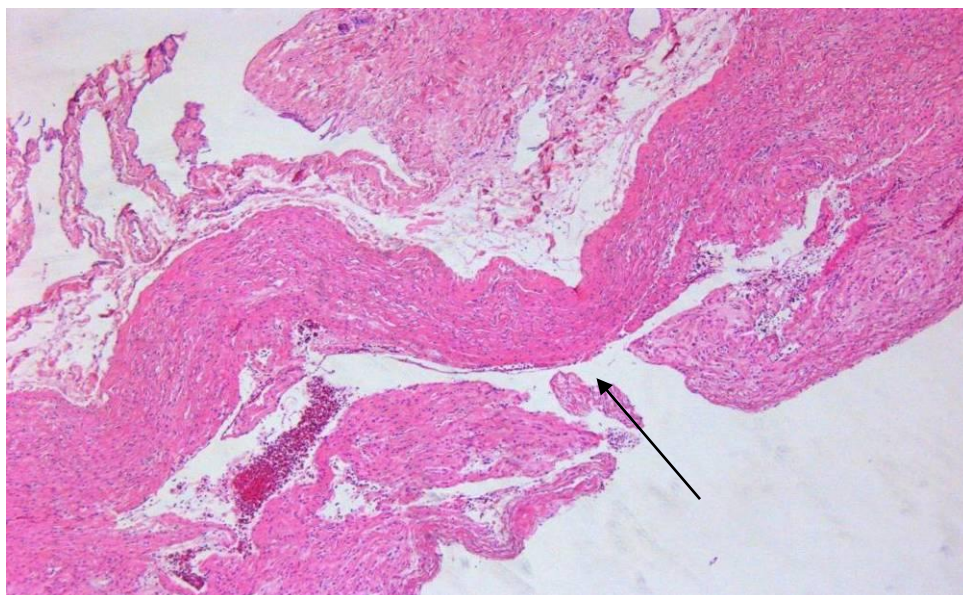


Рисунок 6. Т-образная диссекция лёгочной артерии (указана стрелкой); окраска гематоксилином и эозином; x100

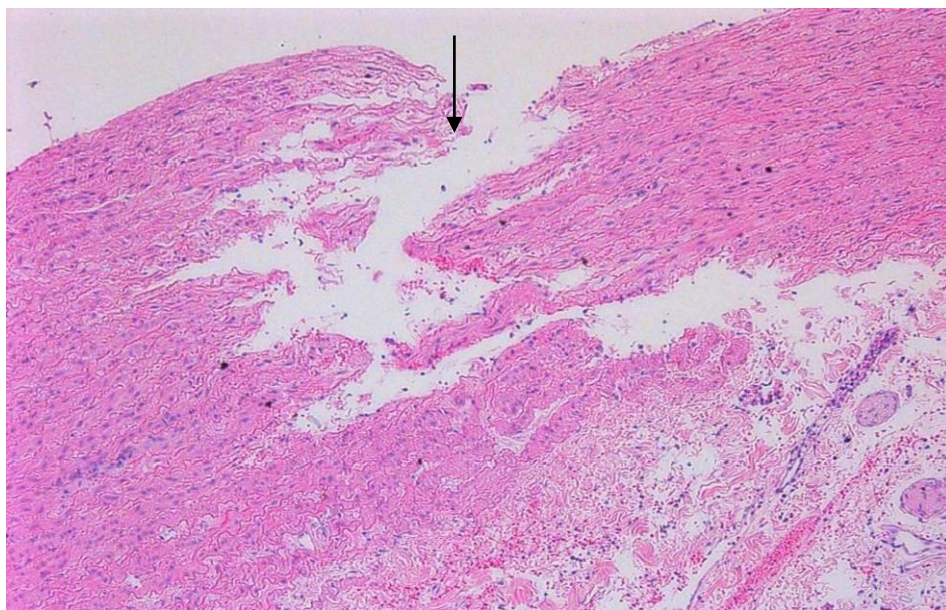


Рисунок 7. Z-образная диссекция лёгочной артерии (указана стрелкой); окраска гематоксилином и эозином; x100

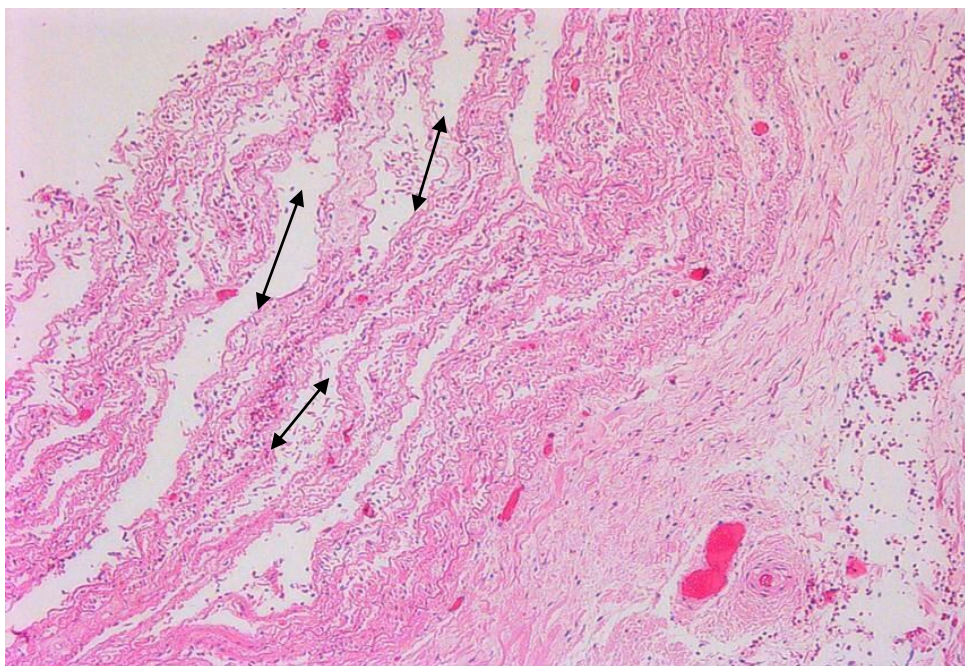


Рисунок 8. Продольное расслоение стенки лёгочной артерии (указано стрелками); окраска гематоксилином и эозином; x100

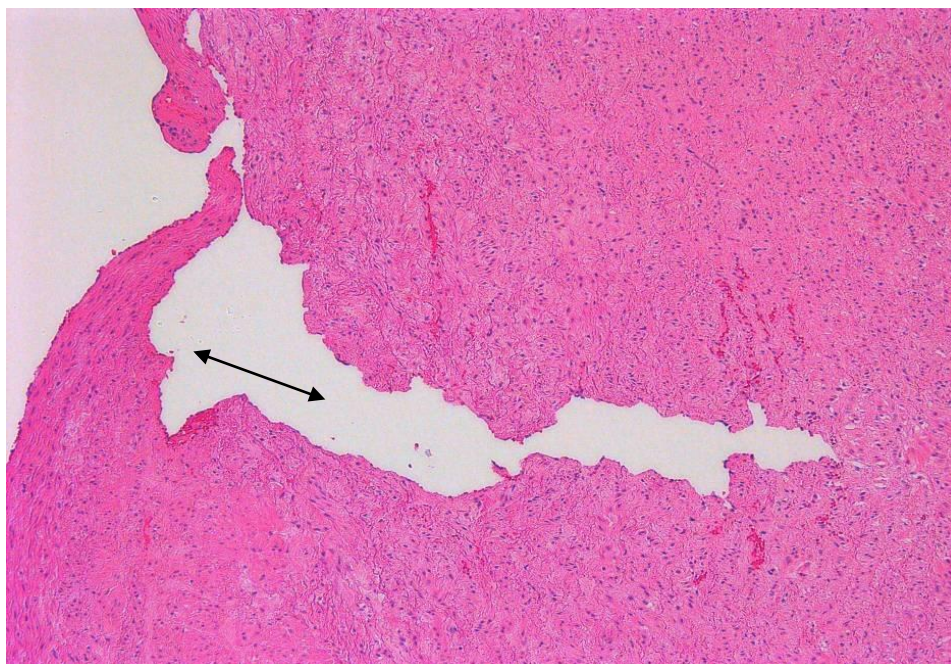


Рисунок 9. Поперечная диссекция лёгочной артерии (указана стрелками); окраска гематоксилином и эозином; x100

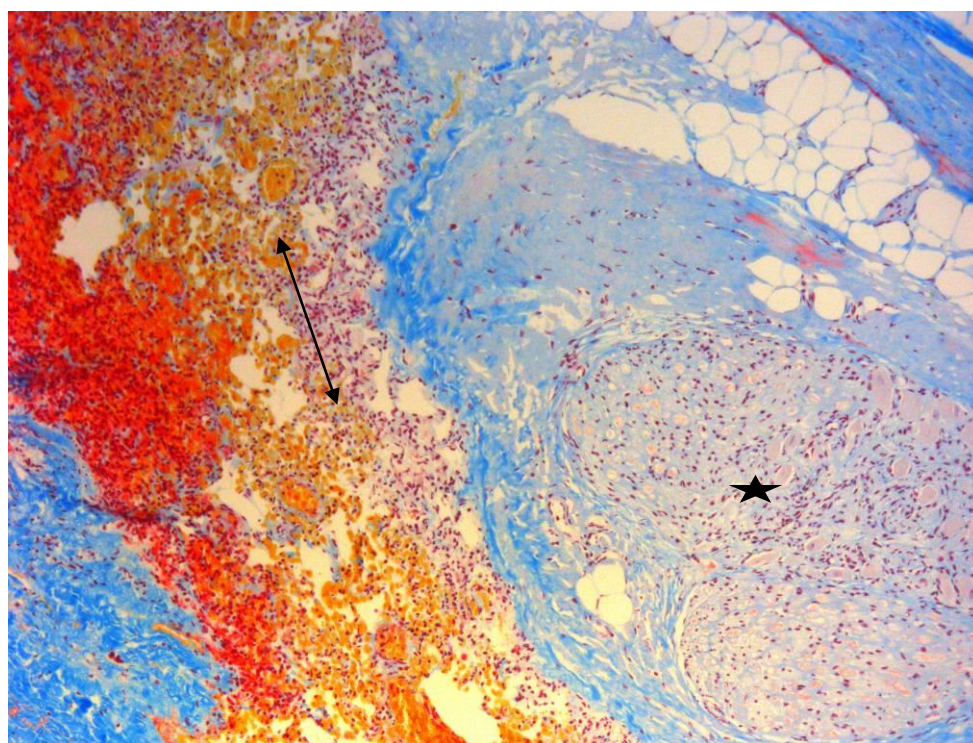


Рисунок 10. Участок кровоизлияния в адвентицию левой легочной артерии и периваскулярную жировую клетчатку (окрашен красным и оранжевым) с разрушением нервного ганглия (указан стрелками). Рядом находится интактный нервный ганглий (указан звездочкой); окраска ОКГ; x100

В целом макроскопическое и гистологическое исследование выявило наличие диссекций, кровоизлияний в медию и адвентицию, коагуляцию адвентиции и жировой клетчатки в обеих группах животных, но протяженность последней была больше в группе №2. Только в 2 случаях был зафиксирован некроз части нервных структур (в группе №1 и №2).

При иммуногистохимическом исследовании было выявлено больше изменений, чем при макроскопическом и гистологическом. Нами было показано, что в стенке лёгочной артерии наблюдается исчезновение экспрессии M1 и D5 на гладкомышечных клетках в областях диссекций и зонах минимальных изменений, отмеченных при окраске гематоксилином и эозином. Также отмечались очаги потери экспрессии рецепторов на неизмененных при традиционной гистологической окраске участках сосудистой стенки. Чаще наблюдалось полное исчезновение экспрессии M1 (Рис. 11), в то время как экспрессия D5 в стенке легочной артерии частично оставалась, имея мозаичный характер (Рис. 12).

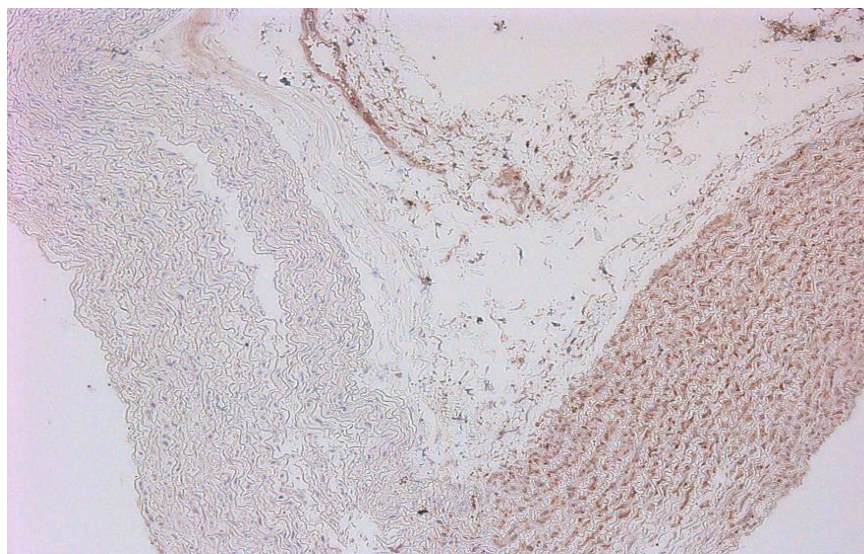


Рисунок 11. Потеря экспрессии M1 в стенке лёгочной артерии (отсутствие коричневого окрашивания в левой части препарата); x100

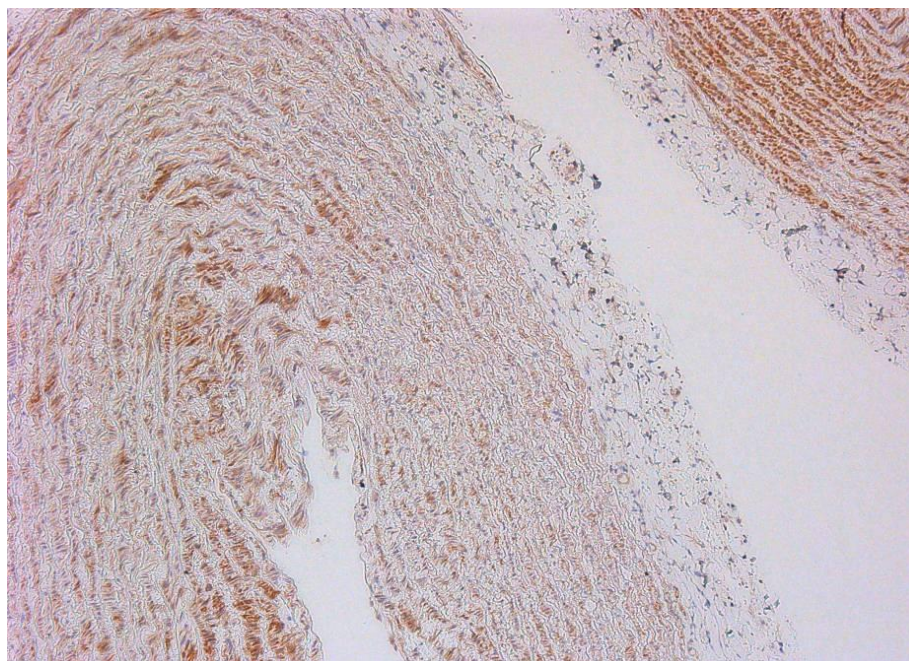


Рисунок 12. Частичная потеря экспрессии D5 в стенке лёгочной артерии (мозаичное отсутствие коричневого окрашивания стенки); x100

Потеря экспрессии мускаринового рецептора типа M1 имела чёткую границу в стенке артерии. Чаще всего область неэкспрессирующих гладкомышечных клеток имела форму трапеции, большим основанием обращённой к адвентиции, меньшим – к интима. Помимо этого, определялись зоны субинтимальной потери экспрессии в клетках меди до $\frac{1}{2}$ толщины всего слоя. В целом, участки отсутствия или снижения экспрессии дофаминового рецептора 5 типа D5 в большинстве случаев (13 из 17 случаев) совпадали с таковыми участками выпадения M1, однако граница с неизменной частью стенки лёгочной артерии была менее чёткой. Экспрессия TH в клетках меди и на интима отсутствовала, либо была минимальной в 7 случаях из 17, относительно чёткая граница потери экспрессии в меди наблюдалась всего в 2 случаях из 17.

У всех свиней нервные волокна, экспрессирующие S100, не экспрессировали или частично и с разной интенсивностью экспрессировали M1, TH, D5 одновременно или в различных вариантах. Следует подчеркнуть, что экспрессия S100 частично или полностью сохранялась на нервных волокнах в зонах абляции (Рис. 13). Только в одном случае в области абляции наблюдалось исчезновение экспрессии в нервных волокнах. У всех свиней отсутствовала экспрессия рецепторов на нервных волокнах в зонах сквозных диссекций, массивных кровоизлияний и некрозов в адвентиции и жировой клетчатке (Рис. 14). Также отсутствовала экспрессия M1 и TH на нервных волокнах, расположенных под зонами потери экспрессии M1 в меди. Минимальная экспрессия D5 на оболочках

нервных волокон сохранялась в волокнах, экспрессирующих S100 в областях потери экспрессии гладкомышечными клетками меди рецепторов M1 и D5. Следует отметить, что в неизменённых отрезках лёгочной артерии в отдельных случаях наблюдалось неравномерное окрашивание ТН.

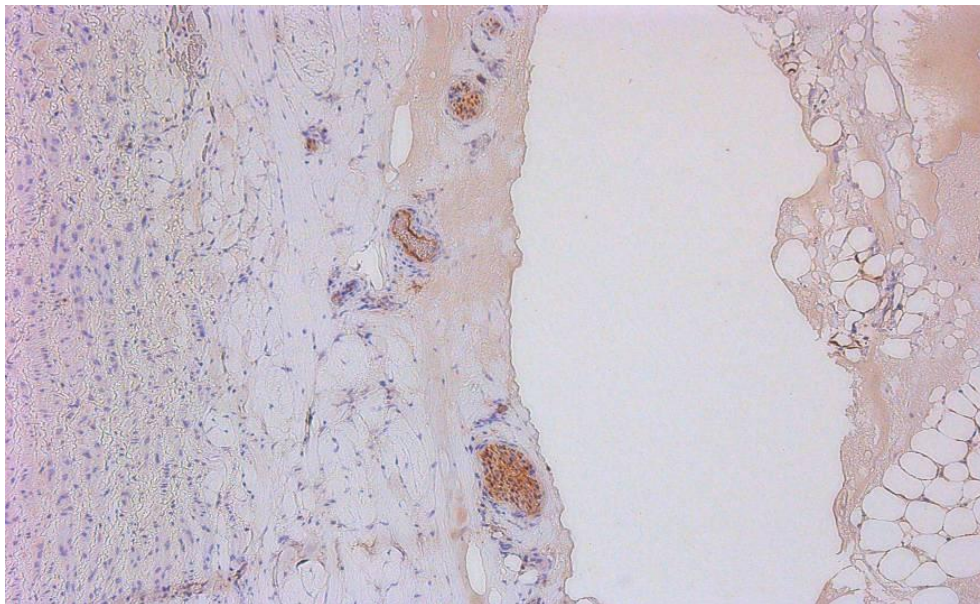


Рисунок 13. Экспрессия S100 в нервных волокнах в зоне абляции лёгочной артерии (интенсивное коричневое окрашивание); x100

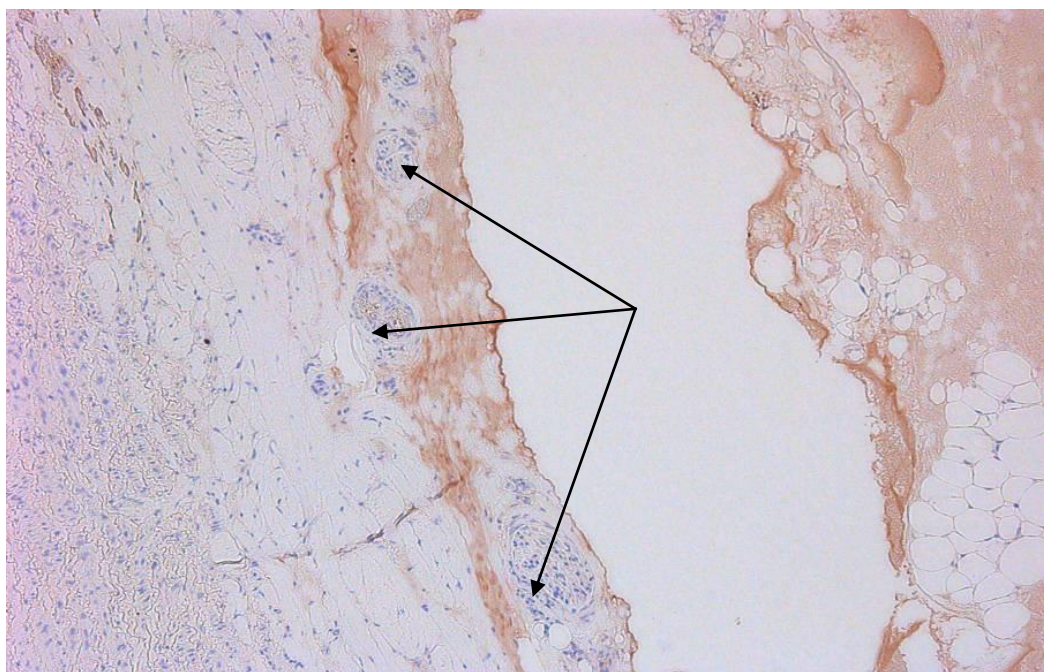


Рисунок 14. Потеря экспрессии M1 в аналогичном участке абляции лёгочной артерии (нет коричневого окрашивания нервных волокон; указано стрелками); x100

Обсуждение полученных результатов. Нами было показано, что повреждение лёгочной артерии при абляции может быть различного вида и на разную глубину, даже когда не ставится цель трансмурального повреждения сосуда, как в группе №1. Изменения имеют неравномерный, очаговый характер, тем не менее, коагуляция адвентиции и жировой клетчатки была более выражена в группе №2. В подавляющем большинстве случаев морфологического повреждения нервных волокон не отмечалось, однако было выявлено изменение экспрессии рецепторов - маркёров вегетативной нервной системы. Нами было показано, что наиболее чувствительным маркёром может считаться потеря экспрессии M1-мускаринового ацетилхолинэргического рецептора, в то время, как известно, что парасимпатическая активация посредством вагусной стимуляции приводит к холинергически-опосредованной релаксации легочных артерий [5].

В нашем эксперименте животные подвергались процедуре эвтаназии непосредственно после проведения абляции, то есть, в работе анализировались результаты радиочастотного повреждения лёгочной артерии в острейший период. В работе Rotman A. et al [6] при ультразвуковой абляции лёгочной артерии у свиней описываются сходные гистологические изменения в остром периоде – коагуляция соединительной и жировой ткани, коагуляция, вакуолизация и пикноз нервных структур. Спустя 95 дней после проведения абляции отмечались фиброз и утолщение эпинеурия, что свидетельствует о долговременном повреждении нервных волокон, проявлявшемся также потерей экспрессии TH. В ранней работе Rotman A. et al [4] при проведении радиочастотной абляции наблюдались повреждения всех слоёв стенки лёгочной артерии, аналогичные выявленным в нашем материале. Также отмечалось снижение экспрессии S100 нервными волокнами в зоне повреждения. Отдельно следует подчеркнуть, что глубина абляции варьировала в зависимости от анатомической локализации и толщины слоя меди. Как сообщают авторы, в сосудах с выраженным слоем меди, таких как аорта и ствол лёгочной артерии, повреждение нервных волокон отсутствовало, либо было минимальным. Следовательно, абляция эффективна на сосудах более мелкого калибра.

Помимо абляции лёгочных артерий, с целью снижения активации симпатической нервной системы, используется и абляция почечных артерий, как при лечении лёгочной гипертензии, так и для лечения артериальной гипертензии [7]. По данным работ различных авторов, проводивших эксперименты со свиньями и овцами [8, 9, 10], для острого периода повреждения стенки почечных артерий характерны некроз эндотелия, тромбы, разрывы внутреннего слоя эластических волокон, вакуолярная дегенерация гладкомышечных клеток, коагуляция меди и адвентиции. Непосредственно после

абляции в нервных волокнах сохранялась экспрессия S100 и TH, несмотря на гистологические признаки повреждения в виде вакуолизации и кариопикноза. В подостром периоде (спустя 7-10 дней после проведения абляции) были показаны реэндотелизация и тотальное замещение фиброзной тканью всей толщи меди и в зоне повреждения, а также более значимое повреждение нервных волокон, проявлявшееся уменьшением их числа, размера и дегенеративно-дистрофическими изменениями [11]. При иммуногистохимическом исследовании отмечалась фокальная потеря экспрессии TH в нервных структурах, находящихся в непосредственной близости от повреждённой артериальной стенки [12].

В целом, экспериментальные работы по морфологическим изменениям при абляции артерий свидетельствуют об эффекте этой процедуры на более поздних сроках, когда образуется фиброзная ткань. В нашем исследовании некроз нервных структур был выявлен только в 2 из 17 случаев. По-видимому, процесс фиброзного замещения растянут во времени, что обусловлено не прямым повреждением нервных волокон, а опосредованным, ишемическим – при «заболачивании» кровью и коагуляции окружающих тканевых структур.

Выводы.

1. Радиочастотная абляция вызывает различные виды повреждений стенки лёгочной артерии при равных технических условиях. Наиболее чувствительным методом их оценки является иммуногистохимический.

2. Из исследованных маркеров S100, TH, D5, M1, последний - мускариновый ацетилхолинэргический рецептор, является наиболее чувствительным к повреждению.

3. В нашем исследовании некроз нервных структур был выявлен только в 2 из 17 случаев. По-видимому, процесс их фиброзного замещения растянут во времени, что обусловлено не прямым, а ишемически-опосредованным повреждением.

Список литературы.

1. Chen S.L., Zhang Y.J., Zhou L., et al. Percutaneous pulmonary artery denervation completely abolishes experimental pulmonary arterial hypertension in vivo. *EuroIntervention*. 2013;9:269–276. doi: 10.4244/EIJV9I2A43.
2. Garcia-Lunar I., Pereda D., Santiago E., et al. Effect of pulmonary artery denervation in postcapillary pulmonary hypertension: results of a randomized controlled translational study. *Basic Research in Cardiology*. 2019;114(2). doi:10.1007/s00395-018-0714-x
3. Zhang H., Chen S.L. Pulmonary Artery Denervation: Update on Clinical Studies. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(10):124. doi: 10.1007/s11886-019-1203-z.
4. Rothman A.M., Arnold N.D., Chang W., et al. Pulmonary Artery Denervation Reduces Pulmonary Artery Pressure and Induces Histological Changes in an Acute Porcine Model of Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Interv*. 2015;8:e002569. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002569
5. McMahon T.J., Hood J.S., Kadowitz P.J. Pulmonary vasodilator response to vagal stimulation is blocked by N omega-nitro-L-arginine methyl ester in the cat. *Circ Res*. 1992;70:364–9. doi: 10.1161/01.res.70.2.364
6. Rothman A.M., Jonas M., Caste D., et al. Pulmonary artery denervation using catheter-based ultrasonic energy. *EuroIntervention*. 2019;15:722-730. doi: 10.4244/EIJ-D-18-01082
7. Vaillancourt M., Chia P., Sarji S., et al. Autonomic nervous system involvement in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2017;18(1):201. doi:10.1186/s12931-017-0679-6
8. Sakaoka A., Takami A., Onimura Y., et al. Acute changes in histopathology and intravascular imaging after catheter-based renal denervation in a porcine model. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2017;90(4), 631–638. doi:10.1002/ccd.27158
9. Su E., Zhao L., Gao C., et al. Acute changes in morphology and renal vascular relaxation function after renal denervation using temperature-controlled

radiofrequency catheter. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):67. doi:10.1186/s12872-019-1053-z

10. Taborsky M., Richter D., Tonar Z., et al. Early morphologic alterations in renal artery wall and renal nerves in response to catheter-based renal denervation procedure in sheep: difference between single-point and multiple-point ablation catheters. *Physiol Res.* 2017;66:601–614. doi: 10.33549/physiolres.933503

11. Steigerwald K., Titova A., Malle C., et al. Morphological assessment of renal arteries after radiofrequency catheter-based sympathetic denervation in a porcine model. *Journal of Hypertension.* 2012;30(11), 2230–2239. doi:10.1097/hjh.0b013e32835821e5

12. Taborsky M., Richter D., Tonar Z., et al. Evaluation of Later Morphologic Alterations in Renal Artery Wall and Renal Nerves in Response to Catheter-Based Renal Denervation in Sheep: Comparison of the Single-Point and Multiple-Point Ablation Catheters. *Physiol Res.* 2018;67(6):891-901. doi:10.33549/physiolres.933903

Работа поддержана грантом РФФИ 18-315-20050 и грантом Министерства науки и высшего образования РФ МК-2330.2020.7