



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 18/1492 (2006.01); A61B 18/18 (2006.01); A61N 1/32 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2014140406, 08.03.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
08.03.2013

Дата регистрации:  
14.02.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

08.03.2012 US 61/608,625;

08.03.2012 US 61/608,626;

27.12.2012 US 61/746,528

(43) Дата публикации заявки: 27.04.2016 Бюл. № 12

(45) Опубликовано: 14.02.2018 Бюл. № 5

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 08.10.2014

(86) Заявка РСТ:  
US 2013/030041 (08.03.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/134733 (12.09.2013)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, пер. Гривцова, д. 4А,  
Деловой комплекс VoolløevCenter, 2-й этаж,  
Бейкер и Макензи-Си-Ай-Эс, Лимитед, В.М.  
Белкову

(72) Автор(ы):

БИСЛИ Руди (US),

ХЕЗИ-ЯМИТ Аяла (US),

ЭДВАРДС Сюзан (US),

ГАРСИА Лори (US),

СИЛЬВЕР Мишель (US),

СТОРМЕНТ Кристофер (US),

САЛЛИВАН Кэрол (US),

ТРАИНА Джозеф (US),

ТУНЕВ Стефан (US)

(73) Патентообладатель(и):

МЕДТРОНИК АФ ЛЮКСЕМБУРГ САРЛ  
(LU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 2011178570 A1, 21.07.2011. US  
2011208096 A1, 25.08.2011. US 2011264075 A1,  
27.10.2011. US 2010222851 A1, 02.09.2010. RU  
2438732 C2, 10.01.2012.

(54) Отбор образцов биомаркеров в контексте устройств для нейромодуляции и соответствующие системы и способы

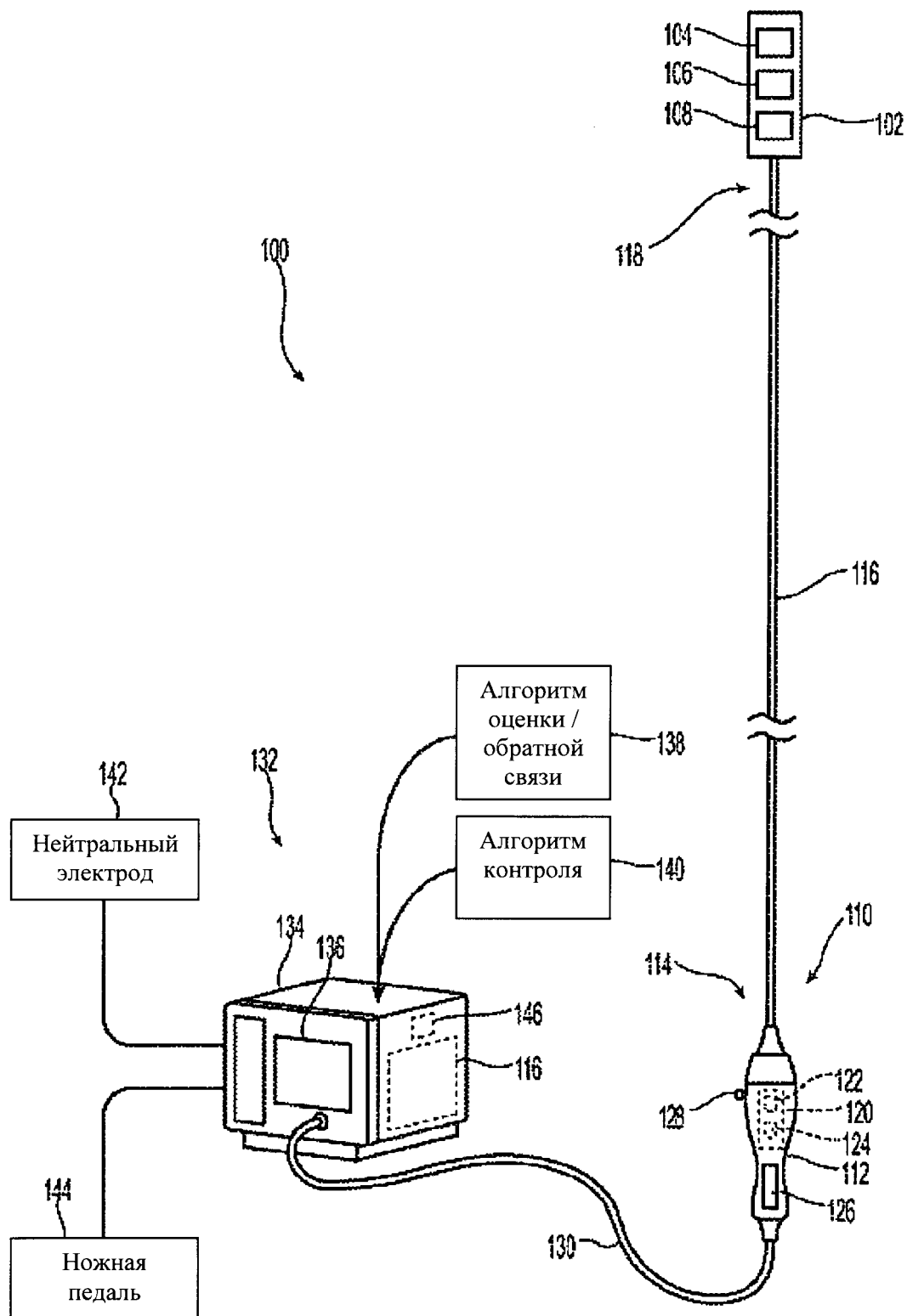
(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицинской технике, а именно к средствам отбора образцов биомаркеров в области нейромодуляции. Катетерная система включает элемент для нейромодуляции, содержащий один или более элементов, доставляющих энергию, при этом элемент для нейромодуляции сконструирован для модуляции нервов, находящихся на почечной

артерии пациента или иным образом приближенных к ней, поддерживающую структуру, несущую элементы, доставляющие энергию, которая имеет полость, содержащую провода, подключенные с помощью электрического соединения к элементам, доставляющим энергию, и контрольный элемент внутри полости, определяющий проход,

удлиненный ствол, имеющий дистальную часть, сконструированную для внутрисосудистого размещения, при котором элемент для нейромодуляции модулирует нервы, и проксимальную часть, сконструированную для экстракорпорального размещения, когда элемент для нейромодуляции модулирует нервы, окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента дистальной части, порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегментов дистальной части, полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по направлению к проксимальной части, отверстие для надувания в окклюзионном элементе и полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению к проксимальной части. Во втором варианте катетерная система включает блок для нейромодуляции и отбора образцов, соединенный со стволом через дистальную часть, включающий элемент, доставляющий энергию, сконструированный для модуляции нервов по меньшей мере проксимально к артерии пациента, порт отбора образцов, сконструированный для внутрисосудистого отбора биологического образца пациента в участке лечения или рядом с ним, анализатор, функционально связанный со стволом и сконструированный для приема по меньшей мере части биологического образца и индикации статуса биологического образца и/или статуса модуляции нерва на основе биологического образца. В третьем варианте выполнения катетерной системы имеется окклюзионный элемент, проксимальный к порту отбора образцов, где окклюзионный элемент имеет один или несколько датчиков давления, контроллер, функционально соединенный с одним или несколькими датчиками давления, включающий память и обрабатывающий контур, при этом память хранит инструкции, которые при выполнении контроллером с применением обрабатывающего контура вызывают получение контроллером данных измерения давления окклюзионным элементом через один или несколько датчиков давления, и расширение окклюзионного элемента до объема, основанного на результатах измерения давления окклюзионным элементом. Система для ренальной нейромодуляции включает элемент для нейромодуляции, сконструированный для

модуляции нервов, находящихся на почечной артерии пациента или иным образом приближенных к ней, удлиненный ствол, окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента дистальной части, порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегмента дистальной части, полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по направлению к проксимальной части, отверстие для надувания в окклюзионном элементе, полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению к проксимальной части, анализатор, сконструированный для анализа биологического образца пациента на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов, удлинение для отбора образцов, имеющее дистальный элемент для отбора образцов, которое сконструировано для дистального расширения от ствола за элемент для нейромодуляции в междолевой сосуд почки пациента, когда окклюзионный элемент по меньшей мере отчасти закрывает почечную артерию, и порт для отбора образцов, переносимый дистальным элементом для отбора образцов. Во втором варианте выполнения системы имеется второй удлиненный ствол, имеющий вторую дистальную концевую часть, сцепленную с элементом для нейромодуляции, и сконструированный для расширения при скольжении через указанную полость так, чтобы вторая дистальная концевая часть распространялась через указанное отверстие. В третьем варианте выполнения системы имеется внутрисосудистый катетер, имеющий рукоятку на проксимальной части, блок для нейромодуляции и отбора образцов на дистальной части и удлиненный ствол между ними, при этом блок для нейромодуляции и отбора образцов включает дополнительно консоль, функционально соединенную с рукояткой, сконструированную для подачи энергии к элементу для нейромодуляции, и анализатор, функционально соединенный со стволом и сконструированный для детекции концентрации биомаркера в образце крови из почки, где концентрация соответствует степени модуляции нервов почки. Использование изобретений позволяет облегчить проведение анализа нейромодулирующей эффективности. 6 н. и 21 з.п. ф-лы, 9 табл., 81 ил.



Фиг. 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61B 18/1492 (2006.01); A61B 18/18 (2006.01); A61N 1/32 (2006.01)*(21)(22) Application: **2014140406, 08.03.2013**(24) Effective date for property rights:  
**08.03.2013**Registration date:  
**14.02.2018**

Priority:

(30) Convention priority:  
**08.03.2012 US 61/608,625;**  
**08.03.2012 US 61/608,626;**  
**27.12.2012 US 61/746,528**(43) Application published: **27.04.2016 Bull. № 12**(45) Date of publication: **14.02.2018 Bull. № 5**(85) Commencement of national phase: **08.10.2014**(86) PCT application:  
**US 2013/030041 (08.03.2013)**(87) PCT publication:  
**WO 2013/134733 (12.09.2013)**Mail address:  
**190000, Sankt-Peterburg, per. Grivtsova, d. 4A,**  
**Delovoj kompleks BoolloevCenter, 2-j etazh, Bejker**  
**i Makenzi-Si-Aj-Es, Limited, V.M. Belkovu**

(72) Inventor(s):

**BISLI Rudi (US),**  
**KHEZI-YAMIT Ayala (US),**  
**EDVARDS Syuzan (US),**  
**GARSIA Lori (US),**  
**SILVER Mishel (US),**  
**STORMENT Kristofer (US),**  
**SALLIVAN Kerol (US),**  
**TRAINA Dzhozef (US),**  
**TUNEV Stefan (US)**

(73) Proprietor(s):

**MEDTRONIK AF LYUKSEMBURG SARL**  
**(LU)**(54) **BIOMARKER SAMPLES SELECTION AS PART OF DEVICES FOR NEUROMODULATION AND RELEVANT SYSTEMS AND METHODS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: catheter system includes an element for neuromodulation containing one or more energy delivering elements, the neuromodulation element being designed to modulate nerves located on or otherwise approximated to the patient's renal artery, supporting structure, bearing the energy delivering elements with a cavity comprising wires electrically connected to the energy delivering elements and a control element within the cavity defining the passage, an elongated barrel with

a distal part designed for intravascular placement, wherein the neuromodulation element modulates the nerves, and a proximal part designed for in vitro placement, when the neuromodulation unit modulates the nerves, an occlusal element extending around the distal part segment, a sampling port located distally from the distal part segments, a sampling cavity extending from the sampling port towards the proximal part, an inflation port in the occlusal element and a cavity for inflation extending from the inflation port

toward the proximal part. In the second version, the catheter system includes a neuromodulation and sampling unit connected to the stem through the distal part including an energy delivering element designed to modulate nerves at least proximally to the patient's artery, a sampling port designed for intravascular sampling of a patient's biological sample at or near the treatment site, an analyser operatively connected to the barrel and designed to receive at least a portion of a biological sample and indication of the biological sample status and/or nerve modulation status based on the biological sample. In the third version of the catheter system, there is an occlusal element proximal to the sampling port, where the occlusal element has one or more pressure sensors, a controller operatively connected to one or more pressure sensors including a memory and a processing loop, wherein the memory stores instructions that, when performed by the controller using the processing loop, cause the controller to receive pressure measurement data from the occlusal element through one or more pressure sensors, and the occluding member to expand to a volume based on the pressure measurement results from the occlusal element. The system for renal neuromodulation includes a neuromodulation element designed to modulate nerves located on or otherwise approximated to the patient's renal artery, an elongated barrel, an occlusal element extending around the distal part segment, a sampling port located distally from the distal part segment, a sampling cavity extending from the sampling port

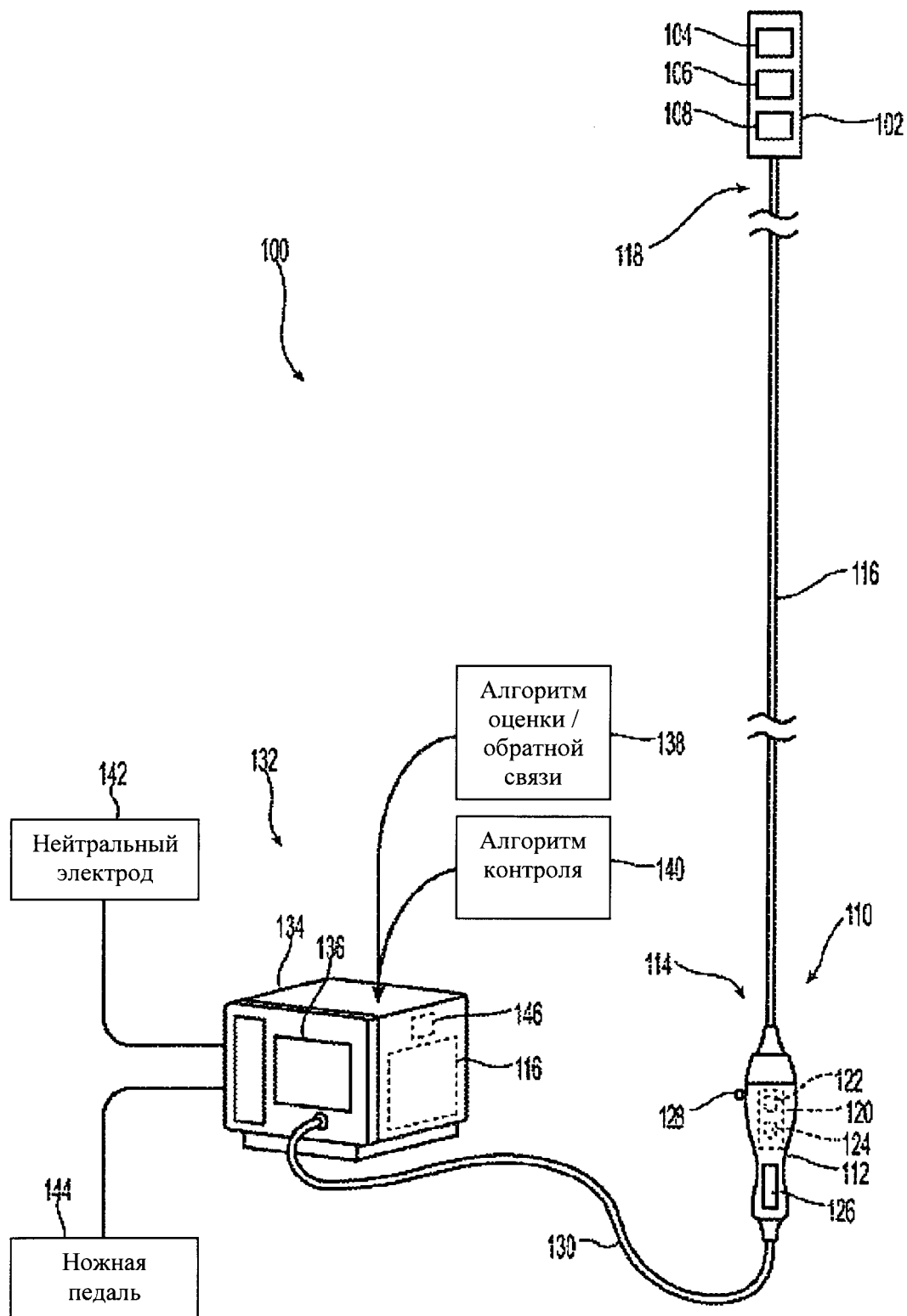
towards the proximal part, an inflation port in the occlusal element, an inflation cavity extending toward the proximal part, an analyser designed to analyse a patient's biological sample for a biological parameter that changes in response to nerve modulation, an elongation for sampling with a distal sampling element designed for distal expansion from the stem behind the neuromodulation element in the interlobar vessel of the patient's kidney when the occlusal element at least partially covers the renal artery and a sampling port, transferable by the distal sampling element. In the second version of the system, there is the second elongated barrel having the second distal end coupled to the neuromodulation element and constructed to expand as it slides through the said cavity so that the second distal end portion extends through the said opening. In the third version of the system, there is an intravascular catheter with a handle on the proximal portion, a neuromodulation and sampling element on the distal part, and an elongated barrel between them, the neuromodulation and sampling unit further comprise a cantilever operatively connected to a handle designed to supply energy to the neuromodulation element, and an analyser functionally connected to the barrel and designed to detect biomarker concentration in the blood sample from the kidney, where the concentration corresponds to the degree of kidney nerves modulation.

EFFECT: application of inventions allows to facilitate the analysis of neuromodulating efficiency.

27 cl, 9 tbl, 81 dwg

R U 2 6 4 4 9 3 3 C 2

R U 2 6 4 4 9 3 3 C 2



Фиг. 1

### Перекрестные ссылки на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет по следующим ожидающим решения заявок:

- (a) Предварительная заявка на патент США №61/608625, поданная 8 марта, 2012;
- (b) Предварительная заявка на патент США №61/608626, поданная 8 марта, 2012; и
- (c) Предварительная заявка на патент США №61/746528, поданная 27 декабря 2012.

Все вышеизложенные заявки включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте. Кроме того, компоненты и характеристики вариантов осуществления, раскрытые в указанных заявках, включенных посредством ссылки, могут быть объединены с различными компонентами и характеристиками, раскрытыми и заявленными в настоящей заявке.

### Область техники

Настоящая технология относится в целом к отбору образцов биомаркеров в контексте устройств, систем и способов для нейромодуляции. Например, некоторые варианты осуществления направлены на катетеры, катетерные системы и способы для отбора образцов биомаркеров, меняющихся в ответ на нейромодуляцию.

### Предшествующий уровень техники

Симпатическая нервная система (СНС) является, прежде всего, вегетативной системой контроля организма, как правило, связанной с ответом на стресс. Волокна СНС, иннервирующие ткани, присутствуют почти во всех системах органов тела человека, и могут влиять на такие характеристики, как диаметр зрачков, моторика кишечника и мочевыделение. Такая регуляция может применяться с целью адаптации для поддержки гомеостаза или подготовки тела к быстрому ответу на факторы окружающей среды. Однако хроническая активация СНС является обычным неадекватным ответом, который может приводить к прогрессированию многих патологических состояний. В частности, в экспериментах и у людей было установлено, что избыточная активация почечной СНС, возможно, вносит вклад в комплексную патофизиологию гипертензии, состояний объемной перегрузки (таких, как сердечная недостаточность) и прогрессирующей почечной недостаточности. Например, введение радиоактивных индикаторов показало повышенные уровни радиоактивного норэпинефрина («НЭ») в почках у пациентов с эссенциальной гипертензией.

Гиперактивность кардиоренальных симпатических нервов может быть особенно выражена у пациентов с сердечной недостаточностью. Например, у этих пациентов часто обнаруживается избыточное выделение НЭ из сердца и почек. Повышенная активация СНС обычно характеризует и хроническую, и терминальную почечную недостаточность. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью было показано, что уровни НЭ в плазме выше среднего прогнозируют сердечнососудистые повреждения и в некоторых случаях смерть. Это также верно для пациентов, страдающих диабетической или контраст-индуцированной нефропатией. Эти данные позволяют предположить, что сенсорные афферентные сигналы, исходящие от пораженных почек, вносят основной вклад в инициацию и поддержку повышенного центрального симпатического влияния.

Симпатические нервы, иннервирующие почки, заканчиваются в кровеносных сосудах, юкстагломерулярном аппарате и почечных канальцах. Стимуляция симпатических нервов почки может вызвать повышенное высвобождение ренина, повышенную реабсорбцию натрия ( $\text{Na}^+$ ) и снижение почечного кровотока. Эти компоненты нервной регуляции почечной функции значительно стимулируются при патологических состояниях, характеризующихся повышенным симпатическим тонусом, и вероятно,

вносят вклад в повышение кровяного давления у пациентов, страдающих гипертензией. Снижение почечного кровотока и скорости гломерулярной фильтрации, происходящее из-за симпатической эфферентной стимуляции почки, вероятно, является краеугольным камнем в снижении почечной функции при кардиоренальном синдроме (т.е. дисфункции почки как прогрессирующего осложнения хронической сердечной недостаточности). Фармакологические стратегии для противодействия последствиям эфферентной симпатической стимуляции почек включают симпатолитические препараты центрального действия, бета-блокаторы (направленные на снижение высвобождения ренина), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецептора (предназначенные для блокирования действия ангиотензина II и активации альдостерона вследствие высвобождения ренина), и диуретики (направленные на противодействие задержке натрия и воды, опосредованной симпатической системой почек). Однако эти фармакологические стратегии имеют существенные ограничения, включающие ограниченную эффективность, проблемы соблюдения режима лечения, побочные эффекты, и тому подобное.

Краткое описание чертежей

Многие аспекты настоящего описания станут более понятными со ссылкой на следующие чертежи. Компоненты на чертежах не обязательно показаны в масштабе. Вместо этого делается акцент на ясной иллюстрации принципов настоящего изобретения.

Фиг. 1 является отчасти схематическим изображением в перспективе, иллюстрирующим систему ренальной нейромодуляции, включающую лечебное устройство, сконструированное в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 2А является увеличенным видом сбоку, иллюстрирующим блок для нейромодуляции и отбора образцов из лечебного устройства с Фиг. 1, сконструированный в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 2В является дополнительным увеличенным видом в разрезе части блока для нейромодуляции и отбора образцов лечебного устройства с Фиг. 2А, в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 2С является увеличенным видом сверху части окклюзионного элемента с Фиг. 2А, в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 3-5 являются изображениями поперечного разреза с торца, осуществленными, соответственно, по линиям 2-2, 3-3 и 4-4 на Фиг. 2А.

Фиг. 6А является анатомическим изображением спереди частичного поперечного разреза, иллюстрирующего продвижение лечебного устройства, показанного на Фиг. 1, по внутрисосудистому пути в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 6В является изображением поперечного разреза блока для нейромодуляции и отбора образцов, показанного на Фиг. 2А, внутри почечной артерии в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 6С является изображением поперечного разреза блока для нейромодуляции и отбора образцов, показанного на Фиг. 2А, иллюстрирующим развертывание части блока для нейромодуляции и отбора образцов в участке лечения внутри почечной артерии в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 6D является изображением поперечного разреза блока для нейромодуляции и отбора образцов, показанного на Фиг. 2А, иллюстрирующим окклюзию части почечной артерии в участке лечения в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 7 является изображением поперечного разреза блока для нейромодуляции и отбора образцов, показанного на Фиг. 2А, иллюстрирующим удлинитель для отбора образцов внутри почечной артерии в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

5 Фиг. 8 является увеличенным видом сбоку, иллюстрирующим блок для нейромодуляции и отбора образца лечебного устройства с Фиг. 1, имеющий перфузионную полость, сконструированную в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

10 Фиг. 9 является видом с торца поперечного разреза, взятого по линиям 9-9 на Фиг. 8.

Фиг. 10 является изображением поперечного разреза блока для нейромодуляции и отбора образцов в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 11 является видом с торца поперечного разреза, взятого по линии 11-11 на Фиг. 10.

15 Фиг. 12 является отчасти схематическим изображением в перспективе, иллюстрирующим систему, включающую устройство для нейромодуляции и отдельное устройство для отбора образцов, сконструированное в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

20 Фиг. 13А-13В являются увеличенными изображениями сбоку, иллюстрирующими различные варианты осуществления извлекаемой части с Фиг. 12, сконструированной в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 14 является изображением поперечного разреза блока для нейромодуляции и отбора образцов в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

25 Фиг. 15 и 16 являются изображениями поперечных разрезов, взятых, соответственно, по линиям 15-15 и 16-16 на Фиг. 14.

Фиг. 17 является увеличенным изображением поперечного разреза системы датчиков, сконструированной в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

30 Фиг. 18 является увеличенным изображением поперечного разреза другого варианта осуществления системы датчиков, сконструированной в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 19 является увеличенным изображением в перспективе аналитического элемента, сконструированного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

35 Фиг. 20А является отчасти схематическим изображением, иллюстрирующим улавливающий аналитический элемент, сконструированный в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 20В является отчасти схематическим изображением, иллюстрирующим маркирующий аналитический элемент, сконструированный в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

40 Фиг. 21 является схематическим изображением, иллюстрирующим множество маркирующих элементов, имеющих визуальные индикаторы, сконструированные в соответствии с настоящим изобретением.

45 Фиг. 22А-22D являются схематическими иллюстрациями, показывающими работу аналитического элемента, сконструированного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 23 является отчасти схематическим изображением поперечного разреза аналитического элемента, сконструированного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 24 является отчасти схематическим перспективным изображением другого варианта осуществления аналитического элемента, сконструированного в соответствии с настоящим изобретением.

5 Фиг. 25 является отчасти схематическим изображением поперечного разреза блока аналитического элемента, сконструированного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 26А и 26В являются изображениями в перспективе различных вариантов осуществления блока аналитического элемента, сконструированного в соответствии с настоящим изобретением.

10 Фиг. 27А и 27В являются изображениями в перспективе различных вариантов осуществления блока аналитического элемента, имеющего более одного аналитического элемента, сконструированного в соответствии с настоящим изобретением.

Фиг. 28 является иллюстрацией потенциальных целевых биомаркеров для быстрого мониторинга ренальной нейромодуляции: белков артериальной стенки, секретируемых 15 белков, ферментов, активируемых в результате денервации, и секретируемых малых молекул.

Фиг. 29 является иллюстрацией целевых биомаркеров, демонстрирующих изменение уровня или активности в результате васкулярно-нейрональной взаимосвязи.

20 Фиг. 30 является иллюстрацией целевых биомаркеров, демонстрирующих изменения уровня или активности в виде суррогатного ответа на нейромодуляцию (например, в ответ на РС).

Фиг. 31 является диаграммой, иллюстрирующей различные примеры способов детекции целевого биомаркера, включающих детекцию белков артериальной стенки с использованием антител (верхняя панель), детекцию секретируемых белков с 25 использованием антител (средняя панель), и детекцию на основе ферментативной активности (нижняя панель).

Фиг. 32 является диаграммой, иллюстрирующей цифровой и аналоговый выходы для отображения обнаруживаемого сигнала, генерируемого путем взаимодействия целевого биомаркера с агентом захвата или детекции.

30 Фиг. 33 является диаграммой, иллюстрирующей систему квантовых точек для генерации выявляемого сигнала после связывания целевого биомаркера с агентом, улавливающим аффинный лиганд.

Фиг. 34 является иллюстрацией типичных протоколов электрохимических иммунодатчиков.

35 Фиг. 35 является схематическим изображением поперечного разреза способов захвата биомаркера, включающих (а) удаление из участка нейромодуляции и секвестрацию в улавливающем компартменте для анализа *in vivo* или *ex vivo* (верхняя панель) и (b) полупроницаемого фильтрующего устройства на основе баллона с иммуно-электрохимической технологией на основе антител, встроенного внутри для улавливания 40 и анализа *in vivo* или *ex vivo* (нижняя панель).

Фиг. 36А-36С являются иллюстрациями типичных вариантов осуществления способов и устройств для детекции белковых целевых биомаркеров.

Фиг. 37 является иллюстрацией шкал биологической обратной связи для определения вероятности успеха процедуры ренальной нейромодуляции.

45 Фиг. 38 является диаграммой, иллюстрирующей средние уровни НЭ в почках после абляции.

Фиг. 39 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию BDNF спустя 10 минут после абляции в эндотелиальных клетках.

Фиг. 40 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию CALCB спустя 10 минут после абляции в эндотелиальных клетках.

Фиг. 41 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию CD40L спустя 10 минут после абляции в эндотелиальных клетках.

5 Фиг. 42 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию CLU спустя 10 минут после абляции в эндотелиальных клетках.

Фиг. 43 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию EDN3 спустя 10 минут после абляции в эндотелиальных клетках.

10 Фиг. 44 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию ИЛ-10 спустя 10 минут после абляции в эндотелиальных клетках.

Фиг. 45 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию KLKB1 спустя 10 минут после абляции в эндотелиальных клетках.

Фиг. 45 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию BMP7 спустя 24 часа после абляции в эндотелиальных клетках.

15 Фиг. 47 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию LIF спустя 7 суток после абляции в эндотелиальных клетках.

Фиг. 48 является диаграммой, иллюстрирующей пониженную регуляцию NTF3 спустя 7 суток после абляции в эндотелиальных клетках.

20 Фиг. 49 является диаграммой, иллюстрирующей пример общего протокола в экспериментах по экспрессии гена *in vitro* I экспериментах по секретомике у человека.

Фигура 50 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию LTA в ответ на воспаление/нагревание в эндотелиальных клетках.

Фигура 51 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию POU1F1 в ответ на воспаление/нагревание в эндотелиальных клетках.

25 Фигура 52 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию CPS1 в ответ на воспаление/нагревание в эндотелиальных клетках.

Фигура 53 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию NODAL в ответ на воспаление/нагревание.

30 Фигура 54 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию CCL13 в ответ на воспаление/нагревание в эндотелиальных клетках.

Фигура 55 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию ИЛ-10 в ответ на воспаление/нагревание в эндотелиальных клетках.

Фигура 56 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную секреции CTAGE-2 в ответ на воспаление/нагревание в эндотелиальных клетках.

35 Фиг. 57 является диаграммой, иллюстрирующей пример общего протокола в экспериментах по экспрессии гена *in vitro* I экспериментах по секретомике у человека.

40 Фиг. 58А и 58В являются диаграммами, иллюстрирующими повышенную регуляцию экспрессии SNCA посредством HCAEC в присутствии (А) белков, секретируемых из LUNMES, обработанных воспалением/нагреванием, и (В) добавленного нейронального (рекомбинантного) фактора BDNF.

Фиг. 59 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии BDNF в ответ на воздействие нагревания и/или воспаления в нейрональных клетках, подвергнутых воздействию воспаления/нагревания, и с добавленными нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

45 Фиг. 60 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии FGF2 в ответ на обработку нагреванием и/или воспаление, и с добавленными нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 61 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии

ARTN в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 62 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии CBLN1 в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными

5 нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 63 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии NRG1 в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 64 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии NRG2 в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными

10 нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 65 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии NRG4 в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 66 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии PSPN в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными

15 нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 67 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии NTF4 в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными

20 нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 68 является диаграммой, иллюстрирующей повышенную регуляцию экспрессии TGFA в ответ на обработку нагреванием и/или воспалением, и с добавленными нейрональными (рекомбинантными) факторами BDNF или FGF5.

Фиг. 69 является схематическим изображением поперечного разреза катетера для сбора крови, сконструированного для оценки в режиме реального времени

25 постпроцедурных биомаркеров в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 70А и 70В являются диаграммами, иллюстрирующими уровни НЭ в крови почечной артерии до и после денервирующей абляции, и повышение уровней НЭ в

30 крови почечной артерии по сравнению с контролем до и после денервирующей абляции, соответственно.

Фиг. 71 является диаграммой, иллюстрирующей уровни НЭ в почечной артерии и системной крови свиньи до и после денервирующей абляции.

Фиг. 72 является диаграммой, иллюстрирующей уровни НЭ в крови почечной артерии свиньи до денервирующей абляции и спустя 10 минут после нее.

Фиг. 73А и 73В являются диаграммами, иллюстрирующими уровни НЭ в крови почечной артерии свиньи до денервирующей абляции и спустя 10 минут после нее, и

уровни НЭ в почках спустя 14 суток после денервирующей абляции, соответственно.

Фиг. 74 является диаграммой, иллюстрирующей уровни НЭ в крови почечной артерии свиньи спустя 2, 5 и 10 минут после денервирующей абляции.

Фиг. 75 является диаграммой, иллюстрирующей уровни НЭ в крови почечной артерии свиньи спустя 10 минут после денервирующей абляции, и соответствующие уровни НЭ в почках спустя 14 суток после денервирующей абляции.

Фиг. 76 является диаграммой, иллюстрирующей повышение уровней НЭ после денервирующей абляции.

Фиг. 77 является диаграммой, иллюстрирующей изменения уровней НЭ и CFL-1 после денервирующей абляции.

Фиг. 78 является концептуальной диаграммой, иллюстрирующей симпатическую

нервную систему и то, как головной мозг сообщается с организмом через симпатическую нервную систему.

Фиг. 79 является увеличенным анатомическим изображением, иллюстрирующим нервы, иннервирующие левую почку с образованием почечного сплетения, окружающего левую почечную артерию.

Фиг. 80А и 80В являются анатомическими и концептуальными изображениями, соответственно, иллюстрирующими организм человека, включая головной мозг и почки, и нервное эфферентное и афферентное сообщение между головным мозгом и почками.

Фиг. 81А и 81В являются анатомическими изображениями, иллюстрирующими, соответственно, артериальную и венозную сосудистую сеть человека.

Подробное описание настоящего изобретения

Настоящее изобретение направлено на отбор образцов биомаркеров в контексте устройств, систем и способов для нейромодуляции. Например, некоторые варианты осуществления направлены на катетеры, катетерные системы, и способы отбора образцов биомаркеров, изменяющихся в ответ на нейромодуляцию. Специфические подробности некоторых вариантов осуществления изобретения описаны ниже со ссылкой на Фиг. 1-81В. Хотя многие из вариантов осуществления описаны ниже по отношению к системам, устройствам и способам для внутрисосудистого отбора образцов биомаркеров, связанных с ренальной нейромодуляцией, другие приложения (например, отбор образцов биомаркеров, так же или альтернативно связанных с нейромодуляцией других периферических нервов, иные виды воздействия, чем нейромодуляция, эффекты и т.д.) и другие варианты осуществления, в дополнение к тем, которые описаны в настоящей заявке, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Кроме того, некоторые другие варианты осуществления изобретения могут иметь иные конфигурации, компоненты или процедуры, чем те, которые описаны в настоящей заявке. Таким образом, специалисту в данной области техники понятно, что изобретение может иметь другие варианты осуществления с дополнительными элементами, или изобретение может иметь другие варианты осуществления без некоторых характеристик, показанных и описанных ниже со ссылкой на Фиг. 1-81В.

Термины «дистальный» и «проксимальный», используемые в настоящей заявке, определяют положение или направление по отношению к лечащему врачу или контрольному устройству врача (например, рукоятке в сборе). «Дистальный» или «дистально» может означать положение, удаленное, или находящееся в направлении от врача или контрольного устройства врача. «Проксимальный» или «проксимально» может означать положение рядом, или положение по направлению к врачу или контрольному устройству врача.

#### 1. Ренальная нейромодуляция

Ренальная нейромодуляция означает частичное или полное нарушение функции, или другое разрушение эффективности нервов, иннервирующих почки (например, обеспечение инертности или неактивности нервных волокон, или иное полное или частичное ослабление функции). Например, ренальная нейромодуляция может включать ингибирование, снижение и/или блокаду нервного сообщения по нервным волокнам (т.е. эфферентным и/или афферентным нервным волокнам), иннервирующим почки. Такое нарушение функции может быть долговременным (например, непрерывным в течение месяцев, лет или десятилетий) или кратковременным (например, в течение минут, часов, суток или недель). Предполагается, что ренальная нейромодуляция обеспечивает эффективное лечение некоторых патологических состояний,

характеризующихся повышенной общей симпатической активностью, и в частности, состояний, связанных с центральной симпатической избыточной стимуляцией, таких как гипертензия, сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, метаболический синдром, инсулиновая резистентность, диабет, гипертрофия левого желудочка, хроническая и терминальная почечная недостаточность, неадекватная задержка жидкости при сердечной недостаточности, кардиоренальный синдром, остеопороз, и внезапная смерть, среди прочего. Снижение афферентных нервных сигналов, как правило, вносит вклад в системное снижение симпатического тонуса/стимула, а ренальная нейромодуляция, как ожидается, может быть полезной при лечении некоторых состояний, связанных с системной симпатической избыточной активностью или гиперактивностью. Ренальная нейромодуляция может быть полезной для различных органов и структур организма, иннервируемых симпатическими нервами.

Термические эффекты могут включать как термическую абляцию, так и не-абляционное термическое поражение или повреждение (например, посредством непрерывного нагревания и/или стойкого нагревания) для частичного или полного нарушения способности нерва к передаче сигнала. Необходимые эффекты термического нагревания, например, могут включать повышение температуры целевых нервных волокон выше порога, необходимого для достижения не-абляционного термического повреждения, или выше, до более высокой температуры, для достижения абляционного термического повреждения. Например, целевая температура может быть выше температуры тела (например, около 37°C), но ниже примерно 45°C, для не-абляционного термического повреждения, или целевая температура может быть около 45°C или выше, для абляционного термического повреждения. В частности, воздействие термической энергии, превышающей температуру тела около 37°C, но ниже температуры около 45°C, может индуцировать термическое повреждение посредством умеренного нагревания целевых нервных волокон или сосудистых структур, перфузирующих нервные волокна. В случае, если повреждены сосудистые структуры, целевые нервные волокна могут быть лишены перфузии, что приводит к некрозу нервной ткани. Например, это может индуцировать не-абляционное термическое повреждение волокон или структур. Воздействие нагревания выше температуры примерно 45°C, или выше примерно 60°C, может индуцировать термическую абляцию посредством существенного нагревания волокон или структур. Например, такие высокие температуры могут вызывать термическую абляцию целевых нервных волокон или сосудистых структур, перфузирующих целевые волокна. У некоторых пациентов может быть необходимо достичь температур, вызывающих термическую абляцию целевых нервных волокон или сосудистых структур, но менее примерно 90°C, или менее примерно 85°C, или менее примерно 80°C, и/или менее примерно 75°C. Другие варианты осуществления могут включать нагревание ткани до различных других подходящих температур. Независимо от типа теплового воздействия, используемого для индукции термической нейромодуляции, ожидается терапевтический эффект (например, снижение активности симпатических нервов в почках (АСНП)).

Различные методики можно применять для частичного или полного нарушения функции нервных путей, таких как те, которые иннервируют почки. Целенаправленное приложение энергии (например, РЧ энергии, механической энергии, акустической энергии, электрической энергии, термической энергии, и т.д.) к ткани и/или целенаправленное удаление энергии (например, термической энергии) от ткани может индуцировать один или несколько необходимых эффектов термического нагревания и/или охлаждения в локализованных участках ткани. Ткань, например, может быть

тканью почечной артерии и соседних участков почечного сплетения, которые находятся непосредственно или поблизости к адвентициальной оболочке почечной артерии. Например, целенаправленное приложение и/или удаление энергии можно применять для достижения терапевтически эффективной нейромодуляции по всему нервному сплетению или его части.

В эру доказательной медицины оценка эффективности процедуры нейромодуляции может быть важной для определения того, требуется ли получающему лечение пациенту дополнительная нейромодуляция, и/или альтернативное лечение. Многие современные системы нейромодуляции оценивают эффективность нейромодуляции путем определения и анализа различных физиологических параметров (например, частоты сердечных сокращений, кровяного давления, и т.д.). Однако статистически достоверные изменения таких физиологических параметров могут не наблюдаться в течение по меньшей мере двух недель (а в большинстве случаев и месяцев) после завершения лечения. При отсутствии информации в режиме реального времени или по меньшей мере относительно единовременной обратной связи, нервы, недостаточного подвергшиеся абляции, избыточно подвергшиеся абляции, или не подвергшиеся ей, могут не выявляться, или по меньшей мере могут не проявляться клинически в течение недель или месяцев после исходной обработки. В настоящей заявке раскрыты некоторые варианты осуществления устройств, систем и способов, облегчающих относительно быстрый анализ нейромодулирующей эффективности путем детекции изменения уровней и/или активности одного или нескольких целевых биомаркеров, связанных с нейромодуляцией.

## II. Избранные варианты осуществления систем для нейромодуляции

Фиг. 1 является отчасти схематической диаграммой, иллюстрирующей систему 100, сконструированную в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения.

Система 100 может включать лечебное устройство 110 (например, катетер), функционально соединенное с консолью (например, генератором энергии) 132 через соединитель 130 (например, кабель). Как показано на Фиг. 1, лечебное устройство ПО может включать удлиненный ствол 116, имеющий проксимальную часть 114, рукоятку в сборе 112 на проксимальном участке проксимальной части 114, и дистальную часть 118, проходящую дистально по отношению к проксимальной части 114. Удлиненный ствол 116 может быть сконструирован для размещения дистальной части 118 внутри сосуда (например, внутри почечной артерии) или внутри другой подходящей полости тела (например, внутри мочеочника) в участке лечения. Лечебное устройство 110 может дополнительно включать блок для нейромодуляции и отбора образцов 102, переносимый или фиксированный на дистальной части 118 удлиненного ствола 116. Блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать один или несколько элементов, доставляющих энергию 104 (показанных схематически на Фиг. 1) (например, электродов), сконструированных для модуляции нервов в участке лечения или рядом с ним, а также один или несколько портов отбора образцов 108 (также показанных схематически на Фиг. 1), сконструированных для сбора биологических образцов из участка лечения, или другого подходящего участка рядом с участком лечения. Термин «биологический образец» или «образец», используемый в настоящей заявке может означать любую подходящую жидкость организма (например, кровь, плазму, мочу, и т.д.) или ткань, подвергнутую нейромодуляции (например, которая может содержать один или несколько целевых биомаркеров, подвергнутых нейромодуляции).

Система 100 может дополнительно включать анализатор 120 (например, биосенсор), сконструированный для приема и анализа биологического образца, собранного блоком для нейромодуляции и отбора образцов 102. Например, этот анализ позволяет выявить

изменение биологических параметров, связанных с нейромодуляцией (например, уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров в образце). Термин «целевой биомаркер», использующийся в настоящей заявке, может быть любой биомолекулой, проявляющей количественное и/или выявляемое изменение уровня или активности после нейромодуляции. В некоторых вариантах осуществления изменения уровня или активности целевого биомаркера могут быть прямым результатом нейромодуляции (например, прямым ответом на повреждение нейронов). Например, симпатическая нейромодуляция может приводить к выбросу запасов нейромедиаторов из синаптических концов нервов в почках или рядом с ними, приводя к повышению концентрации биомаркера (например, пику или всплеску концентрации биомаркера), который может быть выявлен в собранной биологической жидкости (например, крови почечной артерии, крови почечной вены, моче, среди прочего). В дополнение или альтернативно, изменения уровня или активности целевого биомаркера могут быть непрямым и/или суррогатным ответом на нейромодуляцию. Например, целевой биомаркер может быть белком, таким как белок воспалительного или противовоспалительного пути, белком теплового шока, или белком стрессового ответа, проявляющим изменение уровня или активности в ответ на воздействие энергии нейромодуляции (например, РЧ энергии), изменение температуры в участке лечения или рядом с ним, или другое изменение, сопровождающее нейромодулирующее воздействие.

Примеры небелковых целевых маркеров включают катехоламины и другие нейромедиаторы (например, те, которые связаны с активностью симпатических нервов, такие как НЭ), нейропептид Y («НПУ»), эпинефрин, дофамин, секретируемые гормональные и другие растворимые эндокринные молекулы, и секретируемые метаболиты и клеточный детрит, среди прочего. Другие примеры целевых биомолекул и способов детекции описаны в Разделе III ниже.

Как показано на Фиг. 1, анализатор 120 может быть встроен в рукоятку 112 лечебного устройства 110, и может быть сконструирован для приема собранного биологического образца через удлиненный ствол 116. Анализатор 120 может включать один или несколько агентов детекции (например, субстрат для целевого биомаркера, или фермент или каталитическое антитело, для которого целевой биомаркер является субстратом) и/или улавливающих агентов (например, агент, который специфически связывается с целевым биомаркером и/или связывается с ферментативным продуктом или побочным продуктом целевого биомаркера), физико-химический датчик 122 (например, оптический датчик, пьезоэлектрический датчик, электрохимический датчик, и т.д.), и обрабатывающее устройство 124, имеющее обрабатывающий контур (например, микропроцессор).

При приеме образца анализатором 120, детектирующие и/или улавливающие агенты в анализаторе 120 могут взаимодействовать с целевыми биомаркерами из собранного образца, если они присутствуют. По меньшей мере в некоторых случаях связывание целевого биомаркера с улавливающим агентом и/или взаимодействие целевого биомаркера с детектирующим агентом может приводить к ответу биомаркера (например, изменению цвета, образованию продукта реакции, или другому подходящему ответу). Физико-химический датчик 122 может преобразовывать ответ биомаркера в более легко измеряемый и подсчитываемый сигнал (например, колориметрический, флуоресцентный, тепловой, энергетический, или электрический сигнал), который может быть обнаружен или сообщен обрабатывающему устройству 124 для хранения и/или анализа. Обрабатывающее устройство 124 может быть функционально связано с

индикатором 126, переносимым рукояткой 112. Индикатор 126 может быть сконструирован для индикации подходящей информации, связанной с обработкой целевого биомаркера (например, даты отбора образца, статуса целевого биомаркера, и/или статуса модуляции нерва на основе выявленного уровня или активности целевого биомаркера). Индикация может быть звуковой и/или визуальной. В некоторых вариантах осуществления индикатор 126 включает подходящий отображающий компонент, такой как светодиод, дисплей изображения, и/или графический интерфейс пользователя.

В некоторых вариантах осуществления анализатор 120 интегрирован в консоль 132 вместо рукоятки 112. В этих вариантах осуществления, например, анализатор 120 может быть сконструирован для приема биологического образца непосредственно из лечебного устройства ПО (например, через жидкостный трубопровод (не показан) (например, полимерную трубку) внутри или отдельно от соединителя 130). Жидкостный трубопровод может проходить между лечебным устройством ПО и консолью 132, где воздушный или водяной насос (не показан), интегрированный с анализатором 120, может подавать биологический образец в часть анализатора 120. Альтернативно, воздушный или жидкостной насос может располагаться в рукоятке 112 для переноса биологического образца к анализатору 120, содержащемуся внутри консоли. В этом и других вариантах осуществления рукоятка 112 может включать съемный контейнер (не показан), сконструированный для приема биологического образца, собранного через порт отбора образцов 108, и передаваемого к контейнеру через ствол 116. Для детекции и/или анализа целевого биомаркера в образце, съемный контейнер может быть удален из рукоятки 112 и перенесен в анализатор 120 (например, когда анализатор 120 является удаленным или отдельным устройством, или когда анализатор 120 интегрирован с консолью 132, и/или в других вариантах осуществления, в которых анализатор 120 удален от лечебного устройства 110). Съемный контейнер может быть многоразовым или одноразовым.

Консоль 132 может быть сконструирована для генерации избранной формы и/или амплитуды энергии для доставки в участок лечения через элемент, доставляющий энергию 104 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102. Например, консоль 132 может включать генератор энергии (не показан), сконструированный для генерации РЧ энергии (монополярной или биполярной), импульсной РЧ энергии, микроволновой энергии, оптической энергии, ультразвуковой энергии (например, доставляемого внутрь сосуда ультразвука, экстракорпорального ультразвука, высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU)), энергии для криотерапии, прямой тепловой энергии, химикатов (например, лекарств или других агентов), излучения (например, инфракрасного, видимого, гамма), или другого подходящего типа энергии. В некоторых вариантах осуществления нейромодуляция может быть обеспечена путем обработки на химической основе, включая доставку одного или нескольких химикатов (например, гуанетидина, этанола, фенола, нейротоксина (например, винкристина)), или другого подходящего агента, выбранного для поражения, повреждения или разрушения нервов. В частном варианте осуществления консоль 132 включает РЧ генератор, функционально связанный с одним или несколькими элементами для доставки энергии 104 из блока для нейромодуляции и отбора образцов 102. Далее, консоль 132 может быть сконструирована для контроля, мониторинга, поставки, или иной поддерживающей операции лечебного устройства 110. Например, контрольный механизм, такой как ножная педаль 144, может быть соединен (например, пневматически соединен или электрически соединен) с консолью 132, чтобы позволить оператору начинать, заканчивать и/или регулировать различные операционные характеристики генератора

энергии, такие как доставка энергии. В некоторых вариантах осуществления консоль 132 может быть сконструирована для обеспечения доставки монополярного электрического поля через элемент, доставляющий энергию 104. В таких вариантах осуществления нейтральный или пассивный электрод 142 может быть электрически

5 соединен с консолью 132, и прикреплен к внешней области пациента (не показано).

В некоторых вариантах осуществления система 100 включает устройство удаленного контроля (не показано), которое может быть сконструировано с возможностью стерилизации, для облегчения применения в стерильной области. Устройство удаленного контроля может быть сконструировано для контроля работы устройств для

10 нейромодуляции и отбора образцов 102, консоли 132, и/или других подходящих

компонентов системы 100. Например, устройство удаленного контроля может быть сконструировано для обеспечения избирательной активации устройства для нейромодуляции и отбора образцов 102. В других вариантах осуществления устройство для удаленного контроля может не применяться и его функциональные средства могут

15 быть встроены в рукоятку 112 или консоль 132.

Как показано на Фигуре 1, консоль 132 включает первичный кожух 134, имеющий дисплей 136. В некоторых вариантах осуществления консоль 132 включает контроллер 146, имеющий обрабатывающий контур (например, микропроцессор). Консоль 132 может быть сконструирована для выполнения автоматизированного контрольного

20 алгоритма 140 и/или для приема контрольных инструкций от оператора. Далее, консоль 132 может быть сконструирована для обеспечения обратной связи с оператором до, во

время и/или после процедуры лечения через дисплей 136 и/или через алгоритм оценки/обратной связи 138. Например, обратная связь может быть на основе выходных данных от анализатора 120. Контроллер 146 может быть сконструирован для выполнения

25 хранящихся инструкций, связанных с алгоритмом контроля 140 и/или с алгоритмом оценки/обратной связи 138.

Консоль 132 может быть сконструирована для сообщения с лечебным устройством 110 (например, через соединитель 130). Например, блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 и/или ствол 116 может включать датчик 106 (например, химический датчик,

30 температурный датчик, датчик давления, или датчик скорости потока) и вывод датчика (не показан) (например, электрический вывод или вывод давления), сконструированный для проведения сигнала от датчика 106 к рукоятке 112. Соединитель 130 может быть

сконструирован для проведения сигнала от рукоятки 112 к консоли 132. Контроллер 146 консоли 132 может быть сконструирован для сообщения с обрабатывающим

35 устройством 124 анализатора 120 (например, через соединитель 130, устройство Bluetooth, беспроводным способом, или другим подходящим образом, когда анализатор 120 находится внутри рукоятки 112 или иным образом удален от консоли 132).

В некоторых вариантах осуществления консоль 132 включает вакуумный 148 или другой подходящий источник отрицательного давления (например, шприц),

40 функционально соединенный с портом отбора образца 108 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102. В других вариантах осуществления вакуум 148 может быть независимым устройством, отдельным от консоли 132. Вакуум 148 может соединяться с возможностью обмена жидкостью с портом отбора образца 108 через ствол 116.

Отрицательное давление, генерируемое вакуумом 148, можно применять, например,

45 для проведения биологического образца в порт отбора образца 108. В других вариантах осуществления лечебное устройство 110 может включать адаптер (не показан) (например, люэровский соединитель), сконструированный для функционального соединения со шприцем (не показан), а шприц может применяться для подачи

отрицательного давления к стволу 116.

Фигура 2А является видом сбоку, иллюстрирующим блок для нейромодуляции и отбора образца 102 в низкопрофильном состоянии, или состоянии доставки, в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения. Блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать элемент для нейромодуляции 200, элемент для отбора образцов 202, и окклюзионный элемент 204. В некоторых вариантах осуществления элемент для нейромодуляции 200 и элемент отбора образцов 202 расположены дистально от окклюзионного элемента 204, а элемент для нейромодуляции 200 расположен дистально от элемента для отбора образцов 202. В других вариантах осуществления элемент для нейромодуляции 200 и элемент для отбора образцов 202 расположены дистально от окклюзионного элемента, а элемент для отбора образца 202 расположен дистально от элемента для нейромодуляции 200. В других вариантах осуществления элемент для нейромодуляции 200, элемент для отбора образца 202 и окклюзионный элемент 204 могут иметь другое подходящее расположение. Проксимальный участок 208 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 может переноситься или быть прикрепленным к дистальной части 118 удлиненного ствола 116. Например, весь блок или часть (например, проксимальная часть) блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 может быть интегрированным продолжением ствола 116. В некоторых вариантах осуществления профиль блока для нейромодуляции и отбора образцов может увеличиваться между элементом для нейромодуляции 200 и элементом для отбора образцов 202. Дистальный участок 206 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 может заканчиваться дистально, например, с атравматическим, гибким изогнутым наконечником 214, имеющим отверстие 212 на его дистальном конце. В некоторых вариантах осуществления дистальный участок 206 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 может также быть сконструирован для сцепления с другим элементом системы 100 или лечебного устройства 110.

Фигура 2В является увеличенным изображением части блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 с Фиг. 2А. Фигура 3 является изображением поперечного разреза с торца, взятом по линии 3-3 на Фиг. 2А. Что касается фигур 2А-3, взятых вместе, блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать один или несколько элементов, доставляющих энергию 104 (например, РЧ электродов, ультразвуковых преобразователей, блоков для криотерапевтического охлаждения, и т.д.), переносимых поддерживающей структурой 210 как частью элемента для нейромодуляции 200. Элементы, доставляющие энергию 104, например, могут быть отдельными ленточными электродами, отделенными по оси от поддерживающей структуры 210 (например, адгезивно связанными с поддерживающей структурой 210 в различных положениях по длине поддерживающей структурой 210). В других вариантах осуществления блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может иметь единственный элемент для доставки энергии 104 на дистальной части 118 ствола 116 или рядом с ней.

В некоторых вариантах осуществления элементы, доставляющие энергию 104, образованы из подходящего электропроводного материала (например, металла, такого как золото, платина, сплавы платины и иридия, и т.д.). Число, расположение, форма (например, спиральные и/или витые электроды) и/или состав элементов, доставляющих энергию 104, может варьировать. Отдельные элементы, доставляющие энергию 104, могут электрически соединяться с консолью 132 посредством соединителя или бифилярной проволокой 300, проходящей через полость 302 ствола 116 и/или поддерживающую структуру 210. Например, индивидуальные элементы, доставляющие энергию 104, могут быть сварены или иным образом электрически подключены к

соответствующим проводам, доставляющим энергию 300, а провода 300 могут проходить через удлиненный ствол 116 по всей длине ствола 116, так чтобы проксимальные концы проводов 300 соединялись с рукояткой 112 и/или консолью 132.

Как показано на увеличенном изображении на разрезе Фиг. 2В, поддерживающая структура 210 может быть трубкой (например, гибкой трубкой), а блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать контрольный элемент 220 с предварительно заданной формой, расположенный внутри трубки. При развертывании контрольный элемент 220 может смещать по меньшей мере часть блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 (например, элемент для нейромодуляции 200) в развернутое состояние (Фиг. 6С или 6D). Например, контрольный элемент 220 может иметь предварительно заданную конфигурацию, придающую по меньшей мере части блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 завитую или спиральную конфигурацию в развернутом состоянии (Фиг. 6С или 6D). В некоторых вариантах осуществления контрольный элемент 220 включает трубчатую структуру, содержащую нитиноловую мультифилярную проволоку с полостью 222 в ней, и поставляемую под торговой маркой Helical Hollow Strand (HSS) от Fort Wayne Metals из Форт-Уэйн, Индиана. Полость 122 может определять проход для приема проволочного направителя 600, проходящего проксимально через отверстие 212 на наконечнике 214 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102. В других вариантах осуществления контрольный элемент 220 может состоять из различных материалов и/или иметь другую конфигурацию. Например, контрольный элемент 220 может быть образован из других подходящих материалов с памятью формы (например, никеля-титана (нитинола), полимеров с памятью формы, электро-активных полимеров), которые предварительно сформированы или предварительно сложены в необходимое развернутое состояние. Альтернативно, контрольный элемент 220 может быть образован из множественных материалов, таких как композиция из одного или нескольких полимеров и металлов.

Обращаясь к Фигуре 3 (виду на поперечном разрезе, взятому вдоль линии 3-3 на Фиг. 2А), поддерживающая структура 210 может быть сконструирована для тесной плотной подгонки против контрольного элемента 220 и/или проводов 300 для снижения пространства между внутренней частью поддерживающей структуры 210 и компонентами, расположенными в ней. Например, контрольный элемент 220 и внутренняя стенка поддерживающей структуры 210 могут находиться в тесном контакте, так чтобы было незначительное пространство, или не было пространства между контрольным элементом 220 и поддерживающей структурой 210. Такое расположение позволяет снизить или предотвратить образование складок в блоке для нейромодуляции и отбора образцов 102 при развертывании. Поддерживающая структура 210 может быть изготовлена из полимерного материала, такого как полиамид, полиимид, полиэфир-блок-амидный сополимер, поставляемый под торговой маркой Pebax, полиэтилен терефтапат (ПЭТ), полипропилен; алифатический термопластический полиуретан на основе поликарбоната, поставляемый под торговой маркой Carbothane; полиэфир-эфиркетонный (ПЭЭК) полимер, или другой подходящий материал, который обеспечивает достаточную гибкость поддерживающей структуры 210.

Изогнутый наконечник 214 может быть сконструирован для обеспечения выхода (например, через отверстие 212) для проволочного направителя, направляющего проволочный направитель от стенки сосуда или полости в участок лечения или рядом с ним. В результате изогнутый наконечник 214 может облегчать выравнивание блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 в сосудах или полости при его расширении от состояния доставки, показанного на Фиг. 2А. Далее, изогнутый наконечник 214

может снижать риск повреждения стенки сосуда или полости, когда дистальный конец проволочного направителя продвигается из отверстия 212. Кривизна наконечника 214 может варьировать, в зависимости от конкретного размера/конфигурации блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 и/или анатомического строения участка лечения.

5 В некоторых вариантах осуществления наконечник 214 может также содержать радионепроницаемый маркер и/или один или несколько датчиков (не показаны). Наконечник 214 может быть прикреплен к дистальному концу поддерживающей структуры 210 посредством приклеивания, гофрирования, приваривания, или другой подходящей методики.

10 Гибкий изогнутый наконечник 214 может быть изготовлен из полимерного материала (например, полиэфир-блок-амидного сополимера, поставляемого под торговой маркой Pebax), термопластического полиэфир-уретанового материала (поставляемого под торговыми марками Elasthane или Pellethane), или других подходящих материалов, обладающих необходимыми свойствами, включая избранный дюрометр. Как указано  
15 выше, наконечник 214 сконструирован для обеспечения отверстия для проволочного направителя, и необходимо, чтобы сам наконечник сохранял нужную форму/конфигурацию при работе. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления один или несколько дополнительных материалов могут быть добавлены к материалу наконечника, чтобы способствовать улучшению сохранения формы наконечника. В  
20 одном частном варианте осуществления, например, около 5-30 вес. % силикона может быть смешано с материалом наконечника (например, термопластичным полиэфир-уретановым материалом), и можно использовать пучок электронов или гамма-облучение для индукции поперечной сшивки материалов. В других вариантах осуществления наконечник 214 может быть сформирован из другого материала(ов) и/или иметь другое  
25 расположение.

Фигуры 4 и 5 являются изображениями на поперечном разрезе, взятыми, соответственно, по линиям 4-4 и 5-5 с Фиг. 2А. При рассмотрении фигур 2А-5 вместе, блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать порт отбора образцов 108 как часть элемента для отбора образцов 202. Порт для отбора образцов 108 может  
30 находиться соединяться с возможностью обмена жидкостью с полостью отбора образцов 400, проходящей проксимально вдоль ствола 116 от порта отбора образцов 108 до рукоятки 112. В некоторых вариантах осуществления полость для отбора образцов 400 может быть связана с вакуумом 148 или шприцем (не показан) для облегчения извлечения образца через порт отбора образцов 108 и передачи образца вдоль полости отбора  
35 образцов 400. Для предотвращения контаминации образцом вакуума 148 или шприца, полость для отбора образцов 400 может включать односторонний клапан или затвор (не показан) в участке по длине полости отбора образцов 400, дистальном от ввода источника отрицательного давления. В некоторых вариантах осуществления внутренняя площадь поперечного сечения полости для отбора образца 400 и/или площадь порта  
40 отбора образцов может быть выбрана для достижения адекватного падения давления через порт для отбора образцов 108.

Элемент для отбора образцов 202 может дополнительно включать окклюзионный элемент 218 (например, эластичный, полужелатинный или неэластичный баллон, расширяемую корзинку, стентоподобную структуру, и т.д.) как часть окклюзионного  
45 элемента 204. Окклюзионный элемент 218 может быть сконструирован для по меньшей мере частичной окклюзии сосуда (например, почечной артерии) или полости, в которой располагается блок для нейромодуляции и отбора образцов 102. В некоторых вариантах осуществления окклюзионный элемент 218 проходит вокруг сегмента ствола 116,

который включает отверстие для надувания 216. Например, окклюзионный элемент 218 может быть приварен лазером или присоединен любыми подходящими способами к внешней поверхности ствола 116 в аксиально разделенных участках дистально и проксимально, соответственно, по отношению к отверстию для надувания 216.

5 Отверстие для надувания 216 может соединяться с надуваемой полостью 500, проходящей проксимально вдоль ствола 116 от отверстия для надувания 216 до рукоятки 112. Контроль окклюзионного элемента 204 и/или окклюзионного элемента 218 (например, контроль объема надувания/расширения, времени надувания/расширения и/или времени выпуска/сжатия) может проводиться вручную или автоматически  
10 (например, на основе предварительно заданного расписания или алгоритма). На основе необходимого уровня окклюзии (например, полного, частичного, и т.д.) и/или перфузии (например, отсутствующей, контролируемой, и т.д.) и значения ввода, соответствующего размеру сосуда или полости (например, измеренному по предоперационным флюороскопическим изображениям), или другого подходящего параметра или группы  
15 параметров (например, давления, скорости потока, температуры и т.д.), окклюзионный элемент 218 может быть расширен (например, автоматически расширен) до специфического, необходимого объема расширения и/или внешнего диаметра. В некоторых вариантах осуществления окклюзионный элемент 218 надувают и/или расширяют до уровня, выбранного так, чтобы обеспечить частичную окклюзию сосуда  
20 или полости. Частичная, а не полная окклюзия может быть полезна, например, для снижения или предотвращения ишемии, для облегчения восполнения биологической жидкости после отбора образцов, и/или по другим причинам.

В некоторых вариантах осуществления один или несколько датчиков давления 224 (например, контроллеров микропотока, серийно синхронизированных датчиков давления,  
25 пневмометрических трубок, и т.д.) могут быть обеспечены так, чтобы окклюзионный элемент 218 автоматически расширялся до подходящего объема расширения без необходимости ввода размера сосуда или полости перед надуванием. Например, как показано на увеличенном виде сверху окклюзионного элемента 218 на Фиг. 2С, окклюзионный элемент 218 может быть полностью или частично оснащен одним или  
30 несколькими датчиками давления 224, взаимосвязанных одной или несколькими эластичными, змеевидными проводами 226, сконструированными для изгибания и/или приспособления, когда окклюзионный элемент 218 расширяется/надувается и/или сжимается. Датчики давления 224 могут быть электрически соединены с рукояткой 112 и/или консолью 132 одним или несколькими проводами (не показаны), проходящими  
35 через стержень. Консоль 132 может включать один или несколько настраиваемых алгоритмов, выявляющих повышение и/или снижение давления, обнаруживаемое датчиками давления 224 через взаимосвязанные провода 226 (например, когда окклюзионный элемент 218 расширяется/надувается и/или сжимается) для контроля надувания и/или расширения окклюзионного элемента 218. Далее, в некоторых  
40 вариантах осуществления окклюзионный элемент 218 может быть сформирован в асимметричной форме, так чтобы обеспечить неполную окклюзию сосуда или полости, когда окклюзионный элемент 218 полностью надувается и/или расширяется, для обеспечения перфузии.

Как показано на Фиг. 5, полость для отбора образцов 400 и надуваемая полость 500  
45 могут располагаться внутри ствола 116 по меньшей мере поблизости от противоположных сторон полости 222. В других вариантах осуществления полость для отбора образцов 400 и надуваемая полость 500 могут располагаться внутри поддерживающей структуры 210. В еще одних вариантах осуществления полость для

отбора образцов 400, надуваемая полость 500 и полость 222 могут иметь другие подходящие формы, размеры и/или расположение.

Некоторые варианты осуществления способов применения системы 100, обеспечивающие эффективную обратную связь ренальной нейромодуляции в режиме реального времени или относительно одновременном (например, менее чем в течение 30 минут), в соответствии с настоящим изобретением, описаны в настоящей заявке. В частном варианте осуществления способ включает: (а) сбор биологического образца перед нейромодуляцией в участке лечения с помощью элемента для отбора образцов 202 из блока для нейромодуляции и отбора образцов 102; (b) определения базовой линии уровня или активности перед нейромодуляцией для одного или нескольких целевых биомаркеров в биологическом образце перед нейромодуляцией; (с) выполнение процедуры нейромодуляции с применением элемента для нейромодуляции 200 из блока для нейромодуляции и отбора образцов 102; (d) расширение окклюзионного элемента 218 для по меньшей мере частичной окклюзии сосуда или полости, в которой расположен участок лечения; (е) сбор биологического образца после нейромодуляции в участке лечения посредством элемента для отбора образцов 202; (f) определение уровня или активности целевого биомаркера(ов) после нейромодуляции; и (g) сравнение уровня или активности с базовым уровнем или активностью для обеспечения эффективной обратной связи нейромодуляции.

Обращаясь к Фиг. 6А, внутрисосудистая доставка блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать чрескожное введение проволочного направителя 600 в сосудистую систему в участке доступа (например, бедренную, плечевую, радиальную или подмышечную артерию) и перемещение ствола 116 и блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 (в состоянии доставки) вдоль проволочного направителя, пока по меньшей мере часть блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 не достигнет участка лечения (как показано на Фиг. 6В). В некоторых вариантах осуществления ствол 116 и блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать полость 222 (Фиг. 3-5), сконструированную для приема проволочного направителя 600 в конфигурации доставки по проводнику, или конфигурации быстрого обмена. Как иллюстрировано, секция проксимальной части 114 ствола 116 может располагаться экстракорпорально, и управляться оператором (например, посредством привода 128) для продвижения ствола 116 через отчасти извилистый внутрисосудистый путь (Р) и удаленной манипуляции дистальной частью 118 ствола 116.

Визуализационное управление, например, компьютерную томографию (КТ), флюороскопию, внутрисосудистый ультразвук (ВСУЗ), оптическую когерентную томографию (ОКТ), интракардиальную эхорадиографию (ИКЭ) или другую подходящую модальность управления, или их комбинации, можно применять для размещения и манипуляции врачом блока для нейромодуляции и отбора образцов 102. Например, флюороскопическую систему (например, включающую плоскопанельный детектор, рентген или С-штатив) можно вращать для точной визуализации и идентификации целевого участка лечения. В других вариантах осуществления участок лечения может быть определен с применением ВСУЗ, ОКТ и/или других подходящих модальностей картирования, который могут соотносить целевой участок лечения с идентифицируемой анатомической структурой (например, спинальной характеристикой) и/или радионепроницаемой разметкой (например, расположенной под пациентом или на пациенте) перед доставкой лечебного устройства 110. Далее, в некоторых вариантах осуществления компоненты для визуализационного управления (например, ВСУЗ, ОКТ) могут быть интегрированы с лечебным устройством 110 и/или работать

параллельно с лечебным устройством ПО для обеспечения визуализационного управления во время размещения блока для нейромодуляции и отбора образцов 102. Например, компоненты визуализационного управления (например, ВСУЗ или ОКТ) могут быть сцеплены с дистальной частью лечебного устройства 110 для обеспечения

5 трехмерных изображений сосудистой системы рядом с целевым участком, для обеспечения размещения или развертывания блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 в целевом кровеносном сосуде почки.

Как только блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 располагается в участке лечения, проволочный направитель 600 может быть по меньшей мере частично введен

10 (например, вставлен) или удален (например, извлечен) из блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 для трансформации или иного перемещения блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 в развернутое состояние. Например, в развернутом состоянии элементы для доставки энергии 104 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 могут быть приведены в устойчивый контакт со стенкой сосуда

15 или полостью для доставки энергии, как показано на Фиг. 6. В варианте осуществления, показанном на Фиг. 6, продемонстрирован развернутый блок для нейромодуляции и отбора образцов 102, в котором только элемент для нейромодуляции 200 является спиральным или винтообразным, в других вариантах осуществления весь блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 или его часть могут быть спиральными или

20 винтообразными. Кроме того, элемент для нейромодуляции 200, элемент для отбора образцов 202 и/или другие части блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 могут иметь другие подходящие формы, размеры и/или конфигурации (например, изогнутые, искривленные, винтообразные, спиральные, зигзагообразные, в форме катетера Малеко, и т.д.).

В некоторых вариантах осуществления блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может быть доставлен в участок лечения внутри направляющей капсулы (не показана) с проволочным направителем 600 или без него. Когда блок для

нейромодуляции и отбора образцов 102 находится в целевом участке, направляющую капсулу можно по меньшей мере частично извлечь или втянуть, а блок для

30 нейромодуляции и отбора образцов 102 можно трансформировать в развернутое состояние. Например, по меньшей мере часть блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 может иметь память формы, соответствующую развернутому состоянию, а капсула может предотвратить развертывание блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 в ответ на память формы прежде достижения участка лечения. В других

35 вариантах осуществления ствол 116 может быть управляемым, так чтобы блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 можно было доставить в участок лечения без применения проволочного направителя 600 и/или направляющей капсулы.

Примеры других подходящих конфигураций для доставки нейромодуляции, конфигураций развертывания и/или механизмов развертывания можно найти в патентной

40 заявке США №12/910,631, поданной 22 октября 2010, озаглавленной «Аппараты, системы и способы для достижения внутрисосудистой, термически-индуцированной ренальной нейромодуляции»; патентной заявке США №13/281,361, поданной 25 октября 2011, озаглавленной «Катетерные аппараты, содержащие мульти-электродные матрицы для ренальной нейромодуляции, и связанные с ними системы и способы», и

45 предварительной заявке на патент США №61/646,218, поданной 5 мая 2012, озаглавленной «Мульти-электродные катетерные блоки для ренальной нейромодуляции, и связанные с ними системы и способы», каждая из которых включена в настоящей заявке посредством ссылки во всей полноте.

В развернутом состоянии по меньшей мере часть блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 может быть сконструирована для контакта с внутренней стенкой почечной артерии и для индукции поражения по всей окружности без необходимости перемещения. Например, элемент для нейромодуляции 200 может быть сконструирован для

5 формирования поражения или серии поражений (например, спирального/винтового поражения или непрерывного поражения), которое в целом охватывает всю окружность, но не проходит полностью по окружности в продольных сегментах в участке лечения. Это позволяет облегчить точное и эффективное лечение с низкой вероятностью стеноза сосуда. В других вариантах осуществления элемент для нейромодуляции 200 может

10 быть сконструирован для формирования поражения, частично занимающего окружность, или поражения, полностью занимающего окружность, в отдельном продольном сегменте участка лечения. В некоторых вариантах осуществления терапевтический элемент 502 может быть сконструирован для обеспечения терапевтически эффективной нейромодуляции (например, с использованием

15 ультразвуковой энергии) без контакта с сосудистой стенкой.

В один или несколько моментов времени перед нейромодуляцией, элемент для отбора образцов 202 из блока 102 может собирать биологический образец перед нейромодуляцией в участке лечения или рядом с ним, для определения исходного, до нейромодуляции, уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров.

20 В некоторых вариантах осуществления собранный фоновый образец может быть передан непосредственно из порта для отбора образцов 108 через полость отбора образцов 400 к анализатору 120 (например, когда анализатор 120 встроен в рукоятку 112). Анализатор 120 может быть сконструирован для анализа образца перед нейромодуляцией для детекции базового уровня одного или нескольких целевых

25 биомаркеров. В другом варианте осуществления собранный базовый образец может быть передан непосредственно от порта отбора образцов 108 через полость отбора образцов 400 к консоли 132 через соединитель 130 и/или отдельный собирающий соединитель (не показан) между рукояткой 112 и консолью 132. Как обсуждается ниже, базовый уровень или значение можно сравнить с уровнем после нейромодуляции для

30 оценки эффективности нейромодуляции. Когда анализ завершен, базовые данные, полученные анализатором 120 при фоновом анализе, могут храниться памятью анализатора 120, или в некоторых вариантах осуществления базовые данные могут передаваться (например, через соединитель 130 и/или беспроводным способом) к памяти консоли 132 для хранения и/или обработки. Кроме того, базовые данные могут

35 отображаться дисплеем анализатора (не показан) на рукоятке 112 и/или дисплее консоли 136 (Фиг. 1). После получения базовых данных базовый образец может быть удален из анализатора 120 в рукоятке 112, для предотвращения контаминации входящих образцов. Далее, в некоторых вариантах осуществления анализатор 120 может быть

40 сконструирован для отделения и хранения более чем одного образца (например, для снижения и устранения необходимости обслуживания анализатора 120 между отборами).

Базовое значение может представлять целевой уровень биомаркера или активности в специфический момент времени перед нейромодуляцией, или может представлять средний уровень или активность в двух или более моментах времени перед нейромодуляцией. В некоторых вариантах осуществления базовое значение является

45 целевым уровнем биомаркера или активностью перед нейромодуляцией (например, сразу после катетеризации пациента). Альтернативно, базовое значение для конкретного целевого биомаркера можно получить из стандартного значения этого целевого маркера в популяции в целом или в определенной субпопуляции. Такое полученное базовое

значение может также храниться в памяти анализатора 120 и/или консоли 132.

После надлежащего размещения блока для нейромодуляции и отбора образцов 102 в сосуде или полости, элемент для нейромодуляции 200 можно применять для целенаправленного применения или отвода энергии к ткани или от ткани, для индукции одного или нескольких необходимых нейромодулирующих эффектов в локализованных участках почечной артерии и соседних участках почечного сплетения (ПС), которое находится внутри, рядом или в тесной близости к адвентициальной оболочке почечной артерии (ПА). Во время и/или после приложения энергии, система 100 может выявлять изменения уровня активности одного или нескольких целевых биомаркеров, связанных с нейромодуляцией, и обеспечивать обратную связь для определения эффективности нейромодуляции, в режиме реального времени или относительно одновременную.

До, во время и/или после доставки или отвода энергии, окклюзионный элемент 218, переносимый окклюзионным элементом 204 блока для нейромодуляции и отбора образцов 102, может быть надут и/или расширен для по меньшей мере частичной окклюзии сосуда или полости рядом с участком лечения, как показано на Фиг. 6D (направление кровотока указано стрелками «BF»). После надувания и/или расширения окклюзионного элемента 218, отрицательное давление может быть активировано для вывода образца после нейромодуляции проксимально через порт отбора образцов 108 и полость отбора образцов 400 к проксимальной части 114 лечебного устройства ПО (например, к рукоятке 112). Предполагается, что окклюзия сосуда или полости выше участка лечения изолирует и/или предохранит целевые маркеры от высвобождения в сосуд или полость в результате нейромодуляции. Кроме того, полная или частичная окклюзия может вызывать накопление крови в сосуде или полости дистально от окклюзионного элемента 218, что облегчает сбор образца достаточного объема (например, 1-5 см<sup>3</sup>) для последующего анализа. Например, полость отбора образцов 400 может включать датчик *in vivo* (описан ниже) и/или тестирующий элемент (описан ниже), который может определять уровень биомаркеров в образце объемом менее примерно 1 см<sup>3</sup>. Поскольку в среднем почечная артерия содержит около 1 см собираемого биологического образца, окклюзионный элемент 218 может сохраняться в полностью или частично надутым и/или расширенном состоянии примерно 1-5 минут перед сбором, чтобы обеспечить достаточное накопление биологического образца в почечной артерии. Альтернативно, в некоторых вариантах осуществления сбор образца может происходить во время или после нейромодуляции без применения окклюзионного элемента 218. В этих случаях элемент для отбора образцов 202 может располагаться дистально от элемента для нейромодуляции 200, так чтобы быть ниже по кровотоку от участка лечения, и с большей вероятностью собирать целевые биомаркеры, полученные в результате нейромодуляции.

В некоторых вариантах осуществления сбор образца после нейромодуляции может включать повторный процесс надувания и/или расширения окклюзионного элемента 218, сбора первого количества образца, частичного спуска окклюзионного элемента 218 для обеспечения перфузии почечной артерии, последующего повторного надувания и/или повторного расширения окклюзионного элемента 218 для сбора второго количества образца. Такой повторный процесс можно применять для сбора любых необходимых количеств образцов, пока не будет достигнут достаточный объем образца. Как обсуждалось выше. Надувание и спускание окклюзионного элемента 218 можно контролировать автоматически или вручную, для достижения необходимого отношения окклюзии и перфузии. В некоторых вариантах осуществления терапевтический элемент 502 может быть сконструирован для радиального расширения в развернутое состояние

504 в участке лечения.

Фиг. 7 является видом сбоку, иллюстрирующим блок для нейромодуляции и отбора образцов 700, сконструированным в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения. Как показано, элемент для отбора образцов из блока для нейромодуляции и отбора образцов 700 может включать расширение для отбора проб 702, сконструированное для дистального расширения в междолевом сосуде IV (например, междоловой артерии (показана) и/или междоловой вене) почки К пациента. Считается, что ткань почки К может содержать более высокие концентрации целевых биомаркеров, чем артериальная кровь. Например, в некоторых вариантах осуществления расширение для отбора образцов 702 может включать удлиненный трубчатый элемент, расположенный с возможностью скольжения в полости отбора образцов 400. Расширение для отбора образцов 702 может иметь порт отбора образцов 706 на дистальной секции 704, сконструированный для расположения внутри или по меньшей мере рядом с междоловым сосудом IV почки. Проксимальный участок (не показан) расширения для отбора образцов может быть расположен на рукоятке 112, и им можно манипулировать для перемещения (например, продвижения в проксимальном направлении, продвижения в дистальном направлении, отклонения, изгибания, и т.д.) дистальной секции 704 расширения для отбора образцов 702. Например, в некоторых вариантах осуществления расширение для отбора образцов может быть вытянуто и/или втянуто, когда окклюзионный элемент 218 по меньшей мере частично закрывает почечную артерию ПА.

Фиг. 8 является видом сбоку, иллюстрирующим блок для нейромодуляции и отбора образцов 800, сконструированный в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения. Фиг. 9 является изображением на поперечном разрезе с торца, взятом по линии 9-9 на Фиг. 8. Обращаясь к Фиг. 8 и 9 вместе, блок для нейромодуляции и отбора образцов 102 может включать перфузионный ввод 802 проксимально к окклюзионному элементу 218, перфузионный вывод 804 дистально к окклюзионному элементу 218, и перфузионную полость 900, проходящую между перфузионным вводом и перфузионным выводом. В некоторых вариантах осуществления устройство для создания давления 902 (например, импеллер или насос) можно применять для продвижения крови через перфузионную полость через перфузионный ввод, и из перфузионной полости через перфузионный вывод.

Устройства, системы и способы для передачи образца после нейромодуляции от порта отбора образцов 108 к анализатору 120 и для анализа образца после нейромодуляции могут быть такими же, как описано выше по отношению к базовому образцу или образцу после нейромодуляции. Как только уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции определены, обрабатывающий контур, связанный с анализатором 120, рукояткой 112 и/или консолью 132, может сравнить уровень или активность биомаркера после нейромодуляции с базовым уровнем или активностью, и обеспечить обратную связь (аудио или визуальную) в режиме реального времени или относительно одновременную для врача, показывая эффективность нейромодуляции. Например, целевые биомаркеры для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке, могут проявлять изменение (например, двукратное или более, трехкратное или более, пятикратное или более, или десятикратное или более) уровня или активности в ответ на нейромодуляцию. Если обратная связь указывает, что нейромодулирующее воздействие не было эффективным, элемент для нейромодуляции 200 может быть повторно активирован (например, смещен, а затем повторно активирован) для выполнения второй нейромодуляции. При завершении второго

нейромодулирующего воздействия дополнительный образец после нейромодуляции может быть собран и проанализирован, чтобы определить, нужно продолжать лечение или нет. Этот процесс можно повторять, пока не будет выполнена достаточная нейромодуляция в участке лечения.

- 5 В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, эффективность почечной нейромодуляции можно определить путем детекции изменений уровня или активности отдельного целевого биомаркера. В других вариантах осуществления эффективность оценивают путем детекции изменений уровня или активности двух или более целевых биомаркеров. В некоторых из этих вариантов
- 10 осуществления нейромодуляция считается успешной, если каждый из целевых биомаркеров проявляет изменение уровня или активности. В других вариантах осуществления нейромодуляция считается успешной, если пороговое число или специфический набор или комбинация целевых биомаркеров проявляет изменение уровня или активности. В вариантах осуществления с применением двух или более
- 15 целевых биомаркеров целевые маркеры могут быть только белками, только не-белками, или комбинацией белков и не-белков.

- Целевые биомаркеры для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке, могут демонстрировать изменения уровня или активности в предварительно заданных временных пределах после нейромодуляции. В некоторых вариантах осуществления
- 20 способы из настоящей заявки обеспечивают мониторинг в режиме реального времени или относительно одновременный для эффективности ренальной нейромодуляции. Соответственно, определенные целевые биомаркеры для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке, могут проявлять изменения в уровне или активности во время нейромодуляции или относительно одновременно с нейромодуляцией.
- 25 Например, в некоторых вариантах осуществления целевые биомаркеры проявляют изменения уровня или активности в пределах 1 минуты, 2 минут, 5 минут, 10 минут, 15 минут или 30 минут нейромодуляции. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции определяют во время нейромодуляции или относительно одновременно с
- 30 нейромодуляцией (например, в пределах 1 минуты, 2 минут, 5 минут, 10 минут, 15 минут, или 30 минут от нейромодуляции). В некоторых вариантах осуществления уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции определяют в остром периоде (например, когда субъект все еще катетеризован и/или находится под анестезией). Альтернативно или в дополнение к изменению уровня или активности во время
- 35 нейромодуляции или относительно одновременно с нейромодуляцией, целевой биомаркер может проявлять изменение уровня или активности в последующее время (например, в хроническом периоде). Например, в некоторых вариантах осуществления целевой биомаркер проявляет изменение уровня или активности в пределах 2 часов, 4 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 7 суток, 14 суток, одного месяца.
- 40 Двух месяцев, четырех месяцев, или одного года после нейромодуляции. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции определяют спустя 2 часа или больше после нейромодуляции (например, в пределах 4 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 7 суток, 14 суток, одного месяца, двух месяцев, четырех месяцев, или одного года после
- 45 нейромодуляции). В некоторых вариантах осуществления изменения уровня или активности целевого биомаркера в этих более поздних моментах времени можно применять для оценки или классификации ответа субъекта на нейромодуляцию. Полученную информацию можно использовать для разработки моделей

прогнозирования для определения вероятности эффективности нейромодуляции у конкретного субъекта или субпопуляции.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящей заявке, позволяют создать шкалу биологической обратной связи, указывающую врачу на вероятность успеха процедуры нейромодуляции. В этих вариантах осуществления показатель по шкале биологической обратной связи в определенном диапазоне может указывать, что процедура была, вероятно, успешной, в то время как показатель вне этого диапазона указывает, что процедура была безуспешной. В других вариантах осуществления способы из настоящей заявки обеспечивают двойной индикатор «да или нет» для успеха процедуры нейромодуляции. В этих вариантах осуществления специфическое пороговое повышение или снижение уровня или активности целевого биомаркера или набора целевых биомаркеров может указывать, что процедура нейромодуляции была успешной. Например, специфическое пороговое изменение может указывать, что процедура нейромодуляции была успешной со специфическим доверительным интервалом (например, 95% или больше, 97% или больше, или 99% или больше). Информация, касающаяся изменений уровня или активности целевых биомаркеров, может быть объединена с одним или несколькими дополнительными параметрами, такими как температура или импеданс, при оценке эффективности нейромодуляции. Например, эффективность можно оценить на основе комбинации всех параметров, с изменениями уровня или активности целевого биомаркера, просто функционирующими в качестве одного из параметров.

Фиг. 10 является увеличенным изображением другого варианта осуществления блока для нейромодуляции и отбора образцов 1000, сконструированного в соответствии с настоящим изобретением. Фиг. 11 является видом на поперечном разрезе с торца, взятом по линии 11-11 на Фиг. 10. Обращаясь к Фиг. 10 и 11 вместе, блок для нейромодуляции и отбора образцов 1000 может включать один или несколько элементов, доставляющих энергию 104. Один или несколько портов для отбора образцов 1004 могут быть введены между одним или несколькими элементами, доставляющими энергию 104 вдоль поддерживающей структуры 210 блока для нейромодуляции и отбора образцов 1000. Как показано на Фиг. 11, открытый центральный канал 1102 контрольного элемента 1100 может применяться в качестве полости для проволочного направителя и полости отбора образцов, таким образом, уменьшая профиль доставки блока для нейромодуляции и отбора образцов 1000. Например, открытый центральный канал 1102 или совместная полость могут проходить проксимально от отверстия 212 на конце 214 блока для нейромодуляции и отбора образцов 1000.

Поддерживающая структура 210 и контрольный элемент 1100 могут по отдельности иметь одно или несколько отверстий 1004a, 1004b, соответственно, которые могут быть по окружности или аксиально выровнены и герметизированы для формирования прохода (например, порта для отбора образцов 1004) между внутренней частью сосуда и центральным каналом 1102. Центральный канал 1102 может соединяться с возможностью обмена жидкостью с источником отрицательного давления (не показан), таким как шприц или вакуум, для облегчения сбора биологического образца через порты для отбора образцов 1004 и/или дистальное отверстие 212 и через центральный канал 1102. Центральный канал 1102 может дополнительно включать односторонний клапан или затвор 1002 для снижения или предотвращения контаминации проксимальной части лечебного устройства ПО. Например, в некоторых вариантах осуществления затвор 1002 может быть открыт только при воздействии достаточного уровня отрицательного давления, так чтобы отбор образца мог проходить только в назначенное

время при нейромодуляции. Способы отбора и анализа биологического образца могут быть такими же, как описано выше со ссылкой на Фиг. 1-6D.

Фиг. 12 является отчасти схематической диаграммой, иллюстрирующей другой вариант осуществления системы 1200, включающей устройство для нейромодуляции 1202 (например, катетер) и отдельно устройство для отбора образцов 1204. Устройство для нейромодуляции 1202, как правило, подобно ранее описанному лечебному устройству 1202, однако, не включает элемент для отбора образцов 202 на дистальной части 118 удлиненного ствола 116. Подобно лечебному устройству ПО, устройство для нейромодуляции 1202 может включать элемент для нейромодуляции 200 на дистальной части 118 ствола 116. В некоторых вариантах осуществления устройство для отбора образцов 1204 включает извлекаемую часть 1206, элемент для отбора образцов 202, окклюзионный элемент 204, и удлиненный стержень 1210, проходящий между извлекаемой частью 1206 и элементом для отбора образцов и окклюзионным элементом 204. В некоторых вариантах осуществления устройство для отбора образцов 1204 может быть без окклюзионного элемента 204. Удлиненный стержень 1210 может быть сконструирован для размещения элемента для отбора образцов 202 и окклюзионного элемента 204 внутри сосуда (например, внутри почечной артерии) или внутри другой подходящей полости организма (например, внутри уретры) в участке лечения.

Удлиненный стержень 1210 устройства для отбора образцов 1204 может иметь полость отбора образцов (не показана), проходящую от одного или нескольких портов отбора пробы (не показан) элемента для отбора образцов 202 к извлекаемой части 1206. Стержень 1210 может дополнительно включать полость для надувания 500, проходящую от одного или нескольких отверстий для надувания 216 окклюзионного элемента 204 к выводу на проксимальной части 1208 стержня 1210. Проксимальная часть 1208 стержня 1210 может иметь адаптер стержня 1306 (например, адаптер люэровского типа) (Фиг. 13А), сконструированный для приема адаптера извлекаемой части 1304 (например, адаптера люэровского типа, форсунки, и т.д.) (Фиг. 13А) и формирования затвора (например, непроницаемого для жидкости затвора, воздухонепроницаемого затвора, и т.д.) с адаптером извлекаемой части 1304. Фиг. 13А иллюстрирует один вариант осуществления извлекаемой части 1300, сконструированный в соответствии с настоящим изобретением. Извлекаемая часть 1300 может быть шприцем, включающим полый главный корпус 1308 и поршень 1302. Поршень 1302 может быть расширен, как указано стрелкой А1, для втягивания биологического образца в полость для отбора образцов 400 и проксимально вдоль нее, посредством адаптера извлекаемой части 1304 и главного корпуса 1308. Поршень 1302 может быть продвинут в противоположном направлении для выталкивания образца. Например, извлекаемая часть 1300 может быть отделена от адаптера стержня 1306 и использована для переноса собранного образца к анализатору 120, являющегося частью консоли 132. Поршень 1302 может быть отжат для доставки образца к анализатору 120. В некоторых вариантах осуществления собранный образец может быть транспортирован к отдельному анализатору 120 (не показан). Образец можно анализировать с применением способов, описанных выше со ссылкой на Фиг. 1-6D.

Фиг. 13В иллюстрирует другой вариант осуществления извлекаемой части 1310, сконструированной в соответствии с настоящим изобретением, где извлекаемая часть 1310 является втулкой, имеющей первый порт 1312 и второй порт 1314. Например, первый порт 1312 может быть сконструирован для соединения с полостью для отбора образцов 400, а второй порт 1314 может быть сконструирован для соединения с полостью для надувания. Первый порт 1312 может дополнительно быть сконструирован

для приема извлекающего устройства (например, шприца, вакуума, и т.д.) (не показан). Второй порт 1314 может быть сконструирован для приема устройства для надувания (например, автоматического воздушного или жидкостного насоса) (не показан).

Фиг. 14 иллюстрирует другой вариант осуществления устройства для нейромодуляции 1400 и устройства для отбора образцов 1402, одновременно располагаемых внутри сосуда (например, почечной артерии), в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения. Фиг. 15 и 16 являются изображениями поперечного разреза с торца, взятыми вдоль линий 15-15 и 16-16, соответственно, на Фиг. 14. Обращаясь к Фиг. 14-16 вместе, удлиненный стержень 1210 устройства для отбора образцов 1402 может быть размещен с возможностью скольжения внутри полости 222 устройства для нейромодуляции 1400, и имеет полость для отбора образцов 1500. Биологический образец может быть собран через один или несколько портов для отбора образцов 1404, расположенных вдоль дистальной части устройства для отбора образцов 1402 и/или отверстие 1406 на дистальном конце устройства для отбора образцов 1402. Дистальная часть устройства для отбора образцов 1402 может продвигаться проксимально или дистально по отношению к устройству для нейромодуляции 1400. В некоторых процедурах устройство для нейромодуляции 1400 может быть по существу стационарным по отношению к сосуду до, во время и/или после доставки энергии (например, термической энергии, РЧ энергии, акустической энергии, и т.д.) к целевой ткани. В некоторых вариантах осуществления дистальная часть устройства для отбора образцов 1402 может продвигаться аксиально для получения образцов в любом участке при доставке энергии.

Фиг. 17 является изображением на поперечном разрезе *in vivo* воспринимающей системы 1700, включающей развертываемый элемент 1702 в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения. Элемент 1702 может перемещаться из сжатой конфигурации в расширенную конфигурацию (как показано), и может включать один или несколько агентов детекции, образующих по меньшей мере часть внешней поверхности 1708. В некоторых вариантах осуществления элемент 1702 находится в форме баллона, изготовленного из эластичного материала (например, силикона, эластомерного полимера, и т.д.). Соединители 1706 могут соединять датчики 1704 с консолью 132. Датчики 1704 могут быть сконструированы для детекции взаимодействия между агентом(ами) детекции и интересующими биологическими индикаторами, такими как биомолекулы, экспрессируемые на внутренней поверхности 1712 стенки сосуда 1710, ферменты, активируемые в ответ на лечение (например, абляцию), или тому подобные. Например, агент детекции может включать антитело для маркировки или связывания с секретируемыми или иным образом высвобождаемыми биомолекулами. Таким образом, биомолекулы можно улавливать удобным способом.

Для доставки воспринимающей системы 1700, элемент 1702 может быть в сжатой конфигурации для доставки, например, с помощью доставляющего стержня. После того, как элемент 1702 достигает необходимого участка, его можно надуть и/или расширить до иллюстрированной надутой, расширенной конфигурации. Внешняя поверхность 1708 может контактировать с внутренней поверхностью 1712 стенки 1710. Когда внешнюю поверхность 1708 элемента 1702 прижимают к стенке 1710, агент детекции может захватывать индикаторы (например, биомолекулы, биомаркеры, и т.д.) вдоль стенки 1710. Элемент 1702 может контактировать со стенкой сосуда 1710 в течение по меньшей мере 5 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, или 40 минут после лечения, для обеспечения экспрессии необходимого количества биомолекул на стенке сосуда 1710. В некоторых вариантах осуществления воспринимающая система 1700 может

применяться спустя сутки после абляции.

Фиг. 18 является увеличенным изображением на поперечном разрезе другого варианта осуществления *in vivo* воспринимающей системы 1800, содержащей блок для отбора образцов 1808 для *in vivo* анализа в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения. Блок для отбора образцов 1808 включает расширяемый элемент 1810, вводящий трубопровод 1816, и датчик 1804. Соединитель 1802 может обеспечивать сообщение между датчиком 1804 и консолью 132. Датчик 1804 может иметь один или несколько оптических воспринимающих элементов, химических воспринимающих элементов, электрических воспринимающих элементов, или тому подобного, для отправки сигнала через соединитель 1802 к консоли 132. Датчик 1804 располагается для анализа крови, прошедшей через вводящий трубопровод 1816, и содержащейся внутри камеры 1806.

При операции кровь протекает проксимально через вводящий трубопровод 1816 и в камеру 1806. Биологический образец может включать биомолекулы, секретируемые или высвобождаемые в ответ на лечение, или экспрессируемые молекулы, активируемые ферментами, но не ограничивается ими. В иллюстрированном варианте осуществления кровь может быть собрана в камеру 1806 для повышения концентрации молекул в камере 1806. В некоторых вариантах осуществления элемент 1810 может контактировать и взаимодействовать с биомолекулами на поверхности стенки артерии ПА для генерации вывода, как обсуждается со ссылкой на Фиг. 17. В некоторых вариантах осуществления биомолекулы хранятся в камере 1806 для последующей детекции, для усиления генерации протоколов и вывода.

Участок абляции М может быть расположен между элементами детекции или заграждающими элементами 1814, 1812. Заграждающие элементы 1814, 1812 могут быть в форме баллонного катетера. Например, заграждающий элемент 1814 может быть дистальным баллоном, а заграждающий элемент 1812 может быть проксимальным баллоном. Иллюстрированные биомолекулы могут быть молекулами, которые высвобождаются или секретируются стенкой сосуда ПА в ответ на абляцию. Вводящий трубопровод 1816 проходит через отверстие 1812 так, что биомолекулы, содержащиеся между заграждающими элементами 1814, 1812, могут быть выведены в камеру 1806. Односторонний клапан 1818 может быть расположен между камерой 1806 и соединителем 1802. Для удаления систему 1800 можно передвинуть проксимально от воспринимающего или заграждающего элемента 1812.

В некоторых вариантах осуществления устройство для отбора образцов 1808 включает один или несколько блоков для нейромодуляции для выполнения как нейромодуляции, так и детекции у пациента. Детекцию можно проводить до, во время и/или после процедуры нейромодуляции. Если необходимо, можно проводить любое число дополнительных процедур нейромодуляции. Эффективность терапии можно оценить с применением блока для отбора образцов 1808.

Фиг. 19 демонстрирует увеличенное изображение в перспективе аналитического элемента 1900, сконструированного в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения. Аналитический элемент 1900 может быть сконструирован для определения уровня или активности целевого биомаркера и/или для определения уровня целевого биомаркера в собранном образце. Аналитический элемент 1900 может иметь прямоугольное поперечное сечение, округлое поперечное сечение, и/или любую подходящую форму и/или размер. Аналитический элемент 1900 может быть относительно двумерным (например, по меньшей мере одно из длины L, ширины W или высоты H аналитического элемента 1900 составляет менее чем, или равно 0,10 мм), или

в некоторых вариантах осуществления аналитический элемент является относительно трехмерным. Одна или несколько внешних и/или внутренних поверхностей аналитического элемента 1900 может быть покрыта и/или импрегнирована агентом детекции и/или улавливающим агентом. Улавливающие агенты или агенты детекции могут быть иммобилизованы на поверхности, такой как бусы, смола, или одна или несколько поверхностей аналитического элемента 1900 и/или на бусах или смоле на одной или нескольких поверхностях аналитического элемента 1900. Примеры подходящих смол включают, например, гидрофобные смолы, катионо-/анионообменные смолы (например, карбоксиметил, сульфопропил/диэтиламин), смолы для иммобилизованной металл-аффинной хроматографии (IMAC), и полярные хроматографические смолы (например, силикагель). В тех вариантах осуществления, где применяется поверхность, такая как бусы или смола, все улавливающие агенты на поверхности могут быть специфическими для одного целевого биомаркера. Альтернативно, улавливающие агенты или агенты детекции для множества целевых биомаркеров могут присутствовать на одной поверхности, обеспечивая одновременную детекцию и анализ множества целевых биомаркеров.

В некоторых вариантах осуществления аналитический элемент 1900 может быть проницаемым (например, фильтром, через который биологический образец может течь, решетчатой конструкцией, содержащей проницаемые поры, и т.д.), и в некоторых вариантах осуществления аналитический элемент 1900 может быть относительно непроницаемым, но однако, обеспечивающим «липкую» поверхность, к которой окружающие целевые маркеры могут прикрепляться и/или прилипать/адсорбироваться.

Фиг. 20А является схематическим представлением одного режима работы для варианта осуществления «улавливающего» аналитического элемента 2000, сконструированного в соответствии с настоящим изобретением. Как показано, в некоторых вариантах осуществления целевые биомаркеры (Т) в окружающем образце могут прилипать к агенту детекции и/или улавливающему агенту(ам) (вместе обозначенным DC), нанесенным на поверхность и/или внутри инфраструктуры улавливающего аналитического элемента 2000. Фиг. 20В является схематическим представлением другого режима работы для варианта осуществления «метящего» аналитического элемента 2002, сконструированного в соответствии с настоящей технологией, как показано, в некоторых вариантах осуществления агенты детекции и/или улавливающие агенты (DC), нанесенные на поверхность и/или внутри инфраструктуры метящего аналитического элемента 2002, могут связываться или прилипать к проходящим и/или ближайшим целевым биомаркерам (Т), таким образом, отделяющимся от метящего аналитического элемента 2002. Агенты DC затем переносятся связанными целевыми биомаркерами (Т) и вероятно, могут быть идентифицированы во время последующего анализа собранного образца. В этих и других вариантах осуществления метящий аналитический элемент 2002 может также быть анализирован для определения уровня или активности целевого биомаркера. Различные аналитические элементы с различными агентами детекции и/или улавливающими агентами могут применяться при нейромодуляции для оценки различных целевых биомаркеров.

На Фиг. 21 показан аналитический элемент 2100, сконструированный в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, который может быть сконструирован для обеспечения визуальной индикации уровня или активности целевого биомаркера и/или эффективности нейромодуляции. Например, аналитический элемент 2100а имеет минимальное количество покрывающей биомолекулы или биомаркера

2102a, что указывает на относительно низкий уровень биомолекул или биомаркеров. Например, аналитический элемент 2100b имеет существенное количество покрывающей биомолекулы или биомаркера 2102b, что указывает на относительно высокий уровень биомолекул или биомаркеров. В некоторых вариантах осуществления аналитический элемент 2100c может быть отрицательным контролем. Аналитические элементы, обеспечивающие визуальную индикацию, могут быть расположены с возможностью удаления в пределах площади динамического потока (например, внутри полости отбора образцов 400 ствола 116) и/или внутри собранного образца, имеющего контролируемый объем (например, внутри контейнера в рукоятке 112, внутри контейнера в консоли 132, внутри отдельного контейнера, внутри анализатора в рукоятке 112 или консоли 132, внутри отдельного анализатора 120, и т.д.). После взаимодействия с образцом аналитический элемент 2100 может быть отделен от собранного образца для визуальной проверки и анализа, отделен от собранного образца для анализа в отдельном устройстве, и/или оставаться внутри собранного образца для анализа.

В некоторых вариантах осуществления, как показано на Фиг. 22А-22D, любой из аналитических элементов, описанных выше, можно применять внутри полости для отбора образцов 400 ствола 116 (Фиг. 22А), а в некоторых вариантах осуществления аналитические элементы можно применять в сочетании с анализатором 120 (например, в рукоятке 112 (Фиг. 22В) и/или с консолью 132 (Фиг. 22С), отдельным анализатором 2200 (Фиг. 22D), и т.д.) для определения уровня или активности целевых биомаркеров в образце. После контакта с образцом аналитический элемент 1900 может быть отделен от собранного образца для анализа в отдельном устройстве, и/или оставаться в собранном образце для анализа.

Фиг. 23 является изображением на поперечном разрезе части блока аналитического элемента 2300 в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения. Блок аналитического элемента 2300 включает один или несколько аналитических элементов 2304, экстракорпоральную рукоятку (не показана), прут 2306, стержень 2306, проходящий между рукояткой и аналитическим элементом 2304. Блок аналитического элемента 2300 может быть расположен с возможностью скольжения внутри полости для отбора образцов 400 лечебного устройства (показанного схематически на Фиг. 23 с целью иллюстрации). Рукояткой (не показана) блока 2300 можно манипулировать для перемещения стержня 2306 и/или аналитического элемента 2304 дистально и проксимально вдоль полости для отбора образцов 400. Полость для отбора образцов 400 может дополнительно включать односторонний клапан 790 или герметизирующий элемент, который обеспечивает вход образца (но не выход) через дистальное отверстие 2302 полости для отбора образцов. Соответственно, односторонний клапан предотвращает поступление в кровоток агентов детекции и/или улавливающих агентов, интегрированных с аналитическим элементом 2304.

При работе вакуум или другой источник отрицательного давления может применяться к полости для отбора образцов 400, заставляя биологический образец проходить проксимально через отверстие 2302 и односторонний клапан 790 и приходить в контакт или тесную близость с аналитическим элементом 2304 (например, улавливающим 2000 и/или маркирующим 2002 аналитическим элементом). При воздействии на образец блок аналитического элемента 2300 может быть: (а) извлечен проксимально через полость для отбора образцов 400 для выведения и визуальной проверки аналитического элемента 2304 (например, аналитического элемента с визуальной индикацией) и/или (б) извлечен проксимально для выведения и транспортировки к отдельному анализатору для анализа на отдельном анализаторе. При выведении аналитического элемента 2304, ствол 116

может оставаться расположенным внутри сосуда (например, почечной артерии) пациента, или в других вариантах осуществления, ствол 116 и блок аналитического элемента 2300 могут быть удалены одновременно. Используемый аналитический элемент 2304 может быть заменен новым аналитическим элементом и/или блоком аналитического элемента 2300, в то время как ствол 116 остается расположенным внутри почечной артерии пациента. В некоторых вариантах осуществления с применением маркирующего аналитического элемента маркированный биологический образец может быть извлечен проксимально через полость отбора образцов 400 (после контакта с маркирующим аналитическим элементом) в экстракорпоральный участок. Анализ маркированного образца может быть подобным описанному выше со ссылкой на Фиг. 1-6D.

Как показано на Фиг. 23 и 24 вместе, аналитический элемент 2304 для применения в блоке аналитического элемента 2300 может иметь любую подходящую форму, размер и/или ориентацию для улавливания и/или маркировки проходящего и/или ближайшего образца. Например, на Фиг. 23 аналитический элемент 2304 имеет внешнюю площадь поперечного сечения примерно такую же или слегка большую, чем внутренняя площадь поперечного сечения полости для отбора образцов 400. Аналитический элемент 2304 на Фиг. 25А может иметь относительно короткую осевую длину. Фиг. 24 демонстрирует аналитический элемент 2304, имеющий относительно короткую осевую длину, и меньшую внутреннюю площадь поперечного сечения, чем у полости для отбора образцов 400, так что существует пространство между аналитическим элементом 2304 и внутренней поверхностью полости для отбора образцов 400. Аналитический элемент 2304 может в целом иметь форму диска (Фиг. 24), цилиндра (Фиг. 23), или любую подходящую форму для обеспечения контакта с проходящим и/или ближайшим образцом.

Фиг. 25 демонстрирует блок аналитического элемента 2500, сконструированный в соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения, который может включать более одного аналитического элемента, расположенного в различных участках вдоль стержня 2508 и/или полости для отбора образцов 400, как указано на фигуре. В некоторых случаях множество аналитических элементов может быть размещено по отдельности друг от друга для обеспечения последовательного потока крови через аналитические элементы. Первый аналитический элемент 2502 и второй аналитический элемент 2504 могут одновременно подвергаться воздействию образца, и в некоторых вариантах осуществления блок аналитического элемента 2500 может включать экранирующий элемент 2506, сконструированный для избирательного воздействия на все или на части отдельных аналитических элементов. Например, блок аналитического элемента 2500 может иметь первый аналитический элемент 2502 для первого образца, и второй аналитический элемент 2504 для второго образца. Как показано на Фиг. 25, второй аналитический элемент 2504 может быть расположен внутри экранирующего элемента 2506 так, чтобы образец, передвигающийся через полость для отбора образцов 400, мог находиться в контакте с первым аналитическим элементом 2502, но не со вторым аналитическим элементом 2504 (например, для проведения первого измерения, для определения уровня целевого биомаркера перед нейромодуляцией, и т.д.). В некоторых вариантах осуществления первый аналитический элемент 2502 может быть извлечен из полости для отбора образцов 400 независимо от второго аналитического элемента 2504, а в других вариантах осуществления первый аналитический элемент 2502 и второй аналитический элемент 2504 могут быть извлечены одновременно. Далее, первый аналитический элемент 2502 и второй аналитический элемент 2504 могут располагаться вдоль одного и того же стержня, или одного или

нескольких отдельных стержней (не показано).

В некоторых вариантах осуществления аналитический элемент и/или блок аналитического элемента может применяться для анализа биомаркеров *in vivo*. Например, блок аналитического элемента может иметь датчик (не показан), который может определять, связаны ли целевые биомаркеры с аналитическим элементом, на основе по меньшей мере отчасти, например, колориметрических сигналов, флюоресценции, энергетических изменений (например, переноса тепла), электрических стимулов, или тому подобного. Датчик (не показан) может отправлять сигналы консоли 132 через соединитель 130, такой как сигнальный провод, который приварен, припаян, прикручен и/или иным образом присоединен к стволу 116. Соединитель 130 может проходить через ствол 116 за проксимальную часть 114 лечебного устройства 110, где он может функционально соединяться с консолью 132 в форме оборудования для обработки сигналов для стимуляции нервов. Например, консоль 132 может включать монитор целостности нерва NIM-Response™ («NIM»), поставляемый Medtronic Xomed из Джексонвилля, Флорида. В других вариантах осуществления соединитель 130 включает одно или несколько оптических волокон, которые посылают выходные данные/сигналы от датчика (не показан) и/или биомолекулы, взаимодействующие с агентами детекции, к консоли 132.

В других вариантах осуществления блок аналитического элемента может иметь многослойную конструкцию. Каждый слой может иметь различный агент детекции, чтобы маркировать различные биомолекулы. В других вариантах осуществления аналитический элемент имеет однослойную конструкцию. Длина аналитического элемента в направлении продольной оси ствола 116 может быть увеличена или уменьшена для контроля продолжительности времени, в течение которого образец контактирует с аналитическим элементом.

Обращаясь к фигурам 26А и 26В, в некоторых вариантах осуществления аналитический элемент 2600 может включать спектр характеристик детекции 2602 (например, ячейки, датчики, резервуары, или тому подобное). Как показано на Фиг. 26В, субстрат 2604 может быть гибким, чтобы сгибаться и устанавливаться в относительно малых полостях при сохранении достаточно большой площади поверхности для характеристик детекции 2602. В некоторых вариантах осуществления характеристики детекции 2602 могут включать резервуары, содержащие один или несколько агентов детекции и/или улавливающих агентов (например, меток). Можно использовать любое подходящее число характеристик детекции 2602 и режимов и конфигураций.

В некоторых вариантах осуществления блока аналитического элемента один или несколько аналитических элементов могут быть поставлены один на другой для доставки серии меток на образец, проходящий через них и/или ближайший к ним, и/или экспонирования избранных участков отдельных аналитических элементов для ближайшего образца. Например, как показано на Фиг. 27А и 27В, блок аналитического элемента 2700 может иметь первый аналитический элемент 2600a и второй аналитический элемент 2600b. Когда образец протекает через полость для отбора образцов 400, только характеристики детекции 2602a на первом элементе 2600a экспонируются для образца. Первый аналитический элемент 2600a может быть извлечен из полости для отбора образца 400 независимо от второго аналитического элемента 2600b, таким образом, экспонируя ранее скрытые характеристики детекции 2602b из второго аналитического элемента 2600b. Например, первый аналитический элемент 2600a можно применять для определения базового уровня или уровня биомаркера перед нейромодуляцией, а второй

аналитический элемент 2600b можно применять для определения уровня биомаркера после нейромодуляции.

### III. Избранные примеры способов для мониторинга нейромодуляции

Как упоминалось выше, настоящая методика направлена на различные варианты осуществления способов и процессов для мониторинга эффективности нейромодуляции путем детекции изменения уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров, связанных с нейромодуляцией. В отличие от многих обычных подходов, раскрытые способы, как ожидается, обеспечивают мониторинг в режиме реального времени или относительно одновременный мониторинг эффективности нейромодуляции. Также обеспечиваются способы и процессы для мониторинга эффективности неренальной нейромодуляции, путем детекции изменений уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров, связанных с нейромодуляцией. Способы и методики, описанные ниже, могут применяться с помощью одной из систем, описанных выше со ссылкой на Фиг. 1-27В, или других подходящих систем.

Как обсуждалось ранее, раскрытые способы можно применять для определения успеха процедуры нейромодуляции, т.е. того, привела ли процедура к частичной или полной неспособности или эффективному разрушению одного или нескольких целевых нервов. Например, в некоторых вариантах осуществления эти способы включают (а) определение базового уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров; (b) выполнение процедуры нейромодуляции; (с) определение уровня или активности целевого биомаркера(ов) после нейромодуляции; и (d) сравнение уровня или активности после нейромодуляции с базовым уровнем или активностью, где процедуру нейромодуляции классифицируют как успешную, если уровень или активность после нейромодуляции значительно отличается от базового уровня или активности. В некоторых вариантах осуществления значительная разница уровня или активности означает разницу на 1% или больше, например, на 2% или больше, на 3% или больше, на 4% или больше, на 5% или больше, на 10% или больше, на 20% или больше, или на 50% или больше. В других вариантах осуществления значительная разница уровня или активности означает разницу в 2 раза или более, например, в 3 раза или более, 4 раза или более, или 5 раз или более.

В других вариантах осуществления эти способы включают (а) выполнение процедуры нейромодуляции; (b) определение уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров после нейромодуляции; и (с) сравнение уровня или активности после нейромодуляции с предварительно определенным пороговым уровнем или активностью, где процедуру нейромодуляции классифицируют как успешную, если уровень или активность после нейромодуляции превышают предварительно определенный пороговый уровень или активность. В других вариантах осуществления эти способы включают: (а) выполнение процедуры нейромодуляции; (b) определение уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров после нейромодуляции; и (с) сравнение уровня или активности после нейромодуляции с предварительно определенным диапазоном уровня или активности, где процедуру нейромодуляции классифицируют как успешную, если уровень или активность после нейромодуляции выходят за пределы предварительно определенного диапазона уровня или активности. В некоторых вариантах осуществления уровень или активность целевых биомаркеров после нейромодуляции определяют в остром периоде, например, в пределах 30 минут или менее после денервации, таким образом, обеспечивая оценку эффективности нейромодуляции у все еще катетеризованного субъекта. Однако в других вариантах осуществления уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции

могут быть измерены в хроническом периоде, например, в пределах нескольких часов, суток, недель или месяцев после денервации.

В некоторых вариантах осуществления способы, обеспеченные в настоящей заявке, включают (a) определение базового уровня или активности одного или нескольких  
5 целевых биомаркеров; (b) по меньшей мере частичное ингибирование активности симпатических нервов в почечном нерве субъекта посредством блока для нейромодуляции (более подробно обсуждается ниже), (c) определение уровня или активности целевого биомаркера(ов) после нейромодуляции, и (d) сравнение уровня или активности после нейромодуляции с базовым уровнем или активностью, где  
10 процедура нейромодуляции классифицируется как успешная, если уровень или активность после нейромодуляции существенно отличается от базового уровня или активности.

Также описаны некоторые варианты осуществления способов определения активности биомаркеров у пациента в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых из  
15 этих вариантов осуществления эти способы включают (a) транслюминальное размещение элемента, доставляющего энергию, из катетера в целевом кровеносном сосуде пациента и по соседству с целевыми нервными волокнами, (b) по меньшей мере частичную абляцию целевых нервных волокон посредством элемента, доставляющего энергию, (c) захват множества из по меньшей мере одного типа биомаркеров в улавливающем  
20 компартменте катетера, где биомаркер секретируется в результате процедуры абляции, (d) секвестрацию множества из по меньшей мере одного типа биомаркеров в улавливающем компартменте катетера для концентрации биомаркера, (e) связывание биомаркера по меньшей мере с одним иммобилизованным улавливающим агентом, расположенным на внутренней поверхности улавливающего компартмента, и (f)  
25 определение концентрации биомаркера, где концентрация соответствует, по меньшей мере отчасти, степени абляции целевых нервных волокон.

Целевым биомаркером(ами) для применения в сочетании со способами, раскрытыми в настоящей заявке, может быть любая биомолекула, проявляющая количественно определяемое и обнаруживаемое изменение уровня или активности после  
30 нейромодуляции необходимым образом. В некоторых вариантах осуществления целевыми биомаркерами могут быть белки или их фрагменты. В этих вариантах осуществления изменения уровня белка могут относиться к изменению экспрессии (по результатам анализа уровня мРНК или белка) или секреции. В других вариантах осуществления целевые биомаркеры могут быть малыми молекулами, пептидами, или  
35 другими небелковыми соединениями. В некоторых вариантах осуществления обеспечиваются композиции и наборы, содержащие один или несколько целевых биомаркеров для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке.

В тех вариантах осуществления, в которых используются белковые целевые биомаркеры, целевыми биомаркерами могут быть один или несколько белков, вовлеченных в гибель клеток, апоптоз, модуляцию метаболизма, окислительный стресс, или путь нейроэндотелиальной взаимосвязи, или белков, вовлеченных в нейромодуляцию, модуляцию гормонов, ответ нейронов на стресс, регенерацию нейронов, эндотелиальную вазодилатацию или вазоконстрикцию, модуляцию эфферентной и афферентной симпатической активации, или регуляцию продукции катехоламинов. Специфические классы белков, которые можно применять в качестве  
40 целевых биомаркеров в сочетании со способами, раскрытыми в настоящей заявке, включают эндотелины, нейротрофины, вазоконстрикторные пептиды, рецепторы клеточной поверхности, белки теплового шока или модифицированные белки теплового

шока, секретируемые воспалительные цитокины или хемокины, и белки из ренин-ангиотензиновой системы, но не ограничиваются ими. Белковые целевые биомаркеры для применения в представленных способах могут быть белками клеточной поверхности, секретируемыми белками, или внутриклеточными белками. В некоторых из этих вариантов осуществления белок может быть рецептором клеточной поверхности, экспрессированным на стенке сосуда, секретируемым белком, проявляющим повышенные или пониженные уровни секреции после абляции, и/или ферментом, проявляющим повышенную или пониженную активность после абляции (см., например, Фиг. 28).

Как упоминалось ранее, в тех экспериментах, в которых применяются небелковые целевые биомаркеры, целевые биомаркеры могут быть малыми молекулами, такими как катехоламины или другие нейромедиаторы (в частности, такими, которые связаны симпатической нервной активностью), такие как НЭ, NPY, эпинефрин или дофамин; секретируемыми гормональными или другими растворимыми эндокринными молекулами, или секретируемыми метаболитами или клеточным детритом.

В некоторых вариантах способов, раскрытых в настоящей заявке, изменение уровня или активности целевых биомаркеров происходит в участке нейромодуляции или поблизости от него (например, в участке абляции или поблизости от него). В этих вариантах осуществления изменение может быть определено в участке нейромодуляции или поблизости от него, или в биологическом образце, полученном в участке нейромодуляции или поблизости от него. Например, если нейромодуляцию проводят в почке или поблизости от нее (например, в почечной артерии), изменения в уровне или активности целевого биомаркера можно измерить в биологическом образце, взятом в почке или поблизости от нее. Термин «биологический образец», используемый в настоящей заявке, может означать любую жидкость организма (например, кровь, плазму, мочу, и т.д.) или ткань, которая может содержать один или несколько целевых биомаркеров. Таким образом, биологический образец, полученный из почки или поблизости от нее, может быть кровью или тканью из почечных артерий, почечных вен, или где-либо еще в почечной системе. Целевой биомаркер, связанный с ренальной нейромодуляцией, может проявлять изменения в экспрессии или активности в любом или всех из этих участков. Альтернативно или в дополнение к локально измеряемым изменениям уровня или активности, в некоторых вариантах осуществления целевые биомаркеры могут проявлять изменения уровня или активности в областях, удаленных от участка нейромодуляции. В некоторых вариантах осуществления сбор целевых биомаркеров может осуществляться системно, например, путем взятия образца крови или мочи. В некоторых вариантах осуществления локальный отбор целевого биомаркера может быть предпочтительней системного отбора, поскольку он обеспечивает более высокую концентрацию целевого биомаркера, и может обеспечить более быстрые или точные результаты, чем системный отбор. В других вариантах осуществления может не отдаваться предпочтение локальному или системному отбору, или может быть предпочтительным системный отбор, например, из-за простоты отбора.

Целевой биомаркер(ы) для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке, может проявлять изменение уровня или активности, коррелирующее с абляцией нерва и/или уровнями НЭ, например, абляцией нерва и/или уровнями НЭ в почке. В некоторых вариантах осуществления изменения в уровне или активности целевого биомаркера могут быть прямым результатом нейромодуляции, например, прямым ответом на повреждение нейронов. В некоторых из этих вариантов осуществления целевой биомаркер может проявлять изменения в активности или уровне в результате

васкулярно-нейрональной взаимосвязи (см., например, Фиг. 29). Например, целевой биомаркер может быть целевым биомаркером на основе эндотелия, вазоконстриктором, вазодилататором, нейромодулятором, нейротрофическим фактором, катехоламином, или сосудистым фактором, отвечающим на сигнальные молекулы, такие как АТФ, нейромедиаторы, или кальций, которые проявляют повышенные или пониженные уровни как непосредственный результат нейромодуляции. Изменения уровня или активности целевого биомаркера может быть показателем синаптического выброса таких веществ, как малые молекулы (например, кальций) или нейротрансмиттеры, в результате повреждения аксонов, стресса аксонов, или аксонэктомии. Например, симпатическая денервация может приводить к выбросу резервов НЭ, NPY или дофамина на синаптических окончаниях почки, приводя к повышению, которое можно собрать и выявить в почечной артериальной или венозной крови или где-либо еще, например, в системной крови или моче. В других вариантах осуществления изменения уровня или активности целевого биомаркера могут быть непрямым/суррогатным ответом на процедуру нейромодуляции (см., например, Фиг. 30). Например, целевой биомаркер может быть белком, таким как белок воспалительного или противовоспалительного пути, пути ответа на тепловой шок, или пути ответа на стресс, проявляющим изменения уровня или активности в ответ на РЧ воздействие из изменение температуры в участке абляции или рядом с ним.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, эффективность нейромодуляции контролируют путем детекции изменений уровня или активности отдельного целевого биомаркера. В других вариантах осуществления эффективность контролируют путем детекции изменений уровня или активности двух или более целевых биомаркеров. В некоторых из этих вариантов осуществления нейромодуляция классифицируется как успешная, если каждый из целевых биомаркеров проявляет изменение уровня или активности. В других вариантах осуществления нейромодуляция классифицируется как успешная, если пороговое число или специфический набор или комбинация целевых биомаркеров проявляет изменение уровня или активности. В тех вариантах осуществления, в которых применяются два или более целевых биомаркеров, целевые маркеры могут быть все белками, все не белками, или комбинацией белков и не белков.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, базовый уровень или активность целевого биомаркера получают от субъекта, подвергающегося нейромодуляции. Например, уровень или активность целевого биомаркера могут быть измерены у субъекта в один или несколько моментов времени перед нейромодуляцией. Базовое значение может представлять уровень или активность целевого биомаркера в специфический момент времени перед нейромодуляцией, или оно может представлять средний уровень или активность в два или несколько моментов времени перед нейромодуляцией. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления базовое значение основано на уровне или активности целевого биомаркера немедленно перед нейромодуляцией (т.е. после катетеризации субъекта). Альтернативно, базовое значение для конкретного целевого биомаркера может быть получено из стандартного значения для целевого биомаркера в популяции в целом или в конкретной субпопуляции. В некоторых вариантах осуществления базовый уровень или активность целевого биомаркера определяют с применением того же самого способа, который затем применяют для определения уровня или активности целевого биомаркера после нейромодуляции. В некоторых вариантах осуществления изменения уровня или активности целевого биомаркера рассчитывают на основе разницы между базовым

уровнем или активностью, и уровнем или активностью после нейромодуляции. Например, дифференциал (дельта) в уровнях экспрессии целевого биомаркера может быть разницей между экспрессией целевого биомаркера в специфический момент времени до и после нейромодуляции.

5 Целевые биомаркеры для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке, могут проявлять двукратное или большее изменение уровня или активности в ответ на нейромодуляцию. Например, целевой биомаркер может быть белком, проявляющим двукратное или большее повышение или снижение экспрессии или секреции после нейромодуляции. В некоторых из этих вариантов осуществления целевой биомаркер  
10 проявляет трехкратное или большее, пятикратное или большее, или десятикратное или большее изменение уровня или активности в ответ на нейромодуляцию.

В некоторых вариантах осуществления целевые биомаркеры для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке, проявляют изменение уровня или активности в пределах предварительно заданного диапазона времени после нейромодуляции. В  
15 некоторых вариантах осуществления способы, приведенные в настоящей заявке, обеспечивают мониторинг в режиме реального времени или относительно одновременный мониторинг эффективности нейромодуляции. Соответственно, некоторые целевые биомаркеры для применения в способах, раскрытых в настоящей заявке, могут проявлять изменение уровня или активности во время нейромодуляции, или относительно одновременно с нейромодуляцией. Например, в некоторых вариантах осуществления целевой биомаркер проявляет изменение уровня или активности в пределах 1 минуты, 2 минут, 5 минут, 10 минут, 15 минут, или 30 минут нейромодуляции. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции определяют во время нейромодуляции или  
20 относительно одновременно с нейромодуляцией, т.е. в пределах 1 минуты, 2 минут, 5 минут, 10 минут, 15 минут, или 30 минут нейромодуляции. В предпочтительных вариантах осуществления уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции определяют в остром периоде, т.е. пока субъект катетеризован и/или находится под наркозом. Альтернативно или в дополнение к изменению уровня или  
30 активности во время нейромодуляции или относительно одновременно с нейромодуляцией, целевой биомаркер может проявлять изменение уровня или активности в более поздний момент времени (например, в хроническом периоде). Например, в некоторых вариантах осуществления целевой биомаркер проявляет изменение уровня или активности в пределах 2 часов, 4 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 7 суток, 14 суток, одного месяца, двух месяцев, четырех месяцев, или одного года после нейромодуляции. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления уровень или активность целевого биомаркера после нейромодуляции определяют спустя 2 часа или более после нейромодуляции, т.е. в пределах 2 часов, 4 часов, 6 часов, 8 часов, 12 часов, 24 часов, 48 часов, 72 часов, 7 суток, 14 суток, одного месяца, двух месяцев, 40 четырех месяцев, или одного года после нейромодуляции. В некоторых вариантах осуществления изменения уровня или активности целевых биомаркеров эти более поздние моменты времени можно применять для оценки или классификации ответа субъекта на нейромодуляцию. Полученную информацию можно применять для разработки прогнозирующих моделей для определения вероятности эффективности нейромодуляции у конкретного субъекта или субпопуляции.

Способы, раскрытые в настоящей заявке, можно применять для контроля эффективности нейромодуляции, проводимой с применением различных подходящих методик. Как упоминалось ранее, нейромодуляция может быть электрически

индуцированной, термически индуцированной, химически индуцированной, или индуцированной другим подходящим способом или комбинацией способов в одном или нескольких участках лечения во время процедуры лечения. Например, нейромодуляцию можно проводить путем доставки однополярной или биполярной

5 радиочастотной (РЧ) энергии, микроволновой энергии, лазерного света или оптической энергии, магнитной, ультразвуковой энергии (например, доставляемого внутри сосуда ультразвука, экстракорпорального ультразвука, высокочастотного ультразвука (ВЧУЗ)), прямого переноса энергии, и/или криотерапевтической энергии к целевой ткани в участке лечения для индукции одного или нескольких необходимых эффектов в участке лечения.

10 Участок лечения может быть участком, приближенным к одному или нескольким нервам, подлежащим нейромодуляции. В некоторых вариантах осуществления участок лечения расположен в сосудах или другой полости тела, или рядом с ними. Например, участок лечения для ренальной нейромодуляции может быть в почечной артерии или рядом с ней. В некоторых вариантах осуществления идентичность целевых биомаркеров

15 может варьировать в зависимости от используемого способа нейромодуляции. Например, нейромодуляция с применением РЧ энергии может приводить к изменениям уровня или активности иного набора целевых биомаркеров, чем криотерапия. В других вариантах осуществления специфический целевой биомаркер или набор целевых биомаркеров может быть эффективным для мониторинга эффективности в ряде методик

20 нейромодуляции.

В некоторых вариантах осуществления изменения уровня или активности целевого биомаркера можно применять в прогнозе сопутствующих заболеваний, на которые напрямую или опосредованно влияет нейромодуляция. В других вариантах осуществления изменения уровня или активности целевого биомаркера можно применять

25 для прогнозирования ответа субъекта на нейромодуляцию.

Определение базового и/или после нейромодуляции уровня или активности целевого биомаркера можно проводить с применением любого ранее описанного способа и/или способов, раскрытых в настоящей заявке. В некоторых вариантах осуществления, например, определение уровня или активности целевого биомаркера применяет способ

30 детекции, обеспечивающий результаты в остром периоде после нейромодуляции. Если целевой биомаркер является секретируемой биомолекулой, или биомолекулой клеточной поверхности, определение уровня или активности целевого биомаркера можно проводить с применением одного или нескольких улавливающих агентов или агентов детекции. Если целевым биомаркером является внутриклеточная биомолекула, определение

35 уровня или активности целевого биомаркера можно проводить с применением методик визуализации/спектроскопии, обеспечивающих оценку уровня или активности неинвазивным способом. В других вариантах осуществления уровень или активность внутриклеточного целевого биомаркера может требовать отбора образца ткани.

В некоторых вариантах осуществления определение базового уровня или уровня после нейромодуляции для целевого биомаркера можно проводить с применением

40 одного или нескольких улавливающих агентов, которые специфически связываются с целевым биомаркером, таким как антитело или его эпитоп-связывающий фрагмент (см., например, Фиг. 31; стенка артерии со связанным меченым антителом (верхняя панель) или секретируемым (нижняя панель) целевым биомаркером), лиганд для целевого

45 биомаркера; рецептор, для которого целевой биомаркер является лигандом; нуклеиновая кислота, комплементарная последовательности мРНК, кодирующей целевой биомаркер; или любой другой агент, специфически связывающийся с целевым биомаркером. В этих вариантах осуществления целевой биомаркер выявляют на основе связывания с

улавливающим агентом.

Определение базовой активности или активности после нейромодуляции для целевого биомаркера можно проводить с применением агента детекции, осуществляющего функциональное взаимодействие с целевым биомаркером, таким как субстрат для целевого биомаркера, или фермент или каталитическое антитело, для которых целевой биомаркер является субстратом (см., например, Фиг. 31; ножницы представляют агент ферментативной детекции, способный расщеплять целевой биомаркер). В этих вариантах осуществления активность целевого биомаркера определяют на основе присутствия специфической функции (например, превращения субстрата). Альтернативно, определение активности целевого биомаркера можно проводить с применением улавливающего агента, специфичного для ферментативного продукта или побочного продукта целевого биомаркера.

Улавливающие агенты или агенты детекции для применения при определении активности целевого биомаркера могут быть в растворе, или могут быть иммобилизованы на такой поверхности, как гранула, смола, или одна или несколько поверхностей устройства для нейромодуляции или другого лечебного устройства, его компонента, или отдельного улавливающего устройства. Примеры подходящих смол включают, например, гидрофобные смолы, катионо/анионообменные смолы (например, карбоксиметил, сульфопропил/диэтиламин), смолы для аффинной хроматографии с использованием иммобилизованных металлов (IMAC), и полярные хроматографические смолы (например, силикагель). В тех вариантах осуществления, в которых применяют такую поверхность, как гранула или смола, все улавливающие агенты на поверхности могут быть специфичными к единственному целевому биомаркеру. Альтернативно, улавливающие агенты или агенты детекции для множества целевых биомаркеров могут присутствовать на единственной поверхности, обеспечивая одновременную детекцию и анализ множества целевых биомаркеров. В тех вариантах осуществления, в которых агенты для захвата или агенты детекции иммобилизованы на одной или нескольких поверхностях лечебного устройства, его компонента, или отдельном улавливающем устройстве, улавливающие агенты или агенты детекции могут быть снаружи устройства, т.е. в прямом контакте с артериальной кровью или стенкой артерии. В других вариантах осуществления улавливающие агенты или агенты детекции могут быть на внутренней поверхности, такой как внутренняя часть катетера или улавливающего компартмента.

В некоторых вариантах осуществления связывание целевого биомаркера с улавливающим агентом и/или взаимодействие целевого биомаркера с агентом детекции приводит к получению количественно определяемого сигнала. Этот количественно определяемый сигнал может быть, например, колориметрическим, флуоресцентным, тепловым, энергетическим или электрическим сигналом. В некоторых вариантах осуществления этот сигнал может быть передан к внешнему устройству визуального вывода (см., например Фиг. 32). В некоторых вариантах осуществления улавливающий агент или агент детекции могут быть маркированы, например, с ферментативной или радиоактивной меткой. Улавливающий агент или агент детекции могут быть субстратом связывания для вторичного улавливающего агента, такого как меченое антитело.

В некоторых вариантах осуществления связывание целевого биомаркера с улавливающим агентом приводит к генерации сигнала, который может быть передан к внешнему контролирующему устройству. Например, связывание целевого биомаркера с улавливающим агентом или агентом детекции можно определить с применением высокочувствительной флуоресцентной методики, такой как способ резонансного переноса энергии (например, ферстеровского резонансного переноса энергии,

биоломинесцентного резонансного переноса энергии, или поверхностного плазмонного резонансного переноса энергии). Фиг. 33 иллюстрирует вариант осуществления квантовой точки для генерации сигнала на основе связывания целевой биомолекулы с агентом, улавливающим аффинный лиганд (например, антитело, пептид, низкомолекулярное лекарство, или ингибитор). Квантовые точки являются полупроводниковыми кристаллами нанометрового размера, флюоресцирующими при возбуждении светом с подходящей частотой (см., например, Xing Nat Protoc 2:1152 (2007)). Испускаемый свет регулируется размером нанокристалла, и диапазоном частот возбуждения от области, близкой к инфракрасной, до ультрафиолетовой. Динамическая визуализация через кожу была продемонстрирована у животных с применением излучения, близкого к инфракрасной области.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в настоящей заявке, определение базового уровня или активности, или уровня или активности после нейромодуляции для целевого биомаркера проводят с применением любого способа на основе иммуноанализа. Например, уровень целевого биомаркера можно определить с применением электрохимического иммунодатчика (см., например, Фиг. 34), обеспечивающего генерацию сигнала, зависящего от концентрации (см., например, Centi Bioanalysis 1:1271 (2009); Rusling Analyst 135:2496 (2010)). Антитела для применения в определении уровня или активности целевого биомаркера на основе иммуноанализа могут быть мечеными или не мечеными.

Определение базового уровня или активности, и/или уровня или активности после нейромодуляции для целевого биомаркера можно проводить *in vivo* в некоторых вариантах осуществления. Например, определение можно проводить с применением того же самого устройства, которое применяется для выполнения нейромодуляции, или компонента, прикрепленного к лечебному устройству. Альтернативно, определение уровня или активности биомаркера можно проводить с применением отдельного устройства. В некоторых из этих вариантов осуществления отдельное устройство может быть доставлено к участку нейромодуляции через тот же самый катетер, который применяется для доставки лечебного устройства. Однако в другом варианте осуществления определение базового уровня или активности, и/или уровня или активности после нейромодуляции для целевого биомаркера проводят *ex vivo*.

В некоторых вариантах осуществления взаимодействие между целевым биомаркером и улавливающим агентом или агентом детекции происходит в участке нейромодуляции или поблизости от него, например, рядом с почечной артерией. В некоторых из этих вариантов осуществления целевой биомаркер связывается с улавливающим агентом или агентом детекции в кровотоке или на поверхности стенки артерии. В этих вариантах осуществления улавливающий агент или агент детекции может быть в растворе (т.е. в кровотоке) или иммобилизован на поверхности, контактирующей с кровотоком и/или стенкой артерии. Например, устройство или его компонент, в котором интегрирован улавливающий агент или агент детекции, может быть баллоном, покрытым одной или несколькими молекулами детекции, надуваемым, чтобы касаться стенки артерии, подвергнутой абляции (см., например, Фиг. 35, нижняя панель). Захваченные целевые биомаркеры могут быть подвергнуты детекции *in vivo*, или устройство на основе баллона может быть удалено для детекции целевого биомаркера *ex vivo*.

Однако в других вариантах осуществления взаимодействие между целевым биомаркером и улавливающим агентом или агентом детекции можно осуществлять вне участка нейромодуляции. Например, целевые биомаркеры могут быть удалены из участка нейромодуляции и секвестрированы в улавливающем компартменте (см.,

например, Фиг. 35, верхняя панель). В тех вариантах осуществления, в которых применяется улавливающий компартмент, улавливающий компартмент может быть расположен *in vivo* или *ex vivo*. В некоторых из этих вариантов осуществления улавливающий компартмент может исходно располагаться *in vivo*, а затем удален из организма для анализа (т.е. удален из организма перед контактом с улавливающим агентом или агентом детекции). В некоторых вариантах осуществления целевой биомаркер может контактировать с улавливающим агентом или агентом детекции внутри улавливающего компартмента. В других вариантах осуществления экспонирование для улавливающего агента или агента детекции может происходить после извлечения биологического образца из улавливающего компартмента. В некоторых вариантах осуществления целевые биомаркеры могут быть сконцентрированы до или одновременно с экспонированием для улавливающего агента или агента детекции. В тех вариантах осуществления, в которых применяется улавливающий компартмент, концентрирование может быть выполнено в улавливающем компартменте или после извлечения биологического образца из улавливающего компартмента. В некоторых вариантах осуществления концентрирование целевых биомаркеров может быть проведено с применением одного или нескольких фильтров, интегрированных в улавливающее устройство или улавливающем компартменте. Например, первый фильтр на дистальном конце улавливающего компартмента может быть выбран так, чтобы обеспечить проход целевого биомаркера в улавливающий компартмент с предотвращением прохода других биомолекул. Второй фильтр на проксимальном конце улавливающего компонента может быть выбран так, чтобы предотвратить проход целевого биомаркера из улавливающего компартмента при обеспечении выхода крови из улавливающего компартмента. Посредством применения одного или нескольких фильтров целевой биомаркер может быть сконцентрирован в улавливающем компартменте. Альтернативно или в дополнение к применению фильтров, один или несколько дополнительных этапов могут быть предприняты для концентрации целевых биомаркеров в улавливающем компартменте, или после извлечения из улавливающего компартмента. Например, целевые биомаркеры могут быть сконцентрированы с применением гранул.

Примерный вариант осуществления способа и устройства для детекции целевого биомаркера показан на Фиг. 36. В этом варианте осуществления образце крови, содержащий целевые биомаркеры А и В, захватываются рядом с участками абляции с применением улавливающего устройства на основе катетера (Фиг. 36А), как более подробно описано ниже. Этот этап захвата приводит к секвестрации целевых биомаркеров в улавливающем компартменте, где концентрируются биомаркеры. Целевые биомаркеры связываются с одним или несколькими иммобилизованными улавливающими агентами на внутренней поверхности улавливающего компартмента (Фиг. 36В). Связывание целевых биомаркеров на иммобилизованных улавливающих агентах приводит к генерации сигнала, передаваемого к устройству *ex vivo* через генератор выходного сигнала (Фиг. 36С). Примеры таких устройств для проведения этих и других вариантов осуществления описаны более подробно выше со ссылкой на Фиг. 1-27В.

В некоторых вариантах осуществления приведенные способы обеспечивают шкалу биологической обратной связи, указывающую врачу на вероятность успеха процедуры нейромодуляции. Например, нахождение значения биологической обратной связи в определенных пределах указывает, что процедура, вероятно, была успешной, в то время как выход значения за эти пределы указывает, что процедура была безуспешной (см.,

например, Фиг. 37). В других вариантах осуществления приведенные способы обеспечивают двойной индикатор «да или нет» для успеха процедуры нейромодуляции. В этих вариантах осуществления специфический порог повышения или снижения уровня или активности целевого биомаркера или набора целевых биомаркеров указывает, что процедура нейромодуляции была успешной. В некоторых из этих вариантов осуществления специфическое пороговое изменение указывает, что процедура нейромодуляции была успешной, со специфическим доверительным интервалом (например, 95% или больше, 97% или больше, или 99% или больше). В некоторых вариантах осуществления информация, касающаяся изменений уровня или активности целевого биомаркера, может быть объединена с одним или несколькими дополнительными параметрами, такими как температура, данные о нервных сигналах, или импеданс, при оценке эффективности нейромодуляции. Далее, эффективность можно оценивать на основе комбинации всех параметров, с изменениями уровня или активности целевого биомаркера, просто функционирующими в качестве одного из параметров.

Например, как раскрыто в Примере 1 ниже, набор белков - кандидатов для целевых биомаркеров был исследован *in vivo* для идентификации белков, проявляющих изменение уровня экспрессии в почечной ткани в различные моменты времени после абляции. Это привело к идентификации набора секретлируемых, клеточно-поверхностных и внутриклеточных белковых целевых биомаркеров, которые показали повышение или снижение уровней экспрессии спустя 10 минут, 24 часа и 7 суток после абляции.

Примеры секретлируемых белковых целевых биомаркеров, для которых отмечалась повышающая регуляция в пределах 10 минут после абляции, включают нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), кальцитонин-зависимый полипептид бета (CALCB, CGRP), CD40L лиганд (CD40L, CD40LG), кластерин (CLU), эндотелин-3 (EDN3), интерлейкин 10 (IL-10), и калликреин B1 (KLKB1). Примеры клеточно-поверхностных белковых целевых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 10 минут после абляции, включают селектин E (SELE) и DnaJ (Hsp40) гомолог 4 члена суперсемейства A (DNAJA4). Примеры внутриклеточных белковых целевых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 10 минут после абляции, включают 2 член семейства BTG2 (BTG2), DNAJA4, DnaJ (Hsp40) гомолог 1 члена суперсемейства B (DNAJB1), гомолог вирусного онкогена мышинной остеосаркомы FBJ (FOS), белок теплового шока 27 кДа 1 (HSPB1), белок теплового шока 60 кДа 1 (HSPD1), и белок теплового шока 105 кДа/110 кДа 1 (HSPH1).

Примеры секретлируемых белковых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 24 часов после абляции, включают костный морфогенетический белок 7 (BMP7), IL-10, член 1B суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 1B (TNFRSF1B), и фактор, ингибирующий лейкемию (LIF). Примеры клеточно-поверхностных белковых целевых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 24 часов после абляции, включают АТФазы/Na/K транспортирующий альфа-1 полипептид (ATP1A1), эндотелиновый рецептор типа В (ETB, EDNRB), интегрин альфа М (ITGAM, CD11b), 5 член семейства растворимых переносчиков 2 (облегченный переносчик глюкозы/фруктозы) (SLC2A5/GLUT5), SELE, толл-подобный рецептор 4 (TLR4), и TNFRSF1B. Примеры поверхностных белковых целевых биомаркеров, которые подвергаются понижающей регуляции в течение 24 часов после абляции, включают рецептор меланокортина 2 (MC2R). Примеры внутриклеточных белковых целевых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 24 часов после абляции, включают гемоксигеназу (дециклизирующую) 1 (HMOX-1), белок теплового шока 70 кДа 5 (HSPA5), HSPD1, HSPH1, ATP1A1, и

супероксиддисмутаза 2 (SOD2).

Примеры секретируемых белковых целевых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 7 суток после абляции, включают натрийуретический пептид В (BNP), CD40L, CLU, Fas лиганд (FASLG), IL-10, TNFRSF1B, и LIF. Примеры секретируемых белковых целевых биомаркеров, подвергающихся понижающей регуляции в течение 7 суток после абляции, включают нейротрофин 3 (NTF3). Примеры клеточно-поверхностных целевых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 7 суток после абляции, включают ATP1A1, EDNRB, ITGAM, пуринергический рецептор P2Y, связанный с G-белком 12 (P2RY12), SELE, SLC2A5/ GLUT5, толл-подобный рецептор 3 (TLR3), TLR4, толл-подобный рецептор 7 (TLR7), и TNFRSF1B. Примеры клеточно-поверхностных белковых целевых биомаркеров, подвергающихся понижающей регуляции в течение 7 суток после абляции, включают адренергический рецептор альфа 2В (ADRA2b). Примеры внутриклеточных белковых целевых биомаркеров, подвергающихся повышающей регуляции в течение 7 суток после абляции, включают CDKN2B (p15), HMOX-1, белок теплового шока 70 кДа 14 (HSPA14), ATP1A1, и HSPD1. Примеры внутриклеточных белковых целевых биомаркеров, подвергающихся понижающей регуляции в течение 7 суток после абляции, включают CDKN1B (p27).

Как описано в Примере 2 ниже, набор потенциальных белковых целевых биомаркеров подвергали скринингу *in vitro* для идентификации белков, изменяющих уровень экспрессии или секреции спустя 1, 5 и 10 минут после воздействия нагревания, воспаления, или их комбинации. Это привело к идентификации набора белковых целевых биомаркеров, показавших повышенные уровни экспрессии или секреции спустя 1, 5 или 10 минут после абляции. Примеры белковых целевых биомаркеров, проявляющих повышение экспрессии, включают каспазу 10 (CASP10), CCL13 (MCP4), CCND1, CD70, альфа-В кристаллин (CRYAB), CPS1, DNAJB1, DNAJB11, белок теплового шока 70 кДа 1А (HSPA1A), белок теплового шока 70 кДа 1В (HSPA1B), белок теплового шока В6 (HSPB6), IL-10, KIT, лимфотоксин альфа (LTA), киназу легкой цепи миозина 3 (MYLK3), NODAL, NPY1R, POU1F1, и TCP-1-альфа (TCP1). Примеры белковых целевых биомаркеров, проявляющих повышение секреции, включают актин, цитоплазматический (ACTA2), S100 кальций связывающий белок А6 (CACY/2A9), кофилин-1 (CFL1), белок сTAGE-2 (CTAG1A1/CTAG21), L-лактатдегидрогеназу (LDHA), трансмембранный белок 141 (MGC141/TMEM141), N-альфа-ацетилтрансферазу 20 (NAA20/NAT5), нуклеозид-дифосфаткиназу В (NM23B), фитаноил-КоА дезоксигеназу, пероксисомный белок (PANH/PHYH1), субъединицу 1 префолдина (PFDN1), серин/треонин протеинкиназу (PLK-2), тубулина альфа-1В цепь (TUBA1B), и виментин (VIM).

Как обсуждается далее в Примере 2, набор потенциальных белковых целевых биомаркеров подвергали скринингу путем обработки набора нейрональных клеток нагреванием, воспалением, или их комбинацией, затем обрабатывали набор эндотелиальных клеток секретомом нейрональных клеток, т.е. кондиционированными средами от нейрональных клеток, обработанных нагреванием/воспалением. Эти кондиционированные среды содержали нейрональные белковые и небелковые стресс-факторы, которые проявляли повышенную секрецию после обработки нагреванием/воспалением. Альтернативно, эндотелиальные клетки обрабатывали непосредственно рекомбинантными факторами, включающими нейротропный фактор или ангиогенные факторы роста (например, BDNF, FGF5). Примеры белковых целевых биомаркеров, проявляющих повышение экспрессии во втором наборе клеток, включают синуклеин альфа (SNCA), BDNF, цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), фактор роста

фибробластов 2 (основной) (FGF2), фактор из глиальных клеток 2 (основной) (GDNF), фактор роста нервной ткани 2 (бета) (NGF2), нейротрофин-3 (NTF3), PF4, EDN2, ACE2, интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ), артемин (ARTN), LIF, предшественник церебеллина 1 (CBLN1), нейрегулин 1 (NRG1), нейрегулин 2 (NRG2), нейрегулин 4 (NRG4), персефин (PSPN), NTF4, и трансформирующий фактор роста альфа (TGFA).

Как описано в Примере 3 ниже, дополнительный набор белковых и небелковых потенциальных целевых биомаркеров подвергали скринингу *in vivo* для идентификации потенциальных целевых биомаркеров, проявляющих изменения уровней в артериальной или венозной крови почки в различные моменты времени после абляции. Как показано в Примере 3, исходную оценку при скрининге проводили с применением NE и CFL1. Дополнительные потенциальные целевые биомаркеры, которые можно оценить при этом скрининге, включают NPY, DBN, Ca<sup>2+</sup>, ренин, дофамин бета-гидроксилазу (DBH), ангиотензин (AGT), эндотелии 1, 2, и 3, нейротензин (NTS), и белок-предшественник амилоида бета (A4) (APP).

В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящей заявке, используют один или несколько целевых биомаркеров, перечисленных выше, из исследований *in vivo* и *in vitro*, для оценки эффективности нейромодуляции почек. В некоторых вариантах осуществления обеспечиваются композиции, включающие улавливающие агенты или агенты детекции, специфичные к одному или нескольким из этих целевых биомаркеров, такие как наборы, панели и матрицы, содержащие такие улавливающие агенты или агенты детекции.

Следующие примеры приведены для лучшей иллюстрации раскрытой технологии, и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем настоящего изобретения. Специфические материалы упомянуты просто с целью иллюстрации, и не предназначены для ограничения изобретения. Необходимо понять, что многие вариации возможны в описанных процедурах, при этом оставаясь в пределах настоящего изобретения. Авторы настоящего изобретения подразумевают, что такие вариации включены в объем настоящего изобретения.

#### Примеры

Пример 1. Скрининг целевого биомаркера *in vivo* (почечная ткань свиньи).

Исследования экспрессии генов проводили в образцах ткани почечной артерии домашней свиньи для идентификации потенциальных целевых биомаркеров, проявляющих изменение уровня экспрессии в разные моменты времени после денервации/абляции почки.

Животных распределяли на три группы по три животных в каждой: интактную (без лечения), контрольную (с катетеризацией, но без абляции) и опытную (подвергали абляции при 65°C в течение 90 секунд с применением катетерного устройства для спиральной абляции). Образцы левой и правой почечных артерий и окружающей ткани получали путем отбора ткани в области абляции спустя 10 минут («0 сутки»), 7 суток, или 24 часа после процедуры. Срезы центра участков абляции извлекали для гистопатологического анализа, и участки абляции очищали путем удаления какой-либо ткани, не подвергшейся абляции, и объединяли. Ткань сохраняли во время процесса препарирования с применением RNALater.

Объединенные образцы тканей взвешивали и перемешивали в условиях замораживания, а затем добавляли в кругл о донные пробирки, содержащие 2 гранулы из нержавеющей стали (диаметром 5 мм) при комнатной температуре. В каждую пробирку добавляли 900 мкл лизирующего агента QIAzol, и ткань измельчали с применением устройства TissueLyser II Adaptor Set при 30 Гц (3×2 минуты) для

высвобождения РНК. В каждую пробирку добавляли дополнительно 300 мкл лизирующего буферного раствора, и повторяли цикл разрушения (1×2 минуты при 30 Гц). Лизаты переносили в новые пробирки типа Эппендорф для выделения мРНК.

В каждый образец добавляли 120 мкг ДНК элиминирующего раствора, и пробирки интенсивно встряхивали в течение 15 секунд. Добавляли 180 мкл хлороформа, и пробирки вновь тщательно встряхивали в течение 15 секунд. Спустя 2-3 минуты при комнатной температуре пробирки, содержащие гомогенат, центрифугировали при 12,000 g в течение 15 минут при 4°C. Центрифугу нагревали до комнатной температуры, и верхнюю водную фазу переносили в новую пробирку Эппендорф. Добавляли равный объем 70% этанола в каждую пробирку при интенсивном перемешивании, и 700 мкл каждого образца переносили в микроцентрифужную колонку RNeasy в 2 мл собирающей пробирке. Образцы центрифугировали в течение 15 секунд при >8000 g (>10,000 об./мин) при комнатной температуре, и отбрасывали прошедшую жидкость. Этапы смешивания с этанолом и RNeasy центрифугирования повторяли до использования всего образца. В каждую микроцентрифужную колонку добавляли 700 мкл буферного раствора RWT, затем центрифугировали в течение 15 секунд при >8000 g (>10,000 об./мин) для промывания мембраны. Отбрасывали прошедшую жидкость, и добавляли 500 мкл буферного раствора RPE в каждую микроцентрифужную колонку, затем центрифугировали в течение 15 секунд при >8000 g (>10,000 об./мин). Отбрасывали прошедшую жидкость, и вновь добавляли 500 мкл буферного раствора RPE в каждую микроцентрифужную колонку, затем центрифугировали в течение 2 минут при >8000 g (>10,000 об./мин) для промывания мембраны. Микроцентрифужные колонки RNeasy помещали в новые 2 мл пробирки, и центрифугировали на полной скорости в течение 1 минуты. Микроцентрифужную колонку помещали в новую 1,5 мл собирающую пробирку, добавляли 50 мкл воды, не содержащей РН-азы прямо на мембрану микроцентрифужной колонки, и элюировали РНК путем центрифугирования в течение 1 минуты при >8000 g (>10,000 об./мин). Этот этап повторяли с применением еще 50 мкл воды, не содержащей РНазы. Для повышения достоверности обеспечивали показатели A260 более 0,15. Поглощение, равное 1 единице при 260 нм, соответствует 44 мкг мРНК на мл ( $A_{260}=1=44 \text{ мкг/мл}$ ) при нейтральном pH.

Наборы кДНК с высокой активностью ABI использовали для превращения мРНК в кДНК для количественной ПЦР в режиме реального времени (кПЦР). ПЦР проводили в оптических 384-луночных планшетах, свежеприготовленных на манипуляторе для жидкости Eppendorf epMotion. Конечный объем реакции составил 20 мкл (4 мкл реагента TaqMan Assay + смесь 6 мкл кДНК (3 нг)+10 мкл универсальной мастер-смеси с UNG). Анализы проводили для включения образцов с обратной транскриптазой (+ОТ), и где необходимо, с контролем без нее (-ОТ). Эндогенные контрольные образцы анализировали в трех повторах, а животные образцы анализировали только один раз с целью скрининга. Протокол ПЦР в режиме реального времени включал исходный этап при 50°C (2 минуты) для активации ДНК-полимеразы, денатурации путем нагревания с 95°C в течение 10 минут, и 40 циклами двухэтапной программы (денатурации при 95°C в течение 15 секунд для отжига праймера/удлинения при 60°C в течение 1 минуты). Результаты флюоресценции получали при 60°C. Количественный анализ флюоресценции проводили с PRISM 7900HT, и полученные данные анализировали с применением программного обеспечения SDS RQ Manager (1.2.1) (Sequence Detection System Software, Applied Biosystems). Проверяли каждый потенциальный целевой биомаркер, и порог и базовый уровень регулировали для получения (в ARn против Цикла) кривой амплификации типа, предложенного Applied Biosystems в их «Исходном

руководстве по относительному количественному определению с применением сравнительного значения St». Калибратор выбирали для расчета RQ (относительного количественного значения). Калибратор был основан на среднем значении по 6 данным от трех интактных животных, от левой и правой артерий, с получением численного результата 1 для интактного RQ. Для расчета RQ для стандартного отклонения (SD) для интактных животных, любое другое экспериментальное животное использовали в качестве калибратора (как правило, первого животного в опыте на 0 сутки). Средние значения RQ для животных (3-х) в той же самой опытной группе рассчитывали для каждой точки и каждого потенциального целевого биомаркера по отдельности, и строили в качестве гистограммы.

Уровни НЭ и дофамина (DBN) в почках интактных, контрольных и подопытных животных оценивали спустя 10 минут, 24 часа и 7 суток. Средняя продукция НЭ в почках после абляции показана на Фиг. 38. Потенциальные гены оценивали по их способности обеспечивать дифференцированный ответ, коррелирующий с продукцией НЭ.

Исходный скрининг проводили с использованием 70 потенциальных целевых биомаркеров, указанных в Таблице 1. Заштрихованные гены показали повышение или снижение экспрессии в течение 10 минут, 24 часов, и/или 7 суток после абляции. Предпочтительными целевыми биомаркерами являются те, которые проявляли по меньшей мере двукратное изменение экспрессии в течение 10 минут после абляции. Из исходного скрининга в эту группу включили гены BDNF, CALCB, CD40L, CLU, EDN3, IL-10, KLKB1, SELE, DNAJA4, BTG2, DNAJB1, FOS, HSPB1, HSPD1, и HSPH1. Из них наиболее предпочтительными биомаркерами являются секретируемые белки BDNF, CALCB, CD40L, CLU, EDN3, IL-10, и KLKB1. Дополнительные скрининги могут быть проведены для оценки экспрессии потенциальных целевых биомаркеров в более поздние периоды времени (например, 1 месяца, 6 месяцев, или одного года после абляции) для подтверждения эффективности в качестве долговременных целевых биомаркеров, и продолжительности изменений экспрессии.

**Таблица 1**

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                  | Расположение  | Результат                                                      | Функция/ Описание<br>продукта гена                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BDNF<br>(Frostick<br>Microsurgery 18:397<br>(1998); Heberlein<br>Psychopharmacology<br>(Berl) 209:213<br>(2010)) | Секретируемый | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции (Фиг.<br>39) | Стимулирует выживание и<br>дифференцировку избранных<br>популяций нейронов из<br>периферической и<br>центральной нервной<br>системы, участвует в росте и<br>наведении аксонов, и в<br>модуляции роста и<br>морфологии дендритов |
| CALCB<br>(Xie Hypertension<br>54:1298 (2009); Xie J<br>Pharmacol Exp Ther<br>325:751 (2008))                     | Секретируемый | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции (Фиг.<br>40) | Мощный вазодилататор и<br>гипотензор, возможна<br>нейромедиаторная или<br>нейромодулирующая роль                                                                                                                                |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                          | Расположение  | Результат                                                                                                                                                              | Функция/ Описание<br>продукта гена                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD40L<br>(Jin Anticancer Drugs<br>23:445 (2012))                                                         | Секретируемый | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции (Фиг.<br>41)<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции                                                     | Провоспалительная и<br>иммунорегулирующая<br>функции                                                                                                                                                                                                                                 |
| CLU<br>(Lu Curr Med Chem<br>17:957 (2010))                                                               | Секретируемый | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции (Фиг.<br>42)<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции                                                     | Секретируемый шаперон<br>(белок теплового шока)                                                                                                                                                                                                                                      |
| EDN3<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                         | Секретируемый | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции (Фиг.<br>43)                                                                                                         | Мощный<br>вазоконстрикторный пептид                                                                                                                                                                                                                                                  |
| IL-10<br>(Zager Am J Physiol<br>Renal Physiol<br>301:F1334 (2011); Lu<br>Curr Med Chem<br>17:957 (2010)) | Секретируемый | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции (Фиг.<br>44)<br>Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции | Противовоспалительный<br>цитокин с плейотропными<br>эффектами в<br>иммунорегуляции и<br>воспалении, ингибирует<br>синтез различных цитокинов,<br>включая ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-3,<br>ФНО и ГМ-КСФ,<br>продуцируемых<br>активированными<br>макрофагами и Т-<br>хелперными клетками |
| KLKB1<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                        | Секретируемый | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции (Фиг.<br>45)                                                                                                         | Участвует в поверхностно-<br>зависимой активации<br>коагуляции, фибринолизе и<br>воспалении, может играть<br>роль в ренин-<br>ангиотензиновой системе<br>путем превращения                                                                                                           |

| Ген<br>(Ссылка)                                    | Расположение                       | Результат                                                                                                                                                 | Функция/ Описание<br>продукта гена                                                      |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                    |                                    |                                                                                                                                                           | проренина в ренин<br>(вазоконстрикция)                                                  |
| SELE<br>(Sonna J Appl Physiol<br>92:1725 (2002))   | Поверхностный                      | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции | Молекула адгезии<br>эндотелиальных клеток/<br>воспаления                                |
| DNAJA4<br>(Sonna J Appl Physiol<br>92:1725 (2002)) | Внутриклеточный<br>/ Поверхностный | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции                                                                                                         | Фолдинг белка и тепловой<br>ответ                                                       |
| BTG2<br>(Struckmann Cancer<br>Res 64:1632 (2004))  | Внутриклеточный                    | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции                                                                                                         | Антипролиферативный,<br>регулятор дифференцировки<br>нейронов, кофактор<br>транскрипции |
| DNAJB1<br>(Lu Curr Med Chem<br>17:957 (2010))      | Внутриклеточный                    | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции                                                                                                         | Взаимодействует с Hsp70,<br>стимулирует активность<br>АТФазы                            |
| FOS<br>(Sonna J Appl Physiol<br>92:1725 (2002))    | Внутриклеточный                    | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции                                                                                                         | Апоптоз, регуляция<br>клеточной пролиферации,<br>дифференцировки и<br>трансформации     |
| HSPB1<br>(Lu Curr Med Chem<br>17:957 (2010))       | Внутриклеточный                    | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции                                                                                                         | Резистентность к стрессу,<br>организация актина                                         |
| HSPD1<br>(Lu Curr Med Chem<br>17:957 (2010))       | Внутриклеточный                    | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается                                       | Шаперонин, вовлечен в<br>фолдинг белков<br>митохондриального<br>матрикса                |

| Ген<br>(Ссылка)                                                | Расположение                       | Результат                                                                                                         | Функция/ Описание<br>продукта гена                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                |                                    | спустя 7 суток<br>после<br>абляции                                                                                |                                                                                                                                      |
| HSPH1<br>(Lu Curr Med Chem<br>17:957 (2010))                   | Внутриклеточный                    | Повышается<br>спустя 10<br>минут после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции             | Предотвращает агрегацию<br>денатурированных белков<br>при тяжелом стрессе                                                            |
| BMP7<br>(Zeisberg Nephrol<br>Dial Transplant<br>21:568 (2006)) | Секретируемый                      | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции (Фиг.<br>46)                                                     | Член суперсемейства ТФР-β                                                                                                            |
| LIF<br>(Yoshino J Am Soc<br>Nephrol 14:3090<br>(2003))         | Секретируемый                      | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции (Фиг.<br>47) | Плейотропный цитокин,<br>вовлеченный в нефрогенез и<br>восстановление ВКМ                                                            |
| ATP1A1<br>(Liu Mol Biol Rep<br>38:83 (2011))                   | Внутриклеточный<br>/ Поверхностный | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции              | Устанавливает и<br>поддерживает<br>электрохимические<br>градиенты Na <sup>+</sup> и K <sup>+</sup> сквозь<br>плазматическую мембрану |
| EDNRB<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))              | Поверхностный                      | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции              | Вовлечен в<br>вазоконстрикцию,<br>вазодилатацию и<br>пролиферацию клеток                                                             |
| ITGAM<br>(Pereira Hemodial Int)                                | Поверхностный                      | Повышается<br>спустя 24 часа                                                                                      | Опосредует воспаление и<br>адгезию                                                                                                   |

| Ген<br>(Ссылка)                                                    | Расположение                    | Результат                                                                                            | Функция/ Описание<br>продукта гена                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14:295 (2010))                                                     |                                 | после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции                                 |                                                                                            |
| MC2R<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                   | Поверхностный                   | Снижается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции                                                      | Вовлечен в гомеостаз<br>энергии, воспаление,<br>иммуномодуляцию, и<br>контроль температуры |
| SLC2A5/GLUT5<br>(Soleimani Acta<br>Physiol (Oxf) 201:55<br>(2011)) | Поверхностный                   | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции | Транспортер фруктозы                                                                       |
| TLR4<br>(Lu Curr Med Chem<br>17:957 (2010))                        | Поверхностный                   | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции | Образ-распознающий<br>рецептор, вовлеченный в<br>воспаление                                |
| TNFRSF1B<br>(Mas Transplantation<br>85:626 (2008))                 | Секретируемый/<br>поверхностный | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции | Вовлечен в рекрутинг анти-<br>апоптотических белков                                        |
| HMOX1<br>(Sonna J Appl Physiol<br>92:1725 (2002))                  | Внутриклеточный                 | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции<br>Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции | Катализирует деградацию<br>гема, активируется при<br>физиологическом стрессе               |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                   | Расположение    | Результат                                                    | Функция/ Описание<br>продукта гена                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HSPA5<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Neurotoxicity<br>platform) | Внутриклеточный | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции             | Облегчает сборку<br>многомерных белковых<br>комплексов в ЭР                                                                |
| SOD2<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Neurotoxicity<br>platform)  | Внутриклеточный | Повышается<br>спустя 24 часа<br>после<br>абляции             | Разрушает супероксид-анион<br>радикалы                                                                                     |
| BNP<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                   | Секретируемый   | Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции             | Вовлечен в натрийурез,<br>диурез, вазорелаксацию,<br>ингибирование ренина, и<br>секрецию альдостерона                      |
| FASLG<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Neurotoxicity<br>platform) | Секретируемый   | Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции             | Запускает апоптоз                                                                                                          |
| NTF3<br>(Frostick<br>Microsurgery 18:397<br>(1998))                                               | Секретируемый   | Снижается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции (Фиг.<br>48) | Нейротрофический ростовой<br>фактор, контролирует<br>выживание и<br>дифференцировку нейронов                               |
| ADRA2B<br>(Kopp Hypertension<br>57:640 (2011))                                                    | Поверхностный   | Снижается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции              | Вовлечен в регуляцию<br>высвобождения<br>нейромедиаторов из<br>симпатических нервов и<br>адренергических нейронов в<br>ЦНС |
| P2RY12<br>(Lechner Purinergic<br>Signal 1:31 (2004))                                              | Поверхностный   | Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции             | Разнообразные<br>физиологические роли,<br>включая агрегацию<br>тромбоцитов, сокращение<br>мышц, и нейротрансмиссию         |
| TLR3<br>(Musial Pediatr<br>Nephrol 26:1031<br>(2011))                                             | Поверхностный   | Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции             | Активация врожденного<br>иммунитета и воспаления                                                                           |
| TLR7<br>(Musial Pediatr<br>Nephrol 26:1031<br>(2011))                                             | Поверхностный   | Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции             | Активация врожденного<br>иммунитета и воспаления                                                                           |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                                           | Расположение    | Результат                                        | Функция/ Описание<br>продукта гена                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ингибитор циклин-<br>зависимой киназы<br>2B (CDKN2B, p15)<br>(Romanenko Diagn<br>Mol Pathol 11:163<br>(2002))                             | Внутриклеточный | Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции | Мощный ингибитор развития<br>G1 клеточного цикла,<br>мощный эффектор ТФРβ-<br>индуцированного угнетения<br>клеточного цикла |
| Ингибитор циклин-<br>зависимой киназы<br>1B (CDKN1B, p27,<br>Kip1)<br>(Andres Cardiovasc<br>Res 63:11 (2004))                             | Внутриклеточный | Снижается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции  |                                                                                                                             |
| Белок теплового<br>шока 70 кДа 14<br>(HSPA14)                                                                                             | Внутриклеточный | Повышается<br>спустя 7 суток<br>после<br>абляции |                                                                                                                             |
| Ангиотензин 1-<br>превращающий<br>фермент (АПФ)<br>(Frostick<br>Microsurgery 18:397<br>(1998); Paulis Nat<br>Rev Cardiol 7:431<br>(2010)) | Поверхностный   |                                                  |                                                                                                                             |
| Актин альфа-2<br>(ACTA2)<br>(Yuan Am J Physiol<br>Regul Integr Comp<br>Physiol 284:R1219<br>(2003))                                       | Внутриклеточный |                                                  |                                                                                                                             |
| Рецептор активина A<br>типа IIB (ACVR2B)<br>(Pache Am J Physiol<br>Renal Physiol<br>291:F654 (2006))                                      | Поверхностный   |                                                  |                                                                                                                             |
| Рецептор<br>ангиотензина II 2-го<br>типа (AGTR2)<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                              | Поверхностный   |                                                  |                                                                                                                             |
| Сигнальный белок<br>агути (ASIP)<br>(Sonna J Appl Physiol                                                                                 | Секретируемый   |                                                  |                                                                                                                             |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                                                         | Расположение                      | Результат | Функция/ Описание<br>продукта гена |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------|------------------------------------|
| 92:1725 (2002))                                                                                                                                         |                                   |           |                                    |
| Аргинин-<br>вазопрессин (AVP)<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                                               | Секретируемый                     |           |                                    |
| Рецептор аргинина-<br>вазопрессина 2<br>(AVPR2)<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                             | Поверхностный                     |           |                                    |
| Рецептор<br>брадикинина B2<br>(BDKRB2)<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                                      | Поверхностный                     |           |                                    |
| Каспаза 3, апоптоз-<br>зависимая<br>цистеиновая<br>пептидаза (CASP3)<br>(Singdha Neurosci<br>Bull 28:14 (2012))                                         | Внутриклеточный                   |           |                                    |
| Хлоридный<br>внутриклеточный<br>канальный белок 1<br>(CLIC1)<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Hypertension<br>platform) | Поверхностный/<br>внутриклеточный |           |                                    |
| Цитохрома P450<br>семейства 2<br>подсемейства E<br>полипептид 1<br>(CYP2E1)<br>(Wang Exp Toxicol<br>Pathol 61:169 (2009))                               | Поверхностный                     |           |                                    |
| DnaJ/Hsp40 гомолога<br>подсемейства C член<br>3 (DNAJC3)<br>(Sonna J Appl Physiol<br>92:1725 (2002))                                                    | Внутриклеточный                   |           |                                    |
| Эндотелин-<br>превращающий                                                                                                                              | Поверхностный                     |           |                                    |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                                                                    | Расположение    | Результат | Функция/ Описание<br>продукта гена |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------|
| фермент 1 (ECE1)<br>(Ihling Curr Vasc<br>Pharmacol 2:249<br>(2004))                                                                                                |                 |           |                                    |
| Эндотелин 1 (EDN1)<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                                                                     | Секретируемый   |           |                                    |
| Рецептор эндотелина<br>типа А (EDNRA)<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                                                  | Поверхностный   |           |                                    |
| Гуанилат-циклазы<br>растворимая<br>субъединица альфа-3<br>(GUCY1A3)<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Hypertension<br>platform)     | Внутриклеточный |           |                                    |
| Белок теплового<br>шока 70 кДа 6<br>(HSP70B) (HSPA6)<br>(Sonna J Appl Physiol<br>92:1725 (2002))                                                                   | Внутриклеточный |           |                                    |
| Рецептор 1<br>интерферона (альфа,<br>бета и омега)<br>(IFNAR1)<br>(Bhattacharya J Biol<br>Chem 286:22069<br>(2011))                                                | Поверхностный   |           |                                    |
| Интегрин альфа V-<br>рецептор<br>витронектина<br>(ITGAV)<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Endothelial<br>Cell Biology<br>platform) | Поверхностный   |           |                                    |
| Альфа член 1<br>подсемейства М<br>кальций-                                                                                                                         | Поверхностный   |           |                                    |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                                                                 | Расположение                       | Результат | Функция/ Описание<br>продукта гена |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|------------------------------------|
| активируемого<br>канала с большой<br>проводимостью<br>калия (KCNMA1)<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Hypertension<br>platform) |                                    |           |                                    |
| Крупнель-подобный<br>фактор 4 (KLF4)<br>(Liu Cell Stress<br>Chaperones 11:379<br>(2006))                                                                        | Внутриклеточный                    |           |                                    |
| Кининоген 1 (KNG1)<br>(Paulis Nat Rev<br>Cardiol 7:431 (2010))                                                                                                  | Секретируемый                      |           |                                    |
| Нейропептид Y<br>(NPY)<br>(Krukoff Mol Brain<br>Res 19:287 (1993))                                                                                              | Секретируемый                      |           |                                    |
| Фенилэтаноламин-<br>N-метилтрансфераза<br>норадреналина<br>(PNMT)<br>(Wong Ann NY Acad<br>Sci 1148:249 (2008))                                                  | Внутриклеточный                    |           |                                    |
| Параоксаназа 2<br>(PON2)<br>(Horke Circulation<br>115:2055 (2007))                                                                                              | Поверхностный                      |           |                                    |
| Простагландин D2<br>синтаза 21 кДа<br>(головной мозг)<br>(PTGDS)<br>(Vivekanandan-Giri<br>Int J Proteomics<br>2011:214715 (2011))                               | Внутриклеточный<br>/ секретируемый |           |                                    |
| Семейства<br>переносчиков<br>растворенных<br>веществ 22<br>транспортёр<br>органических                                                                          | Поверхностный                      |           |                                    |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                                                                                   | Расположение    | Результат | Функция/ Описание<br>продукта гена |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------|------------------------------------|
| катионов 1-OCT1<br>(SLC22A1)<br>(Zhao Cancer Res<br>60:6276 (2000))                                                                                                               |                 |           |                                    |
| Активатор<br>стероидного<br>рецептора,<br>взаимодействующий<br>со структурой типа<br>«петли на стебле»<br>РНК-связывающий<br>белок (SLIRP)<br>(Lu Curr Med Chem<br>17:957 (2010)) | Внутриклеточный |           |                                    |
| Супероксид-<br>дисмутаза 1,<br>растворимая (SOD1)<br>(Sonna J Appl Physiol<br>92:1725 (2002))                                                                                     | Внутриклеточный |           |                                    |
| Тромбомодулин<br>(THBD)<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Endothelial<br>Cell Biology<br>platform)                                                 | Поверхностный   |           |                                    |
| Транзитного<br>рецепторного<br>потенциала<br>катионных каналов<br>подсемейства V член<br>1 (TRPV1)<br>(Xie Hypertension<br>54:1298 (2009))                                        | Поверхностный   |           |                                    |
| Васкулярная<br>молекула клеточной<br>адгезии 1 (VCAM1)<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Endothelial<br>Cell Biology<br>platform)                  | Поверхностный   |           |                                    |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                                           | Расположение  | Результат | Функция/ Описание<br>продукта гена |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|------------------------------------|
| Фактор фон<br>Виллебранда (vWF)<br>(SABiosciences RT <sub>2</sub><br>Profiler PCR Array<br>Human Endothelial<br>Cell Biology<br>platform) | Секретируемый |           |                                    |

Дополнительные скрининги могут проводиться с использованием генов, ассоциированных с нервами в почечных лоханках, где высокий процент из них является афферентными. Примеры таких генов приведены в Таблице 2.

Таблица 2

| Ген<br>(Ссылка)                                                                   | Расположение    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Гамма 2 актин (ACTG2)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))                    | Внутриклеточный |
| Кавеолин 1 (Cav1)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))                        | Поверхностный   |
| Кальпонин 1 (CNN1)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))                       | Внутриклеточный |
| Актин-связывающий белок 280 (FLNA)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))       | Внутриклеточный |
| Глутатион-пероксидаза 2 (GPX2)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))           | Внутриклеточный |
| Киназа легких цепей миозина (MYLK)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))       |                 |
| Ц-АМФ протеинкиназа А (PRKACA)<br>(Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))           | Внутриклеточный |
| Антиген стволовых клеток простаты (PSCA)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004)) | Поверхностный   |
| Простагландин Е <sub>2</sub> (PTGER2)<br>(Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))    | Поверхностный   |
| EP4 рецептор (PTGER4)<br>(Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))                    | Поверхностный   |
| Циклооксигеназа 2 (COX-2) (PTGS2)<br>(Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))        | Поверхностный   |
| Предшественник тахикинина 1 (TAC1)<br>(Kopp Contrib Nephrol 172:107 (2011))       | Секретируемый   |

| <b>Ген<br/>(Ссылка)</b>                                                | <b>Расположение</b> |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Рецептор тахикинина 1 (TACR1-NK1)<br>(Xie Hypertension 54:1298 (2009)) | Поверхностный       |
| TP63<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))                          | Внутриклеточный     |
| Тропомиозин 2 (TPM2)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))          |                     |
| Уроплакин 1В (Upk1B)<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))          | Поверхностный       |
| Upk3A<br>(Higgins Mol Cell Biol 15:649 (2004))                         | Поверхностный       |

Скрининги также могут проводиться с использованием различных нейрональных генов, которые не обязательно ассоциированы с афферентными нервами почки. Примеры таких генов приведены в Таблице 3.

Таблица 3

| <b>Ген<br/>(Ссылка)</b>                                                                       | <b>Расположение</b>               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Аннексин V (ANXA5)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999))                                               | Внутриклеточный                   |
| Кальцитониновый ген-зависимый полипептид альфа<br>(CGRP/CALCA)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999))   | Секретируемый                     |
| Белок, связывающий жирные кислоты, из головного мозга<br>(FABP7)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999)) | Внутриклеточный                   |
| Нейрофиламент, тяжелый полипептид (NEFH)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999))                         | Внутриклеточный                   |
| Нейрофиламент, тяжелый полипептид (NEFL)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999))                         | Внутриклеточный                   |
| Фосфолипаза С дельта 4 (PLCD4)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999))                                   | Поверхностный/<br>внутриклеточный |
| Na N натриевый потенциалзависимый канал (SCN11A)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999))                 | Поверхностный                     |
| Бета-1 субъединица потенциалзависимых Na каналов (SCN1B)<br>(Luo Nat Med 5:17 (1999))         | Поверхностный                     |

Дополнительные скрининги могут проводиться с использованием разных генов секретируемых, поверхностных и внутриклеточных белков. Примеры генов, которые можно включить в такие скрининги, включают гены, которые приведены в Таблице 4.

Таблица 4

| <b>Ген<br/>(Ссылка)</b>                                                                                    | <b>Расположение</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| Актинин-альфа 4 (ACTN4)<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                                           | Внутриклеточный     |
| Актинин А рецептор типа IIA (ACVR2A)<br>(Maeshima Endocr J 55:1 (2008))                                    | Поверхностный       |
| Альдолаза В фруктозо-бифосфат (ALDOB)<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                             | Внутриклеточный     |
| Бигликан (BGN)<br>(Wu J Clin Invest 117:2847 (2007))                                                       | Секретируемый       |
| Комплемент 5 (C5)<br>(Kerr Immunobiol 217:195 (2012))                                                      | Секретируемый       |
| MCP-1 (CCL2)<br>(Darisipudi Am J Pathol 179:116 (2011))                                                    | Секретируемый       |
| Хемокина (С-С компонента) лиганд 5 (CCL5)<br>(Lo Transplantation 91:70 (2011))                             | Секретируемый       |
| Хемокина (С-С компонента) рецептор 1 (CCR1)<br>(Dikow Transplantation 90:771 (2010))                       | Секретируемый       |
| Цилиарный нейротрофический фактор (CNTF)<br>(Ransom Kidney Int 67:1275 (2005))                             | Внутриклеточный     |
| Коллаген типа 1 альфа-1 (Col1A1)<br>(Reich J Mol Diagn 13:143 (2011))                                      | Секретируемый       |
| Коллаген типа 1 альфа-2 (Col1A2)<br>(Fragiadaki Matrix Biol 30:396 (2011))                                 | Секретируемый       |
| Коллаген типа 5 альфа-2 (Col5A2)<br>(Liu Hypertension 55:974 (2010))                                       | Секретируемый       |
| С-реактивный белок (CRP)<br>(Trimarchi Int J Nephrol Renovasc Dis 5:1 (2012))                              | Секретируемый       |
| Фактор роста соединительной ткани (CTGF/CNN2)<br>(Lan Clin Exp Pharmacol Physiol (epub December 28, 2011)) | Секретируемый       |
| Катепсин В (CTSB)<br>(Todorov Kidney Blood Press Res 24:75 (2001))                                         | Внутриклеточный     |
| Кубилин (CUBN)<br>(Amsellem J Am Soc Nephrol 21:1859 (2010))                                               | Поверхностный       |
| CXCL5<br>(Maity Cytokine 54:61 (2011))                                                                     | Секретируемый       |
| Тканевой фактор (LOC396677) (F3)<br>(Kourtzelis Blood 116:631 (2010))                                      | Поверхностный       |
| Фибриллин 1 (FBN1)<br>(Gaikwad Biochem J 432:333 (2010))                                                   | Секретируемый       |
| Фиколин (содержащий домен коллагена/фибриногена) 3 (FCN3)<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))         | Секретируемый       |

| <b>Ген<br/>(Ссылка)</b>                                                                                        | <b>Расположение</b>              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Рецептор фактора роста фибробластов 2 (FGFR2)<br>(Ford Kidney Int 51:1729 (1997))                              | Секретируемый /<br>поверхностный |
| Фибромодулин (FMOD)<br>(Lee J Biol Chem 286:6414 (2011))                                                       | Секретируемый                    |
| Фибронектин (FN1)<br>(Waalkes BMC Cancer 10:503 (2010))                                                        | Секретируемый                    |
| Фукозилтрансфераза 6 (FUT6)<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                                           | Внутриклеточный                  |
| Нейротрофический фактор, полученный из глиальной клеточной<br>линии (GDNF)<br>(Saito Hum Pathol 42:848 (2011)) | Секретируемый                    |
| Cybb, NOX2 (Gp91-phox)<br>(Kinoshita Transl Res 158:235 (2011))                                                | Поверхностный                    |
| Глутатион- S-трансфераза A2 (GSTA2)<br>(Leonard FASEB J 20:2624 (2006))                                        | Внутриклеточный                  |
| GST Yb-1 белок (GSTM1-1)<br>(Abruzzo Free Radic Res 44:563 (2010))                                             | Внутриклеточный                  |
| Глутатион- S-трансфераза mu 2 (GSTM2-LOC780435)<br>(Yuan Am J Physiol Regul Integr Comp 284:R1219 (2003))      | Внутриклеточный                  |
| Глутатион- S-трансфераза альфа (GSTA1) (GST-α)<br>(Obeidat Nephrol Dial Transplant 26:3038 (2011))             | Внутриклеточный                  |
| Изоцитрат-дегидрогеназа 3 NAD бета (IDH3B)<br>(Dange J Biol Chem 285:20520 (2010))                             | Внутриклеточный                  |
| Интерлейкин 1b (IL1b)<br>(Grishman Pediatr Res (epub February 15, 2012))                                       | Секретируемый                    |
| Интерлейкин 6 (IL-6)<br>(Zhang Hypertension 59:136 (2012))                                                     | Секретируемый                    |
| CXCL8 (IL8)<br>(Maity Cytokine 54:61 (2011))                                                                   | Секретируемый                    |
| Индукцибельная синтаза оксида азота (iNOS (NOS2))<br>(Ma Am J Physiol Renal Physiol 300:F1410 (2011))          | Внутриклеточный                  |
| Кетогексокиназа (фруктокиназа) (КНК)<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                                  | Внутриклеточный                  |
| Ламинин бета-1 (LAMB1)<br>(Sataranatarajan Am J Pathol 171:1733 (2007))                                        | Секретируемый                    |
| Липокалин 2 (NGAL) (LCN)<br>(Zerega Eur J Cell Biol 79:165 (2000))                                             | Секретируемый                    |
| Мальтазо-глюкоамилаза (MGAM)<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                                          | Поверхностный                    |
| Матриксная металлопептидаза 2 (MMP2)<br>(Mazanowska Transplant Proc 43:3000 (2011))                            | Секретируемый                    |
| Матриксная металлопептидаза 9 (MMP9)<br>(Begatta J Am Soc Nephrol 20:787 (2009))                               | Секретируемый                    |

| Ген<br>(Ссылка)                                                                                                                        | Расположение                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Металлопротеин (MT1A)<br>(Klosterhalfen Biochem Pharmacol 52:1201 (1996))                                                              | Внутриклеточный                   |
| Нейрональная синтаза оксида азота 1 (nNOS (NOS1))<br>(Zheng Am J Physiol Heart Circ Physiol 301:H2402 (2011))                          | Поверхностный                     |
| Простагландин Е синтаза 2 (PTGES2)<br>(Kopp Hypertension 57:640 (2011))                                                                | Поверхностный                     |
| Простагландин-эндопероксид-синтаза 1 (COX-1) (PTGS1)<br>(Liu Am J Physiol Renal Physiol (epub February 1, 2012))                       | Внутриклеточный                   |
| Белок репликации A1 (RPA-1)<br>(Liu Mol Cell Biol 31:4298 (2011))                                                                      | Внутриклеточный                   |
| Белок репликации A2 (RPA-2)<br>(Nakaya J Biochem 148:539 (2010))                                                                       | Внутриклеточный                   |
| Сфингозин-1-фосфата рецептор 1 (S1PR1/EDG1)<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                                                   | Поверхностный                     |
| Серпиновый ингибитор пептидаз группы F (Серпин F1)<br>(Sigdel Proteomics Clin Appl 4:32 (2010))                                        | Секретируемый                     |
| Секретируемый кислый гликопротеин, богатый цистеином<br>(остеонектин) (SPARC)<br>(Lloyd-Burton J Comp Neurol (epub December 15, 2011)) | Секретируемый                     |
| Трансформирующий фактор роста бета 1 (TGFB1)<br>(Lantero Mol Neurobiol 45:76 (2012))                                                   | Секретируемый                     |
| Трансформирующий фактор роста бета 2 (TGFB2)<br>(Lantero Mol Neurobiol 45:76 (2012))                                                   | Секретируемый                     |
| Тирозин-гидроксилаза (TH)<br>(Rothmond Anat Embryol (Berl) 209:41 (2004))                                                              | Внутриклеточный                   |
| Тромбоспондин 1 (THBS1)<br>(Sun Kidney Blood Press Res 35:35 (2012))                                                                   | Внутриклеточный                   |
| Белок плотного контакта (TJP1 (ZO-1))<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                                                         | Поверхностный                     |
| Тиоредоксин (TXN)<br>(Kasuno Rinsho Byori 59:189 (2011))                                                                               | Внутриклеточный/<br>секретируемый |
| Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGFA)<br>(Chade F1000 Med Rep (epub January 3, 2012))                                               | Секретируемый                     |
| SMAD семейства член 6 (SMAD6 (MADH6))<br>(Higgins Mol Biol Cell 15:649 (2004))                                                         | Внутриклеточный                   |
| Галанина препропептид (GAL)<br>(Longley Neuroscience 55:253 (1993))                                                                    | Секретируемый                     |
| Нефрин (NPHS1)<br>(Ruotsalainen Proc Natl Acad Sci USA 96:7962 (1999))                                                                 | Поверхностный                     |

Дополнительные скрининги могут проводиться для оценки изменений различных небелковых потенциальных биомаркеров, таких как НЭ, DBN или другие катехоламины, в почечной ткани.

Пример 2. Скрининг целевых биомаркеров in vitro (у человека)

Дополнительные потенциальные целевые биомаркеры оценивали посредством

скрининга сосудистых и нервных клеток человека *in vitro*. Целевые маркеры идентифицировали на основе изменений уровней экспрессии и/или секреции в ответ на условия эксперимента, имитирующие тепловой стресс нервных и сосудистых клеток, таким образом, имитируя вмешательство *in vivo*. В частности, клетки подвергали воспалительной стимуляции и/или нагреванию для имитации артериальной РЧ абляции и денервации СНС *in vivo*.

Первую серию экспериментов по анализу генов и секретомов проводили в соответствии с протоколом, приведенным на Фиг. 49. В этой первой серии экспериментов эндотелиальные клетки коронарной артерии человека (HCAEC), гладкомышечные клетки коронарной артерии человека (HCASMC) и человеческие мезенцефалические клетки Лунд (LUNMES) подвергали воздействию воспаления и/или нагревания, с последующими секретомными и генетическими исследованиями. Воспалительные условия получали путем обработки культивируемых клеток различными воспалительными цитокинами (например, ФНО $\alpha$  или ИЛ-1 $\beta$  примерно с 5 нг/мл) для имитации клеточной среды во время нейромодуляции. Клетки подвергали нагреванию при повышенной температуре 60°C в течение 90 секунд, и оставляли для восстановления до 37°C в течение различных периодов времени (например, 30-120 секунд). Образцы клеточных культур получали для протеомного анализа перед воспалительным/тепловым воздействием и спустя 1, 5 и 10 минут после воздействия.

Затем клетки лизировали, и проводили анализ генов. Это привело к идентификации 19 белков, проявляющих острый ответ на воспаление и нагревание. Эти белки перечислены в Таблице 5. Результаты для LTA, POU1F1, CPS1, NODAL, CCL13, и ИЛ-10 приведены на Фиг. 50-55, соответственно.

Таблица 5

| Ген          | Функция продукта гена/ Описание                                                                                                                                                              |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CASP10       | Цистеинил-аспаратная протеаза, вовлеченная в пути трансдукции сигнала для апоптоза, некроза и воспаления                                                                                     |
| CCL13 (MCP4) | Хемотаксический фактор, привлекающий моноциты, лимфоциты, базофилы и эозинофилы, но не нейтрофилы                                                                                            |
| CCND1        | Регуляторный компонент циклинового D1-CDK4 (DC) комплекса, который фосфорилирует и ингибирует члены семейства белка ретинобластомы (RB) и регулирует клеточный цикл во время перехода G(1)/S |
| CD70         | Цитокин, который связывает CD27, играет роль в Т-клеточной активации, индуцирует пролиферацию и совместно стимулирует Т-клетки и усиливает генерацию цитолитических Т-клеток                 |

| Ген     | Функция продукта гена/ Описание                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CPS1    | Митохондриальный фермент, катализирующий синтез карбамоил-фосфата из аммония и бикарбоната, вовлеченный в клеточный цикл уреотелических животных, играет важную роль в удалении избытка мочевины                                                                                                                                                                    |
| CRYAB   | Член семейства малых белков теплового шока (sHSP), действует как молекулярный шаперон, путем удерживания белков в больших растворимых агрегатах, экспрессия повышается при многих неврологических заболеваниях                                                                                                                                                      |
| DNAJB1  | Взаимодействует с Hsp70, стимулирует АТФ-азную активность                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| DNAJB11 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| HSPA1A  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| HSPA1B  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| HSPB6   | Экспрессируется во многих тканях, наиболее высоко конститутивно экспрессируется в различных типах мышц, включая сосуды, воздухоносные пути, кишечник, мочевой пузырь, гладкие мышцы матки, сердечную мышцу и скелетные мышцы; оказывает специфическое влияние на вазодилатацию, функцию тромбоцитов, и резистентность к инсулину в гладких мышцах и сердечной мышце |
| ИЛ-10   | Противовоспалительный цитокин с плейотропными эффектами в иммунорегуляции и воспалении, ингибирует синтез различных цитокинов, включая ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2, ИЛ-3, ФНО, и ГМ-КСФ, продуцируемых активированными макрофагами и хелперными Т-клетками                                                                                                                 |
| KIT     | Рецептор для фактора стволовых клеток (фактор роста тучных клеток), обладает тирозин-протеинкиназной активностью, связывание с лигандом приводит к аутофосфорилированию и ассоциирует с субстратами, такими как фосфатидилинозитол-3-киназа (Pi3K)                                                                                                                  |
| LTA     | Член семейства ФНО, продуцируемый лимфоцитами, высоко индуцибельный, образует гетеродимеры с лимфотоксином-бета                                                                                                                                                                                                                                                     |
| MYLK3   | Киназы легкой цепи миозина (MLCKs) являются серин/треониновыми киназами, разделяемыми на два субтипа, субтип MLCK1 найден в гладких мышцах и фосфорилирует регуляторные легкие цепи миозина II в Ser19                                                                                                                                                              |
| NODAL   | Член суперсемейства ТФР- $\beta$ , может быть необходимым для образования мезодермы и последующей организации аксиальных структур в раннем эмбриональном развитии                                                                                                                                                                                                   |
| NPY1R   | NPY рецепторы являются Gi/o-протеин-связанными рецепторами, разделяемыми на четыре подтипа (Y1, Y2, Y4, Y5), опосредуют разнообразный ряд биологических эффектов, включая стимуляцию потребления пищи и анксиолизис                                                                                                                                                 |
| POU1F1  | Член семейства лигандов ФНО, часть из POU семейства факторов транскрипции, регулирующих развитие у млекопитающих                                                                                                                                                                                                                                                    |
| TCP1    | Молекулярный шаперон, содействующий фолдингу белков путем гидролиза АТФ, может играть роль в образовании BBS-омы (комплекса, вовлеченного с цилиогенез), играет роль в фолдинге актина и тубулина                                                                                                                                                                   |

Собранные образцы клеточных культур содержали культуральную среду от обработанных клеток (т.е. кондиционированную среду), в которую клетки могут активно секретировать белки, пептиды, и небелковые молекулы в ответ на воспаление и нагревание. Эти образцы клеточных культур подвергали секретомному анализу для

идентификации белков, высвобождаемых в культуре в ответ на воспаление и нагревание. Секретомные анализы проводили с применением методологии iTRAQ (Wiśniewski Arch Pathol Lab Med 132:1566 (2008)). Образцы разбавляли, расщепляли трипсином, и метили iTRAQ с применением реагента 8-Plex. Полученные комплексные белковые гидролизаты собирали для анализа MudPIT. Каждую фракцию анализировали путем ЖХ-МС/МС, для получения данных масс-спектрометрии с включением данных от количественного определения iTRAQ. 13 белков, перечисленных в Таблице 6, проявляли повышенную секрецию после воздействия воспалительных маркеров и нагревания. Результаты для cTAGE-2 показаны на Фиг. 56.

Таблица 6

| Белок                             | Ген            | Функция/описание                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Актин, цитоплазматический         | ACTA2          | Главный компонент цитоскелетной части сократительного аппарата                                                                                                                                                                                        |
| S100 кальций-связывающий белок A6 | CACY/2A9       | Может функционировать как и рецептор кальция и вносить вклад в сигналинг клеточного кальция, может функционировать путем взаимодействия с другими белками и непосредственно играть роль в реорганизации актинового цитоскелета и в подвижности клеток |
| Кофилин-1                         | CFL1           | Фактор деполимеризации актина                                                                                                                                                                                                                         |
| Белок cTAGE-2                     | CTAG1A1/CTAG21 | Антиген, сверхэкспрессирующийся при многих видах рака, но также экспрессирующийся в нормальной ткани яичек, возможна роль в выживании/ответе на стресс                                                                                                |
| L-лактат-дегидрогеназа A          | LDHA           | Катализирует превращение L-лактата и NAD в пируват и NADH на окончательном этапе аэробного гликолиза                                                                                                                                                  |
| Трансмембранный белок 141         | MGC141/TMEM141 | Многопроходный мембранный белок                                                                                                                                                                                                                       |
| N-альфа-ацетилтрансфераза 20      | NAA20/NAT5     | Каталитическая субъединица NatB комплекса, который катализирует ацетилирование N-концевого метионинового остатка пептидов, начинающихся с Мет-Асп-Глу, может играть роль в нормальном течении клеточного цикла                                        |
| Нуклеозид дифосфат-киназа B       | NM23B          | Основная роль в синтезе иных нуклеозид-трифосфатов, чем АТФ, действует в качестве                                                                                                                                                                     |

| Белок                                        | Ген            | Функция/описание                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              |                | активатора транскрипции гена MYC, неспецифически связывается с ДНК, проявляет гистидин-протеинкиназную активность                                                                                                                                                                                  |
| Фитаноил-КоА дезоксигеназа, пероксисомальная | PAHX/<br>PHYH1 | Играет роль в метаболизме липидов                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Субъединица префолдина 1                     | PFDN1          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Серин/треонин-протеинкиназа PLK2             | PLK-2          | Играет ключевую роль в синаптической пластичности и памяти путем регуляции сигналинга Ras и Rap белков; индукция путем p53/TP53 позволяет предположить, что он может участвовать в контрольной точке митоза после стресса, активируемой путем фосфорилирования Thr-239                             |
| Альфа-1В цепь тубулина                       | TUBA1B         | Часть микротрубочки, функционирует для сохранения формы клетки                                                                                                                                                                                                                                     |
| Виментин                                     | VIM            | Промежуточный филамент III класса, находящийся в различных не-эпителиальных клетках (особенно мезенхимальных клеток), присоединенный к ядру, эндоплазматическому ретикулуму, и митохондриям, латерально или терминально вовлеченный с LARPS в стабилизацию мРНК коллагена I типа для CO1A1 и CO1A2 |

Образцы клеточных культур далее подвергали протеомному анализу с применением коммерческих ИФА анализов для белков, кодируемых генами, указанными в Таблицах 5 и 6.

Вторую серию экспериментов по анализу генов и секретомов проводили в соответствии с протоколом, показанным на Фиг. 57. Во второй серии экспериментов нейрональные LUNMES клетки обрабатывали либо в условиях нагревания, либо воспаления, либо воздействия рекомбинантных факторов стресса, таких как BDNF или FGF5, затем лизировали и подвергали анализу генов. Собирали среды для кондиционирования от клеток LUNMES, обработанных воздействием нагревания или воспалительных условий, эндотелиальные клетки HCAEC обрабатывали либо этими кондиционированными средами, либо рекомбинантными нейрональными факторами стресса, такими как BDNF или FGF5, в течение десяти минут. Затем эндотелиальные клетки лизировали и подвергали анализу генов. Анализ генов обработанных клеток LUNMES и HCAEC привел к идентификации 20 целевых биомаркеров, перечисленных в Таблице 7. Результаты для специфических белков из этого списка приведены на Фиг. 58-68.

Таблица 7

| Белок                                                     | Ген           | Функция/описание                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Синуклеин, альфа<br>(Фиг. 58)                             | SNCA          | Может быть вовлечен в регуляцию высвобождения и транспорта дофамина, индуцирует фибриллизацию ассоциированного с микротрубочками тау-белка, снижает чувствительность нейронов к различным апоптотическим стимулам |
| BDNF<br>(Фиг. 59)                                         | BDNF          | Стимулирует выживание и дифференцировку избранных популяций нейронов из периферической и центральной нервной системы, участвует в росте и наведении аксонов, и в модуляции роста и морфологии дендритов           |
| Цилиарный нейротрофический фактор                         | CNTF          | Фактор выживания для различных типов нервных клеток; как кажется, предотвращает дегенерацию моторных аксонов                                                                                                      |
| Фактор роста фибробластов (основной)<br>(Фиг. 60)         | FGF2          | Играет важную роль в регуляции выживания клеток, деления клеток, ангиогенеза, дифференцировки клеток, и миграции клеток; функционирует в качестве мощного митогена <i>in vitro</i>                                |
| Нейротрофический фактор 1, полученный из глиальных клеток | GDNF          | Нейротрофический фактор, усиливающий выживание и морфологическую дифференцировку дофаминергических нейронов и повышающий их высокоаффинное поглощение дофамина                                                    |
| Фактор роста нервов бета 2                                | NGF           | Важен для развития и сохранения симпатической и сенсорной нервной систем; вовлечен в дифференцировку и выживание нейронов и в контроль экспрессии генов для ферментов, вовлеченных в синтез нейромедиаторов       |
| Нейротрофин-3                                             | NTF3          | Нейротрофический фактор роста, контролирует выживание и дифференцировку нейронов, как кажется, стимулирует выживание висцеральных и проприоцептивных чувствительных нейронов                                      |
| PF4                                                       | Секретируемый | Высвобождается во время агрегации тромбоцитов, нейтрализует антикоагулянтный эффект гепарина путем более сильного связывания с гепарином, чем с хондроитин-4-                                                     |

| Белок                                          | Ген           | Функция/описание                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |               | сульфатными цепями молекулы – носителя, является хемотактическим для нейтрофилов и моноцитов, ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток, короткая форма является более мощным ингибитором, чем длинная форма                                                                              |
| EDN2                                           | Секретируемый | Высокоактивные вазоконстрикторные пептиды, локализованные в не-сосудистых структурах, включая эпителиальные клетки, глию и нейроны; принципиальной физиологической ролью является сохранение сосудистого тонуса, обладают ко-митогенной активностью и усиливают эффекты других факторов роста |
| ACE2                                           | Секретируемый | Карбоксипептидаза, конвертирующая ангиотензин II в ангиотензин 1-7, вазодилататор                                                                                                                                                                                                             |
| Интерферон гамма (ИФН-γ)                       |               | Член семейства интерферонов II типа, растворимый цитокин с противовирусными, иммунорегуляторными, и противоопухолевыми свойствами, мощный активатор макрофагов                                                                                                                                |
| Артемин (ARTN) (Фиг. 61)                       | Секретируемый | Лиганд для комплекса GFR-альфа-3-RET рецептора, может также активировать комплекс GFR-альфа-1-RET рецептора, поддерживает выживание сенсорных и симпатических периферических нейронов в культуре, поддерживает выживание дофаминергических нейронов в вентральном среднем мозге               |
| LIF                                            | Секретируемый | Плейотропный цитокин, вовлеченный в нейрогенез и восстановление ВКМ                                                                                                                                                                                                                           |
| Предшественник церебеллина 1 (CBLN1) (Фиг. 62) | Секретируемый | Нейромодулятор, непосредственно стимулирует высвобождение НЭ посредством аденилатциклазы/ПКА-зависимого сигнального пути, опосредованно усиливает адренкортикальную секрецию <i>in vivo</i> посредством паракринного механизма, включающего медуллярное высвобождение катехоламинов           |
| Нейрегулин 1 (NRG1) (Фиг. 63)                  | Секретируемый | Исходно идентифицирован как 44 кДа гликопротеин, взаимодействующий с тирозинкиназой NEU/ERBB2 рецептора для повышения фосфорилирования тирозиновых                                                                                                                                            |

| Белок                                                | Ген           | Функция/описание                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                      |               | остатков, действует как сигнальный белок, опосредующий межклеточные взаимодействия, играет роль в росте и развитии множества систем органов                                                |
| Нейрегулин 2 (NRG2) (Фиг. 64)                        | Секретируемый | Член семейства нейрегулинов                                                                                                                                                                |
| Нейрегулин 4 (NRG4) (Фиг. 65)                        | Секретируемый | Член семейства нейрегулинов                                                                                                                                                                |
| Персефин (PSPN) (Фиг. 66)                            | Секретируемый | Проявляет нейротрофную активность в отношении мезенцефалических дофаминергических и моторных нейронов                                                                                      |
| NTF4 (Фиг. 67)                                       | Секретируемый | Фактор выживания из клеток-мишеней для периферических сенсорных симпатических нейронов                                                                                                     |
| Трансформирующий фактор роста альфа (TGFA) (Фиг. 68) | Секретируемый | Митогенный полипептид, способный связываться с рецептором EGF /EGFR и синергетически действует с трансформирующим фактором роста бета для стимуляции фидер-независимой пролиферации клеток |

Пример 3. Скрининг целевых биомаркеров in vivo (в крови почечной артерии, почечной вены, и системной крови свиньи).

Исследования с протеомной детекцией проводили с применением крови свиньи, собранной из почечной артерии для скрининга белковых и небелковых потенциальных целевых маркеров, проявляющих изменение уровня секреции в различные моменты времени после почечной денервации/абляции.

Животных распределяли на три группы по три животных в каждом: в интактную (без лечения), контрольную (с катетеризацией, но без абляции) и в опытную группу (с абляцией при 65°C в течение 90 секунд с применением спирального катетерного устройства для абляции). Кровь собирали с применением многополостного OTW катетера, сконструированного для сбора локализованных образцов крови в левой или правой почечной артерии (см. предварительную заявку на патент США №61/608,626 (C00002431.USP2)). Денервацию проводили с применением либо катетера Symplicity™, либо резервного катетера, как описано в заявке на патент США №13/281,361.

Для сбора крови из почечной артерии осуществляли чрескожный сосудистый доступ в правую или левую бедренную артерию, и размещали стилет-катетер. С помощью флюороскопического управления ангиографический катетер подходящего размера вставляли через стилет-катетер и продвигали в каждую почечную артерию. Одну или несколько ангиограмм получали для анализа обработанных сосудов.

Образцы крови из почечных артерий собирали немедленно после воздействия с РЧ катетером и примерно спустя 2, 5 и 10 минут после абляции, с применением специализированного собирающего катетера, обеспечивающего концентрирование секретируемых факторов и сбор обратного потока (Фиг. 69). Кроме того, образцы системной артериальной крови собирали перед абляцией и спустя примерно 30±5 и 60±5

минут после абляции. Группы воздействия указаны в Таблице 8.

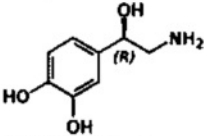
Таблица 8

| Срок                | Группа           | Тип катетера                        | Минимальное число<br>необходимых сосудов | Минимальное<br>число<br>животных |
|---------------------|------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------|
| 0 суток<br>(острый) | 1                | Катетер Symplicity<br>(4-6 абляций) | 6                                        | 3                                |
|                     | 2                | Контроль (0<br>абляций)             | 6                                        | 3                                |
| 14 суток            | 3                | Катетер Symplicity<br>(4-6 абляций) | 6                                        | 3                                |
|                     | 4                | Контроль (0<br>абляций)             | 6                                        | 3                                |
|                     | 5<br>(Интактные) | Н/опр.                              | 6                                        | 3                                |
| Всего               |                  |                                     | 30                                       | 15                               |

Исходную оценку проводили с применением НЭ и CFL1, уровень белка оценивали посредством ИФА. Результаты для НЭ показаны на Фиг. 70-76. Результаты для CFL1 показаны на Фиг. 77.

Этот способ скрининга можно использовать для оценки одного или нескольких потенциальных целевых биомаркеров, указанных в таблицах 1-7. Дополнительные потенциальные биомаркеры, которые можно оценивать, включают факторы, высвобождаемые в почках от окончаний подвергнутых стрессу/денервации нервов, такие как нейромедиаторы, хранящиеся в нервных окончаниях (например, NPY); ферменты, хранящиеся в нервных окончаниях (например, DBH); ионы, высвобождаемые при денервации (например,  $\text{Ca}^{2+}$ ), и факторы, высвобождаемые из эндотелиальных клеток почечной артерии и почки, которые могут играть физиологическую роль в ответ на стресс или модуляцию симпатической системы почки (например, эндотелии 1, 2 и 3). Примеры этих дополнительных потенциальных целевых биомаркеров приведены в Таблице 9. Можно проводить дополнительный скрининг с применением других биологических образцов свиньи, таких как моча.

Таблица 9

| Факторы, высвобождаемые в почке в результате денервации | Функция                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Норэпинефрин/<br>норадреналин (НЭ)                      | <p>Катехоламин с множеством ролей, включая роль гормона и нейромедиатора. НЭ превращается в эпинефрин посредством фермента фенилэтаноламин-N-метилтрансферазы (PNMT), с S-аденозил-L-метионином (SAME) в качестве кофактора. Области в организме, которые продуцируют или подвергаются эффекту норэпинефрина, описаны как норадренергические. Одной из наиболее важных функций норэпинефрина является его роль в качестве нейромедиатора, высвобождаемого из симпатических нейронов.</p>  |
| Нейропептид Y (NPY)                                     | Пептидный нейромедиатор из 36 аминокислот, находящийся в головном мозге и вегетативной нервной системе, усиливает вазоконстрикторные эффекты норадренергических нейронов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Дофамин (DBN)                                           | Превращается в НЭ посредством дофамин-β-гидроксилазы (DBH), с O <sub>2</sub> и L-аскорбиновой кислотой в качестве кофакторов.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Ca <sup>2+</sup>                                        | Опосредует передачу сигнала нервами и регенерацию нервов, и может высвобождаться при денервации.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Ренин                                                   | Высокоспецифичная эндопептидаза, функционирует для генерации ангиотензина I из ангиотензиногена в плазме, инициирует каскад реакций, ведущих к повышению кровяного давления и увеличению задержки натрия почками.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Дофамин-бета-гидроксилаза (DBH)                         | Оксидоредуктаза, принадлежащая к семейству медь-содержащих аскорбат-зависимых монооксигеназ II типа, присутствует в синаптических пузырьках постганглионических симпатических нейронов, превращает дофамин в норэпинефрин. Белок существует в растворимой и в мембранносвязанной форме.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ангиотензин (AGT)                                       | Действует непосредственно на гладкие мышцы сосудов в качестве мощного вазоконстриктора, влияет на сократимость сердечной мышцы и частоту сердечных сокращений посредством влияния на симпатическую нервную систему, изменяет абсорбцию натрия и воды почками благодаря способности к стимуляции клеток                                                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                               | клубочковой зоны коры надпочечников для синтеза и секреции альдостерона.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Эндотелин 1,<br>Эндотелин 2,<br>Эндотелин 3   | Эндотелиальные вазоактивные пептиды, участвующие в различных биологических функциях. Активной формой является пептид из 21 аминокислот, образованный из белка-предшественника. Активный пептид является лигандом для EDNRB, и это взаимодействие необходимо для развития клеточных линий из нервного гребня, таких как меланоциты и энтеральные нейроны. Рецепторы эндотелинов широко экспрессируются во всех тканях, в соответствии с их физиологической ролью в качестве вазоактивных пептидов. Также локализованы во внесосудистых структурах, включая эпителиальные клетки, глиальные клетки и нейроны. Основной физиологической ролью рецепторов эндотелина является поддержка сосудистого тонуса. |
| Нейротензин (NTS)                             | Белок 170 АА, может играть эндокринную или паракринную роль в регуляции метаболизма жиров, вызывает сокращение гладких мышц.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Белок-предшественник бета-амилоида (А4) (APP) | Белок 770 АА, N-APP связывающий TNFRSF21, индуцирующий активацию каспазы и дегенерацию как тел нейронов (посредством каспазы-3), так и аксонов (посредством каспазы-6).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

#### IV. Анатомия и физиология области, к которой относится изобретение

В следующем описании подробно описана анатомия и физиология пациента, относящаяся к настоящему изобретению. Этот раздел предназначен для дополнения и расширения предшествующего обсуждения, касающегося соответствующей анатомии и физиологии и для обеспечения дополнительного контекста, касающегося раскрытой технологии, и терапевтических эффектов, связанных с ренальной нейромодуляцией.

Например, как упоминалось ранее, некоторые свойства почечных сосудов могут обеспечивать информацию для конструкции лечебных устройств и связанных с ними способов для достижения ренальной нейромодуляции, и задавать специфические требования для конструкции таких устройств. Специфические требования к конструкции могут включать обеспечение доступа к почечной артерии, мочеточнику, или структурам почечной лоханки, облегчение устойчивого контакта между терапевтическим элементом из лечебного устройства и поверхностью или стенкой полости, и/или эффективную модуляцию почечных нервов с применением терапевтического элемента.

##### А. Симпатическая нервная система

Симпатическая нервная система (СНС) является частью вегетативной нервной системы вместе с нервной системой кишечника и парасимпатической нервной системой. Она всегда активна на базовом уровне (называемом симпатическим тонусом) и становится более активной во время стресса. Как и другие части нервной системы, симпатическая нервная система работает посредством ряда взаимосоединенных нейронов. Симпатические нейроны часто считаются частью периферической нервной системы (ПНС), хотя могут находиться в пределах центральной нервной системы (ЦНС). Симпатические нейроны спинного мозга (который является частью ЦНС) сообщаются с периферическими симпатическими нейронами через ряд симпатических ганглиев. Внутри ганглиев симпатические нейроны спинного мозга соединяются с

периферическими симпатическими нейронами через синапсы. Таким образом, симпатические нейроны спинного мозга называются пресинаптическими (или преганглионическими) нейронами, в то время как периферические симпатические нейроны называются постсинаптическими (или постганглионическими) нейронами.

- 5 На синапсах внутри симпатических ганглиев преганглионические симпатические нейроны высвобождают ацетилхолин, химический мессенджер, который связывается с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами на постганглионических нейронах и вызывает их активацию. В ответ на этот стимул постганглионические нейроны преимущественно высвобождают норадреналин (норэпинефрин, НЭ).
- 10 Пролонгированная активация может вызвать высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников.

- При высвобождении норэпинефрин и эпинефрин связываются с адренергическими рецепторами в периферических тканях. Связывание с адренергическими рецепторами вызывает нейрональный и гормональный ответ. Физические проявления включают
- 15 расширение зрачков, увеличение скорости сердечных сокращений, иногда рвоту, и повышение кровяного давления. Повышенная потливость также обусловлена связыванием с холинергическими рецепторами потовых желез.

- Симпатическая нервная система ответственна за повышенную и понижающую регуляцию многих гомеостатических механизмов в живых организмах. Волокна ЦНС,
- 20 иннервирующие ткани почти во всех системах органов, обеспечивают по меньшей мере часть регуляции таких функций, как изменение диаметра зрачка, подвижность кишечника, и выход мочи. Этот ответ также известен как симпато-адреналовый ответ организма, поскольку преганглионические симпатические волокна, заканчивающиеся в мозговом веществе надпочечников (а также все другие симпатические волокна)
- 25 секретируют ацетилхолин, который активирует секрецию адреналина (эпинефрина) и в меньшей степени норадреналина (НЭ). Таким образом, этот ответ, действующий в первую очередь на сердечно-сосудистую систему, осуществляется непосредственно через импульсы, передаваемые через симпатическую нервную систему и опосредованно через катехоламины, секретируемые мозговым веществом надпочечников.

- 30 С научной точки зрения, СНС является автоматической регуляторной системой, т.е. она работает без вмешательства сознания. Некоторые специалисты в области эволюции полагают, что симпатическая нервная система работает у ранних организмов для поддержания выживания, поскольку симпатическая нервная система ответственна за стимуляцию действия организма. Одним примером этой стимуляции является момент
- 35 перед пробуждением, когда симпатический выход спонтанно увеличивается при подготовке к деятельности.

#### 1. Симпатическая цепь

- Как показано на Фиг. 78, СНС представлена сетью нервов, обеспечивающих сообщение головного мозга с организмом. Симпатические нервы исходят из внутренней
- 40 части позвоночного столба, по направлению к средней части спинного мозга в латеральном промежуточном столбе (или боковом роге), начинаясь на первом грудном сегменте спинного мозга, и как полагают, проходя до второго или третьего поясничного сегмента. Поскольку эти клетки начинаются в грудных и поясничных участках спинного мозга, говорят, что СНС оказывает влияние в грудинно-поясничной области. Аксоны
- 45 этих нервов покидают спинной мозг через передний корешок/отросток. Они проходят рядом со спинальным (сенсорным) ганглием, где поступают в передние ветви спинальных нервов. Однако, в отличие от соматической иннервации, они быстро отделяются от соединителей белых ветвей, которые соединяются либо с

паравертебральными ганглиями (которые пролегают рядом с позвоночным столбом), либо с превертебральными ганглиями (которые пролегают рядом с бифуркацией аорты), проходя вдоль позвоночного столба.

Чтобы достичь целевых органов и желез, аксоны должны пройти большие расстояния в организме, и для обеспечения этого многие аксоны посылают сигналы вторым клеткам через синаптическую передачу. Концы аксонов связываются через пространство синапса с дендритами вторых клеток. Первая клетка (пресинаптическая клетка) посылает нейромедиатор через синаптическую щель, где он активирует вторую клетку (постсинаптическую клетку). Затем сигнал передается окончательному адресату.

В СНС и других компонентах периферической нервной системы эти синапсы имеются в участках, называемых ганглиями. Клетка с принимающими волокнами называется преганглионической клеткой, в то время как клетка, чьи волокна покидают ганглий, называется постганглионической клеткой. Как упоминалось ранее, преганглионические клетки СНС расположены между первым грудным (Т1) сегментом и третьим

позвоночным (L3) сегментом спинного мозга. Клеточные тела постганглионических клеток находятся в ганглиях, а их аксоны направляются к целевым органам или железам. Ганглии включают симпатические стволы, но также и шейные ганглии (верхний, средний и нижний), которые направляют симпатические нервные волокна к сердцу и органам грудной полости, и чревные и брыжеечные ганглии (направляющие симпатические волокна к кишечнику).

## 2. Нервы почек

Как показано на Фиг. 79, нервная система почек включает почечное сплетение, которое тесно связано с почечной артерией. Почечное сплетение является автономным сплетением, которое окружает почечную артерию и встроено в адвентициальную оболочку почечной артерии. Почечное сплетение проходит вдоль почечной артерии и достигает ткани почек. Волокна, относящиеся к почечному сплетению, отходят от чревного ганглия, верхнего брыжеечного ганглия, аортально-почечного ганглия и аортального сплетения. Почечное сплетение, также обозначаемое как почечный нерв, преимущественно состоит из симпатических компонентов. Парасимпатической иннервации почек нет (или по меньшей мере, она является минимальной).

Клеточные тела преганглионических нейронов располагаются в латеральном промежуточном столбе спинного мозга. Преганглионические аксоны проходят через паравертебральные ганглии (без синапсов), образуя малый внутренностный нерв, низший внутренностный нерв, первый поясничный внутренностный нерв, второй поясничный внутренностный нерв, и проходят к чревному ганглию, верхнему брыжеечному ганглию, и аортально-почечному ганглию. Клеточные тела постганглионических нейронов выходят от чревного ганглия, верхнего брыжеечного ганглия и аортально-почечного ганглия к почечному сплетению и распределяются в сосудистой системе почки.

## 3. Активность симпатической нервной системы почки

Сигналы проходят через СНС в двух направлениях. Эфферентные сигналы могут запускать изменения в различных частях организма одновременно. Например, симпатическая нервная система может увеличивать частоту сердечных сокращений; расширять бронхи; снижать моторику (двигательную активность) толстой кишки; сужать кровеносные сосуды; повышать перистальтику пищевода; вызывать расширение зрачков, пило-эрекцию («гусиную кожу») и перспирацию (стимулировать потоотделение); и повышать кровяное давление. Афферентные сигналы проводятся от различных органов и сенсорных рецепторов и в частности, головного мозга.

Гипертензия, сердечная недостаточность и хроническое заболевание почек являются немногими из множества заболеваний, возникающих в результате хронической активации СНС, особенно симпатической нервной системы почек. Хроническая активация СНС является не способствующим адаптации ответом, ведущим к прогрессированию этих патологических состояний. Фармакологическое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) является давно существующим, но иногда неэффективным подходом к снижению избыточной активности СНС.

Как упоминалось выше, симпатическая нервная система почек вносит основной вклад в сложную патофизиологию гипертензии, состояний объемной перегрузки (такой как сердечная недостаточность), и прогрессирующего заболевания почек, как в экспериментах на животных, так и у человека. В исследованиях с применением методики радиоактивных индикаторов для измерения выделения норэпинефрина из почек в плазму было установлено повышение скорости накопления избытка почечного НЭ у пациентов с эссенциальной гипертензией, практически у таких молодых лиц с гипертензией, что вместе с повышенным накоплением НЭ из сердца, это согласуется с гемодинамическим профилем, обычно наблюдаемым при ранней гипертензии, и характеризуется повышением скорости сердечных сокращений, минутного объема сердца и почечно-сосудистого сопротивления. Известно, что эссенциальная гипертензия является в целом нейрогенной, часто сопровождаясь выраженной избыточной активностью симпатической нервной системы.

Активация сердечно-почечной симпатической нервной системы еще более выражена при сердечной недостаточности, как продемонстрировано резко увеличенным повышением накопления НЭ из сердца и почек в плазме в данной группе пациентов. С данным замечанием согласуется недавняя демонстрация сильного отрицательного прогностического значения симпатической активации почек для общей смертности при трансплантации сердца у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, независимой от общей симпатической активности, скорости гломерулярной фильтрации и фракции выброса левого желудочка. Эти наблюдения поддерживают представление о том, что режимы лечения, разработанные для снижения симпатической стимуляции почек, могут улучшить выживание у пациентов с сердечной недостаточностью.

Как хронические заболевания почек, так и заболевания в терминальной стадии характеризуются повышенной активацией симпатической нервной системы. Было показано, что у пациентов с заболеванием почек в терминальной стадии повышение НЭ в плазме выше среднего уровня является прогностическим как для общей смертности, так и для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Это также верно для пациентов, страдающих диабетической или контрастной нефропатией. Имеется неопровержимое доказательство того, что сенсорные афферентные сигналы, возникающие от больных почек, вносят основной вклад в раздражение и сохранение повышенного центрального симпатического влияния в этой группе пациентов, что ускоряет развитие хорошо известных побочных последствий хронической избыточной симпатической активности, таких как гипертензия, гипертрофия левого желудочка, желудочковая аритмия, внезапная сердечная смерть, резистентность к инсулину, сахарный диабет и метаболический синдром.

#### (i) Симпатическая эфферентная активность почек

Симпатические нервы, ведущие к почкам, заканчиваются на кровеносных сосудах, юктагломерулярном аппарате и почечных канальцах. Стимуляция симпатических нервов почек вызывает повышенное высвобождение ренина, повышение реабсорбции натрия (Na<sup>+</sup>) и снижение кровотока в почках. Эти компоненты нервной регуляции

почечной функции существенно стимулируются при патологических состояниях, характеризующихся повышенным тонусом симпатической системы, явно вносят вклад в подъем кровяного давления у пациентов с гипертензией. Снижение кровотока в почках и скорости гломерулярной фильтрации в результате симпатической эфферентной стимуляции почек, вероятно, является краеугольным камнем потери функции почек при кардиоренальном синдроме, проявляющемся в виде нарушения функции почек в качестве прогрессирующего осложнения хронической сердечной недостаточности, с клиническим течением, обычно изменяющимся в зависимости от клинического состояния пациента и лечения. Фармакологические стратегии с целью предотвращения последствия эфферентной симпатической стимуляции почек включают симпатолитические лекарственные средства центрального действия, бета-блокаторы (предназначенные для снижения высвобождения ренина), ингибиторы и блокаторы рецепторов ангиотензин-превращающего фермента (предназначенные для блокирования действия ангиотензина II и активации альдостерона вследствие высвобождения ренина) и диуретики (предназначенные для противодействия опосредованной симпатической системой задержке натрия и воды почками). Однако современные фармакологические стратегии имеют существенные ограничения, включая ограниченную эффективность, проблемы соблюдения режима лечения, побочные эффекты, и тому подобное.

(ii) Активность сенсорных афферентных нервов почек

Почки сообщаются с интегральными структурами в центральной нервной системе через сенсорные афферентные нервы почек. Некоторые формы «повреждения почек» могут индуцировать активацию сенсорных афферентных сигналов. Например, ишемия почек, снижение ударного объема или почечного кровотока, или избыток аденозиновых ферментов может запускать активацию афферентной нервной коммуникации. Как показано на фигурах 81А и 81В, эта афферентная коммуникация может проходить от почек к головному мозгу, или от одной почки к другой почке (через центральную нервную систему). Эти афферентные сигналы центрально интегрированы и приводят к повышению симпатического влияния. Это симпатическое влияние направлено к почкам, таким образом, активируя РААС и индуцируя повышение секреции ренина, задержку натрия, задержку объема и сужение кровеносных сосудов. Избыточная центральная симпатическая активность также влияет на другие органы и структуры организма, иннервируемые симпатическими нервами, такие как сердце и периферические сосуды, что приводит к описанным побочным эффектам симпатической активации, некоторые аспекты которой также вносят вклад в повышение кровяного давления.

Таким образом, эта физиология позволяет предположить, что (i) модуляция ткани с эфферентными симпатическими нервами позволит снизить неадекватное высвобождение ренина, задержку соли, и снижение почечного кровотока, и что (ii) модуляция ткани с афферентными сенсорными нервами позволит снизить системный вклад в гипертензию через прямое влияние на задний гипоталамус, а также другую почку. В дополнение к центральным гипотензивным эффектам афферентной денервации почек, ожидается необходимое снижение центрального симпатического влияния на различные другие органы с симпатической иннервацией, такие как сердце и сосуды.

В. Дополнительные клинические эффекты ренальной нейромодуляции

Как описано выше, ренальная нейромодуляция, вероятно, может быть полезной при лечении некоторых патологических состояний, характеризующихся повышением общей и в частности почечной симпатической активности, таких как гипертензия, метаболический синдром, резистентность к инсулину, диабет, гипертрофия левого желудочка, хроническая и терминальная почечная недостаточность, неадекватная

задержка жидкости при сердечной недостаточности, кардиоренальный синдром и внезапная смерть. Поскольку снижение афферентных нервных сигналов вносит вклад в системное снижение симпатического тонуса/стимула, ренальная нейромодуляция может также быть полезной при лечении других состояний, связанных с системной симпатической гиперактивностью. Соответственно, ренальная нейромодуляция может также оказывать благоприятное действие на другие органы и структуры организма, иннервируемые симпатическими нервами, включая те, что указаны на фигуре 78.

#### С. Обеспечение внутрисосудистого доступа к почечной артерии

В соответствии с настоящим изобретением, нейромодуляция левого и/или правого почечного сплетения ПС, непосредственно связанного с левой и/или правой почечной артерией, может быть обеспечена посредством внутрисосудистого доступа. Как показано на Фиг. 80А, кровь, перемещаемая за счет сердечных сокращений, передается из левого желудочка сердца в аорту. Аорта спускается через грудину и разветвляется на левую и правую почечную артерию. Ниже почечных артерий, аорта разветвляется на левую и правую подвздошную артерию. Левая и правая подвздошные артерии нисходят, соответственно, в левую и правую ногу и соединяются с левой и правой бедренными артериями.

Как показано на Фиг. 80В, кровь собирается в вены и возвращается к сердцу, через бедренные вены в подвздошные вены и в нижнюю полую вену. Нижняя полая вена разветвляется на левую и правую почечные вены. Над почечными венами нижняя полая вена поднимается для передачи крови в правое предсердие сердца. Из правого предсердия кровь передается через правый желудочек в легкие, где насыщается кислородом. Из легких насыщенная кислородом кровь поступает в левое предсердие. От левого предсердия насыщенная кислородом кровь передается через левый желудочек назад в аорту.

Как подробно описывается ниже, бедренную артерию можно выделить и ввести в нее канюлю на основе бедренного треугольника, прямо над средней точкой паховой связки. Катетер можно вставить через этот участок доступа, чрескожно в бедренную артерию и провести в подвздошную артерию и аорту, в левую или правую почечную артерию. Это составляет внутрисосудистый путь и обеспечивает минимально инвазивный доступ к соответствующей почечной артерии и/или другим кровеносным сосудам почки.

Запястье и плечо являются другими участками для введения катетеров в артериальную систему. Катетеризация лучевой, плечевой или подмышечной артерии может применяться в избранных случаях. Катетеры, вводимые через эти участки доступа, можно пропускать через подключичную артерию на левой стороне (или через подключичную и плечеголовную артерию на правой стороне), через дугу аорты, вниз в нисходящую аорту и в почечные артерии с помощью стандартной ангиографической методики.

#### Д. Свойства и характеристики сосудов почки

Поскольку нейромодуляция левого и/или правого почечного сплетения может быть достигнута в соответствии с настоящей технологией посредством внутрисосудистого доступа, свойства и характеристики сосудистой системы почек могут налагать ограничения и/или обеспечивать информацию для конструкции аппарата, систем и способов для достижения такой ренальной нейромодуляции. Некоторые из этих свойств и характеристик могут варьировать среди популяции пациентов и/или у некоторых пациентов со временем, а также в ответ на патологические состояния, такие как гипертензия, хроническая болезнь почек, заболевание сосудов, терминальная почечная недостаточность, резистентность к инсулину, диабет, метаболический синдром, и т.д. Эти свойства и характеристики, как разъясняется в настоящей заявке, могут оказывать

влияние на эффективность процедуры и специфическую конструкцию внутрисосудистого устройства. Интересующие свойства могут включать, например, материальные/механические, пространственные, гидродинамические/гемодинамические и/или термодинамические свойства.

5 Как обсуждалось ранее, катетер можно продвигать чрескожно в левую или в правую артерию через минимально инвазивный внутрисосудистый путь. Однако минимально инвазивный доступ в почечную артерию может быть проблематичным, например, потому, что по сравнению с некоторыми другими артериями, в которые рутинно осуществляется доступ посредством катетеров, почечные артерии часто являются  
10 крайне извилистыми, могут иметь относительно маленький диаметр, и/или могут иметь относительно короткую длину. Далее, атеросклероз почечной артерии встречается у многих пациентов, в частности, у страдающих сердечно-сосудистым заболеванием. Анатомия почечной артерии может также существенно варьировать у разных пациентов, что дополнительно осложняет минимально инвазивный доступ. Могут наблюдаться  
15 существенные вариации среди пациентов, например, по относительной извилистости, диаметру, длине, и/или количеству атеросклеротических бляшек, а также углу ответвления почечной артерии от аорты. Аппарат, системы и способы для достижения ренальной нейромодуляции посредством внутрисосудистого доступа должны учитывать эти и другие аспекты анатомии почечной артерии и ее вариаций в популяции пациентов  
20 для минимально инвазивного доступа в почечную артерию.

В дополнение к сложному доступу к почечной артерии, специфические характеристики почечной анатомии также затрудняют осуществление устойчивого контакта между аппаратом для нейромодуляции и поверхностью полости или стенкой почечной артерии. Когда аппарат для нейромодуляции включает элемент, доставляющий энергию, такой  
25 как электрод, согласованное расположение и надлежащее контактное усилие, прилагаемое элементом, доставляющим энергию, к стенке сосуда, может быть необходимо для прогнозируемости. Однако, навигация, как правило, затрудняется узким пространством почечной артерии, а также извилистостью артерии. Далее, установка согласованного контакта может осложняться движениями, дыханием и/или  
30 циклом сердечных сокращений пациента. Эти факторы, например, могут вызывать существенное перемещение почечной артерии относительно аорты, а цикл сердечных сокращений может временно расширять почечную артерию (т.е. вызывает пульсацию стенки артерии).

После доступа в почечную артерию и облегчения устойчивого контакта между  
35 аппаратом для нейромодуляции и поверхностью полости артерии, нервы в адвентициальной оболочке артерии и вокруг нее можно безопасно модулировать с помощью аппарата для нейромодуляции. Эффективное приложение термического воздействия из внутренней части почечной артерии является не очевидным, с учетом возможных клинических осложнений, связанных с таким лечением. Например,  
40 внутренняя и средняя оболочка почечной артерии высокочувствительны к термическому повреждению. Как более подробно обсуждается ниже, толщина внутренней и средней оболочки, отделяющей полость сосуда от адвентициальной оболочки, означает, что целевые нервы почки могут быть на расстоянии нескольких миллиметров от поверхности полости артерии. Достаточная энергия может быть доставлена к целевым нервам почки  
45 для модуляции целевых нервов почки без избыточного охлаждения или нагревания стенки сосуда до степени, при которой стенка замерзает, высыхает или иным образом повреждается до нежелательной степени. Потенциальным клиническим осложнением, связанным с избыточным нагреванием, является образование тромба из

коагулировавшей крови, протекающей через артерию. Соответственно, сложные гидромеханические и термодинамические условия, присутствующие в почечной артерии при лечении, в частности те, которые могут влиять на динамику теплопереноса в участке лечения, могут быть важными для приложения энергии из внутренней части почечной

артерии. Аппарат для нейромодуляции может быть сконструирован для обеспечения регулируемого расположения и перемещения элемента, доставляющего энергию, внутри почечной артерии, поскольку расположение воздействия может также оказывать влияние на клиническую эффективность. Например, может быть предпочтительно прилагать воздействие по всей окружности из внутренней части почечной артерии, с учетом того, что почечные нервы могут располагаться по окружности вокруг почечной артерии. В некоторых случаях поражение по всей окружности, вероятно, возникающее от непрерывного поражения по окружности, может приводить к стенозу почечной артерии. Таким образом, может быть необходимо формирование более сложных поражений по продольному направлению почечной артерии и/или перемещение аппарата для нейромодуляции к множеству участков лечения. Однако необходимо отметить, что польза, обеспечиваемая кольцевой абляцией, может превышать вред возможного стеноза почечной артерии, или риск может быть ослаблен с некоторыми вариантами осуществления или у некоторых пациентов, задачей может стать обеспечение кольцевой абляции. Кроме того, вариабельное размещение и перемещение аппарата для нейромодуляции может, как доказано, быть полезным в случаях, когда почечная артерия является особенно извилистой, или когда имеются проксимальные ветви сосудов, отходящие от основного сосуда почечной артерии, что затрудняет воздействие в некоторых участках.

Кровоток через почечную артерию может быть временно остановлен на короткое время с минимальными осложнениями или без осложнений. Однако можно избежать окклюзии на значительное время в некоторых случаях для снижения вероятности повреждения почки, такого как ишемия. Может быть предпочтительным вовсе избежать окклюзии, или если окклюзия благоприятна для варианта осуществления, ограничить длительность окклюзии, например, до 2-5 минут.

На основании вышеописанных проблем (1) вмешательства в почечную артерию, (2) согласованного и стабильного размещения лечебного элемента против сосудистой стенки, (3) эффективного приложения воздействия через стенку сосуда, (4) размещения и потенциального перемещения лечебного аппарата для обеспечения множества участков лечения, и (5) предотвращения или ограничения продолжительности окклюзии кровотока, различные интересующие независимые и зависимые свойства сосудов почки включают, например, (а) диаметр сосуда, длину сосуда, толщину внутренней и средней оболочки, коэффициент трения, и извилистость; (b) растяжимость, жесткость и модуль эластичности стенки сосуда; (с) пиковую систолическую, конечную диастолическую скорость кровотока, а также среднюю систолическую-диастолическую пиковую скорость кровотока, и среднюю/максимальную объемную скорость кровотока; (d) удельную теплоемкость крови и/или стенки сосуда, теплопроводность крови и/или стенки сосуда, и/или теплопроводность кровотока за участком воздействия на сосудистую стенку и/или излучательный теплоперенос; (е) движение почечной артерии относительно аорты, индуцированное дыханием, движениями пациента, и/или пульсацией кровотока; и (f) угол, под которым почечная артерия отходит от аорты. Эти свойства обсуждаются более подробно по отношению к почечным артериям. Однако, в зависимости от аппарата, систем и способов, используемых для достижения ренальной нейромодуляции,

такие свойства почечных артерий также могут направлять и/или ограничивать характеристики конструкции.

Как отмечалось выше, аппарат, расположенный в почечной артерии, может соответствовать геометрии артерии. Диаметр почечной артерии,  $D_{RA}$ , как правило, находится в диапазоне примерно 2-10 мм, при этом большинство в популяции пациентов имеет  $D_{RA}$  примерно от 4 мм до 8 мм со средним значением около 6 мм. Длина почечной артерии  $L_{RA}$ , от устья в соединении аорты/почечной артерии и до дистальных ветвей, обычно находится в диапазоне примерно 5-70 мм, и у значительной части популяции пациентов находится в диапазоне примерно 20-50 мм. Поскольку целевое почечное сплетение встроено в адвентициальную оболочку почечной артерии, общая толщина внутренней и средней оболочки ИМТ (т.е. радиальное внешнее расстояние от поверхности полости артерии до адвентициальной оболочки, содержащей целевые нервные структуры) также известна, и как правило, находится в диапазоне примерно 0,5-2,5 мм, в среднем примерно 1,5 мм. Хотя определенная глубина воздействия может быть важна для достижения целевых нервных волокон, может быть предотвращено слишком глубокое воздействие (например, >5 мм от внутренней стенки почечной артерии), чтобы избежать не-целевых тканей и таких анатомических структур, как вены.

Дополнительным интересующим свойством почечной артерии может быть степень движения почки относительно аорты, индуцированного дыханием и/или пульсацией кровотока. Почка пациента, расположенная на дистальном конце почечной артерии, может двигаться на 4 дюйма в краниальном направлении с экскурсией грудной клетки. Это может вызывать значительное движение почечной артерии, соединяющей аорту и почки, таким образом, требуя от аппарата для нейромодуляции уникального баланса жесткости и гибкости для сохранения контакта между термическим лечебным элементом и стенкой сосуда во время циклов дыхания. Далее, угол между почечной артерией и аортой может существенно варьировать у разных пациентов, а также может динамически меняться у пациента, например, из-за движения почки. Этот угол, как правило, может быть в диапазоне примерно 30°-135°.

#### V. Дополнительные примеры

Следующие примеры являются иллюстрациями некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения.

##### 1. Система, включающая:

- элемент для нейромодуляции, сконструированный для модуляции нервов, находящихся на почечной артерии пациента, или иным образом приближенных к ней;
- удлиненный ствол, имеющий первую часть, сконструированную для внутрисосудистого размещения, при котором элемент для нейромодуляции модулирует нервы, и вторую часть, приближенную к первой части, при этом вторая часть сконструирована для экстракорпорального размещения, когда элемент для нейромодуляции модулирует нервы;
- окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента первой части;
- порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегментов первой части;
- полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по направлению ко второй части;
- отверстие для надувания в окклюзионном элементе; и
- полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению ко второй части.

##### 2. Система из примера 1, дополнительно содержащая анализатор, сконструированный

для анализа биологического образца от пациента на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов.

3. Система из примера 2, в которой:

- анализатор функционально связан со второй частью; и

- полость для отбора образцов проходит от порта для отбора образцов через ствол к анализатору.

4. Система из примера 2 или примера 3, дополнительно включающая рукоятку, сцепленную со второй частью, где анализатор переносится рукояткой.

5. Система из любого из примеров 2-4, в которой анализатор включает индикатор, сконструированный для индикации статуса биологического параметра, статуса модуляции нерва на основе биологического параметра, или того и другого.

6. Система из любого из примеров 2-5, дополнительно содержащая:

- ввод для перфузии, проксимальный к окклюзионному элементу;

- вывод для перфузии, дистальный от окклюзионного элемента;

- перфузионную полость, проходящую между вводом для перфузии и выводом для перфузии; и

- устройство под давлением, функционально соединенное с перфузионной полостью, насос, сконструированный для передвижения крови в перфузионную полость через ввод для перфузии и из полости для перфузии через вывод для перфузии, где окклюзионный элемент по меньшей мере частично закрывает почечную артерию.

7. Система из любого из примеров 1-6, дополнительно содержащая полость для проволочного направителя в стволе, где полости для отбора образцов и надувания расположены внутри ствола по меньшей мере рядом с противоположными сторонами полости для проволочного направителя.

8. Система из любого из примеров 1-7, в которой окклюзионный элемент является эластичным баллоном.

9. Система из любого из примеров 1-8, дополнительно включающая вакуумный насос, функционально соединенный с полостью для отбора образцов.

10. Система из любого из примеров 1-9, в которой элемент для нейромодуляции включает множество электродов, расположенных отдельно друг от друга, где электроды сконструированы для одновременной доставки РЧ энергии к нервам.

11. Система из примера 10, в которой:

- элемент для нейромодуляции имеет состояние доставки и развернутое состояние; и

- по меньшей мере часть элемента для нейромодуляции является спиральной в развернутом состоянии.

12. Система из любого из примеров 1-9, в которой элемент для нейромодуляции включает единственный электрод.

13. Система, включающая:

- элемент для нейромодуляции, сконструированный для модуляции нервов, находящихся на почечной артерии пациента, или иным образом приближенных к ней;

- удлиненный ствол, имеющий первую часть, сконструированную для внутрисосудистого размещения, при котором элемент для нейромодуляции модулирует нервы, и вторую часть, приближенную к первой части, при этом вторая часть сконструирована для экстракорпорального размещения, когда элемент для нейромодуляции модулирует нервы;

- окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента первой части;

- порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегмента первой части;

- полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по направлению ко второй части;
- отверстие для надувания в окклюзионном элементе;
- полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению
- 5 ко второй части;
- анализатор, сконструированный для анализа биологического образца пациента на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов;
- удлинение для отбора образцов, имеющее дистальный элемент для отбора образцов, где удлинение для отбора образцов сконструировано для дистального расширения от
- 10 ствола за элемент для нейромодуляции в междолевой сосуд почки пациента, когда окклюзионный элемент по меньшей мере отчасти закрывает почечную артерию; и
- порт для отбора образцов, переносимый дистальным элементом для отбора образцов.

14. Система из примера 13, дополнительно содержащая рукоятку, сцепленную со

15 второй частью, где анализатор переносится рукояткой.

15. Система из примера 14, в которой анализатор включает индикатор, сконструированный для индикации статуса биологического параметра, статуса модуляции нервов на основе биологического параметра, или того и другого.

16. Система, включающая:

- 20 - элемент для нейромодуляции, сконструированный для модуляции нервов на почечной артерии пациента или поблизости от нее;
- первый удлиненный ствол, имеющий первую часть, сконструированную для внутрисосудистого размещения, при котором элемент для нейромодуляции модулирует нервы, и вторую часть, приближенную к первой части, при этом вторая часть
- 25 сконструирована для экстракорпорального размещения, когда элемент для нейромодуляции модулирует нервы;
- окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента первой части;
- порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегмента;
- полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по
- 30 направлению ко второй части;
- отверстие для надувания в окклюзионном элементе;
- полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению ко второй части;
- второй удлиненный ствол, имеющий дистальную концевую часть, сцепленную с
- 35 элементом для нейромодуляции;
- отверстие для устройства дистально от порта для отбора образцов;
- полость для устройства, проходящую от отверстия для устройства по направлению ко второй части; и
- второй ствол, сконструированный для расширения при скольжении через полость
- 40 для устройства так, чтобы дистальная концевая часть распространялась через отверстие для устройства.

17. Система из примера 16, дополнительно содержащая анализатор, сконструированный для анализа биологического образца пациента на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов.

45 18. Система из примера 17, в которой:

- анализатор функционально соединен со второй частью; и
- полость для отбора образцов проходит от порта для отбора образцов вдоль ствола к анализатору.

19. Система из примера 17 или примера 18, дополнительно содержащая рукоятку, сцепленную со второй частью, где анализатор переносится рукояткой.

20. Система из любого из примеров 17-19, в которой анализатор включает индикатор, сконструированный для индикации статуса биологического параметра, статуса модуляции нервов на основе биологического параметра, или того и другого.

21. Система, включающая:

- внутрисосудистый катетер, имеющий рукоятку на проксимальной части, блок для нейромодуляции и отбора образцов на дистальной части, и удлиненный ствол между ними, где блок для нейромодуляции и отбора образцов включает:

- элемент для нейромодуляции, сконструированный для модуляции почечных нервов,
- элемент для отбора образцов, расположенный проксимально от элемента для нейромодуляции и сконструированный для сбора образцов крови из почки, где элемент для отбора образцов включает:

- порт для отбора образцов;

- полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов вдоль ствола к рукоятке;

- окклюзионный элемент, расположенный проксимально от элемента для отбора образцов, содержащий:

- баллон;

- отверстие для надувания в баллоне;

- полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению к рукоятке;

- консоль, функционально соединенную с рукояткой, где консоль сконструирована для подачи энергии к элементу для нейромодуляции; и

- анализатор, сконструированный для детекции концентрации биомаркера в образце крови из почки, где концентрация соответствует степени модуляции нервов почки.

22. Способ, включающий:

- размещение элемента для нейромодуляции в участке лечения внутри сосудистой системы почки пациента или поблизости от нее;

- активацию элемента для нейромодуляции с целью модуляции нервов почки пациента;

- расширение окклюзионного элемента в участке окклюзии внутри сосудов пациента после активации элемента для нейромодуляции;

- сбор образца крови из части сосуда почки, дистально расположенной от участка окклюзии, после расширения окклюзионного элемента; и

- анализ образца крови на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов.

23. Способ из примера 22, в котором:

- сбор образца крови включает сбор второго образца крови;

- способ дополнительно включает сбор первого образца крови из части сосуда почки перед активацией элемента для нейромодуляции; и

- анализ образца крови включает анализ первого образца крови и второго образца крови.

24. Способ из примера 22, в котором сбор образца крови включает передачу образца крови от порта для отбора образцов в сосудах почки по полости для отбора образцов к портативному контейнеру, и способ дополнительно включает перемещение контейнера к блоку анализа крови, сконструированному для анализа образца крови.

25. Способ из примера 22, в котором:

- расширение окклюзионного элемента включает надувание баллона до полной

окклюзии почечной артерии из сосудистой системы почки; и

- сбор образца крови включает:
- сбор первого количества крови после надувания баллона,
- частичное спускание баллона после сбора первого количества крови,
- 5 - повторное надувание баллона после частичного спуска баллона так, чтобы баллон полностью закрывал почечную артерию,
- сбор второго количества крови после повторного надувания баллона; и
- объединение первого и второго количеств крови для получения образца крови.

26. Способ из примера 22, в котором:

- 10 - анализ образца крови включает проведение измерения биологического параметра;
- активацию элемента для нейромодуляции осуществляют в начале; и
- способ дополнительно включает последующую активацию элемента для нейромодуляции в ответ на измерение.

27. Способ из примера 26, в котором последующую активацию проводят спустя  
15 менее чем примерно 15 минут после первой активации.

28. Система, включающая:

- удлиненный ствол, включающий дистальную часть, сконструированную для  
внутриполостной доставки к артерии пациента - человека;
- блок для нейромодуляции и отбора образцов, соединенный со стволом через

20 дистальную часть, включающий:

- элемент, доставляющий энергию, сконструированный для модуляции нервов по  
меньшей мере проксимально к артерии пациента,
- порт отбора образцов, сконструированный для внутрисосудистого отбора  
биологического образца пациента в участке лечения или рядом с ним;

25 - анализатор, функционально связанный со стволом и сконструированный для приема по меньшей мере части биологического образца и индикации статуса биологического образца и/или статуса модуляции нерва на основе биологического образца.

29. Система из примера 28, где блок для нейромодуляции и отбора образцов  
30 дополнительно включает окклюзионный элемент, проходящий вокруг части ствола проксимально к порту для отбора образцов.

30. Система из примера 28 или примера 29, дополнительно включающая полость для отбора образцов, проходящую от порта для отбора образцов по направлению к проксимальной части удлиненного ствола.

31. Система из примера 30, в которой полость для отбора образцов функционально  
35 соединена с источником отрицательного давления.

32. Система из примера 30 или примера 31, в которой полость для отбора образцов включает односторонний клапан.

33. Система из любого из примеров 28-32, в которой блок для нейромодуляции и отбора образцов включает множество портов для отбора образцов, попеременно с  
40 множеством элементов, доставляющих энергию.

34. Способ мониторинга эффективности процедуры ренальной нейромодуляции у человеческого субъекта, включающий:

- определение базового уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров;
- 45 - по меньшей мере частичное ингибирование симпатической нервной активности в почечном нерве субъекта посредством блока для нейромодуляции;
- определение уровня или активности целевого биомаркера(ов) после нейромодуляции;

и

- сравнение уровня или активности после нейромодуляции с базовым уровнем или активностью,

- где процедура нейромодуляции считается успешной, если уровень или активность после нейромодуляции существенно отличается от базового уровня или активности.

5 35. Способ из примера 34, в котором по меньшей мере частичное ингибирование симпатической нервной активности почечного нерва субъекта включает доставку энергии к почечному нерву посредством блока для нейромодуляции, для модуляции почечного нерва.

36. Способ из примера 35, в котором энергия является радиочастотной (РЧ) энергией.

10 37. Способ из примера 35, в котором энергия выбрана из группы, состоящей из импульсной РЧ энергии, микроволновой энергии, энергии лазерного света, оптической энергии, ультразвуковой энергии, высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой энергии, магнитной энергии, энергии прямого нагревания, и криотерапевтической энергии.

15 38. Способ из любого из примеров 34-37, в котором по меньшей мере частичное ингибирование симпатической нервной активности почечного нерва субъекта включает доставку химиката к почечному нерву посредством блока для нейромодуляции для модуляции почечного нерва.

39. Способ из любого из примеров 34-38, в котором блок для нейромодуляции включает расположенный внутри сосуда катетер, несущий элемент, доставляющий энергию, расположенный по меньшей мере поблизости от почечного нерва.

40. Способ из любого из примеров 34-39, в котором по меньшей мере частичное ингибирование симпатической нервной активности почечного нерва субъекта включает термическую модуляцию почечного нерва посредством блока для нейромодуляции из  
25 внутренней части кровеносного сосуда субъекта.

41. Способ из примера 34, в котором по меньшей мере частичное ингибирование симпатической нервной активности почечного нерва субъекта включает доставку химического агента к ткани в участке лечения в кровеносном сосуда почки способом, модулирующим симпатическую нервную активность.

30 42. Способ по любому из примеров 34-41, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из ADRA2b, ATP1A1, BDNF, BMP7, BNP, BTG2, CALCB, CD40L, CDKN1B, CDKN2B/p15, CLU, DNAJA4, DNAJB1, EDN3, ETB, FASLG, FOS, HMOX-1, HSPA5, HSPA14, HSPB1, HSPD1, HSPH1, IL-10, ITGAM, KLKB1, LIF, MC2R, NTF3, P2RY12, SELE, SLC2A5/GLUT5, SOD2, TLR3, TLR4, TLR7, и TNFRSF1B.

35 43. Способ из любого из примеров 34-41, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из CASP10, CCL13, CCND1, CD70, CRYAB, CPS1, DNAJB1, DNAJB11, HSPA1A, HSPA1B, HSPB6, IL-10, KIT, LTA, MYLK3, NODAL, NPY1R, POU1F1, и TCP1.

44. Способ по любому из примеров 34-41, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из ACTA2, CACY2A9, CFL1, CTAG1A1/CTAG21, LDHA, MGC141/TMEM141, NAA20/NAT5, NM23B, PANX/PHYH1, PFDN1, PLK-2, TUBA1B, и VIM.

45 45. Способ по любому из примеров 34-41, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из SNCA, BDNF, CNTF, FGF2, GDNF, NGF2, NTF3, PF4, EDN2, ACE2, IFN- $\gamma$ , ARTN, LIF, CBLN1, NRG1, NRG2, NRG4, PSPN, NTF4, и TGFA.

46. Способ по любому из примеров 34-41, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из NE, CFL1, NPY, DBN, Ca<sup>2+</sup>, ренина,

DBH, AGT, эндотелина 1, 2 и 3, NTS, и APP.

47. Способ по любому из примеров 34-46, в котором уровень или активность целевого биомаркера(ов) определяют спустя 10 минут, 24 часа или 7 суток после денервации.

48. Способ выполнения процедуры ренальной нейромодуляции у пациента - человека, включающий:

- внутрисосудистое размещение блока для нейромодуляции проксимально от почечного нерва пациента;

- определение базового уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров до или после размещения блока для нейромодуляции;

- частичное нарушение функции почечного нерва путем приложения энергии к почечному нерву посредством блока для нейромодуляции;

- определение уровня или активности целевого биомаркера(ов) после нейромодуляции;

и  
- сравнение уровня или активности после нейромодуляции с базовым уровнем или активностью,

- где процедура нейромодуляции считается успешной, если уровень или активность после нейромодуляции существенно отличается от базового уровня или активности.

49. Способ из примера 49, в котором частичное нарушение функции почечного нерва включает снижение гиперплазии почечного нерва у пациента.

50. Способ из примера 48 или примера 49, в котором частичное нарушение функции почечного нерва включает снижение общего числа функционирующих почечных нервов пациента до уровней или близко к уровням, наблюдаемым у нормотензивных пациентов.

51. Способ из любого из примеров 48-50, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из ADRA2b, ATP1A1, BDNF, BMP7, BNP, BTG2, CALCB, CD40L, CDKN1B, CDKN2B/p15, CLU, DNAJA4, DNAJB1, EDN3, ETB, FASLG, FOS, HMOX-1, HSPA5, HSPA14, HSPB1, HSPD1, HSPH1, IL-10, ITGAM, KLKB1, LIF, MC2R, NTF3, P2RY12, SELE, SLC2A5/GLUT5, SOD2, TLR3, TLR4, TLR7, и TNFRSF1B.

52. Способ из любого из примеров 48-50, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из C ASP 10, CCL13, CCND1, CD70, CRYAB, CPS1, DNAJB1, DNAJB11, HSPA1A, HSPA1B, HSPB6, IL-10, KIT, LTA, MYLK3, NODAL, NPY1R, POU1F1, и TCP1.

53. Способ из любого из примеров 48-50, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из ACTA2, CACY/2A9, CFL1, CTAG1A1/CTAG21, LDHA, MGC141/TMEM141, NAA20/NAT5, NM23B, PAHX/PHYH1, PFDN1, PLK-2, TUBA1B, и VIM.

54. Способ из любого из примеров 48-50, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из SNCA, BDNF, CNTF, FGF2, GDNF, NGF2, NTF3, PF4, EDN2, ACE2, IFN- $\gamma$ , ARTN, LIF, CBLN1, NRG1, NRG2, NRG4, PSPN, NTF4, и TGFA.

55. Способ из любого из примеров 48-50, в котором один или несколько целевых биомаркеров выбраны из группы, состоящей из NE, CFL1, NPY, DBN, Ca<sup>2+</sup>, ренина, DBH, AGT, эндотелина 1, 2 и 3, NTS, и APP.

56. Способ определения активности биомаркера у пациента - человека, включающий:

- транслуминальное размещение элемента, доставляющего энергию, из катетера внутри целевого кровеносного сосуда пациента и рядом с целевыми нервными волокнами;

- по меньшей мере частичную абляцию целевых нервных волокон посредством элемента, доставляющего энергию;

- захват множества из по меньшей мере одного типа биомаркеров в улавливающем компартменте катетера, где биомаркер(ы) секретируются в результате процедуры абляции;

- секвестрирование множества из по меньшей мере одного типа биомаркеров в улавливающем компартменте для концентрации биомаркера(ов);

- связывание биомаркера(ов) по меньшей мере с одним иммобилизованным улавливающим агентом, расположенным на внутренней поверхности улавливающего компартмента; и

- определение концентрации биомаркера(ов), где концентрация соответствует, по меньшей мере отчасти, степени абляции целевых нервных волокон.

57. Способ из примера 56, в котором катетер дополнительно содержит дистальный фильтр на дистальном конце улавливающего компартмента, и в котором захват множества из по меньшей мере одного типа биомаркеров в улавливающем компартменте катетера включает обеспечение прохода биомаркера(ов) через дистальный фильтр в улавливающий компартмент, при предотвращении прохода других биомолекул через дистальный фильтр в улавливающий компартмент.

58. Способ из примера 56 или примера 57, в котором катетер дополнительно содержит проксимальный фильтр на проксимальном конце улавливающего компартмента, и в котором захват множества из по меньшей мере одного типа биомаркеров в улавливающем компартменте катетера включает предотвращение прохода биомаркера(ов) из улавливающего компартмента через проксимальный фильтр, при обеспечении протока крови через проксимальный фильтр и из улавливающего компартмента.

59. Способ по любому из примеров 56-58, в котором улавливающий компартмент из катетера расположен в теле пациента при захвате биомаркера(ов).

60. Способ по любому из примеров 56-58, в котором улавливающий компартмент из катетера расположен вне тела пациента при захвате биомаркера(ов).

61. Способ мониторинга эффективности процедуры ренальной нейромодуляции у человеческого субъекта, включающий:

- определение базового уровня или активности одного или нескольких целевых биомаркеров;

- по меньшей мере частичное ингибирование симпатической нервной активности почечного нерва субъекта посредством блока для нейромодуляции;

- определение уровня или активности после нейромодуляции для одного или нескольких целевых биомаркеров; и

- сравнение уровня или активности после нейромодуляции для одного или нескольких целевых биомаркеров с предварительно определенным пороговым уровнем или активностью, где процедуру нейромодуляции считают успешной, если уровень или активность после нейромодуляции превышает предварительно определенный пороговый уровень или активность.

62. Устройство для осуществления способа из любого из примеров 34, 48, 56 или 61.

63. Система, включающая:

- удлиненный ствол, включающий дистальную часть, сконструированную для внутриполостной доставки к артерии пациента - человека;

- блок для нейромодуляции и отбора образцов, соединенный со стволом через дистальную часть, включающий:

- элемент, доставляющий энергию, сконструированный для модуляции нервов, по меньшей мере проксимальных к артерии пациента;

- порт отбора образцов, сконструированный для внутрисосудистого отбора

биологического образца у пациента в участке лечения или рядом с ним;

- окклюзионный элемент, проксимальный к порту отбора образцов, где окклюзионный элемент имеет один или несколько датчиков давления;

- контроллер, функционально соединенный с одним или несколькими датчиками давления, где контроллер включает память и обрабатывающий контур, где память хранит инструкции, которые при выполнении контроллером с применением обрабатывающего контура вызывают:

- получение контроллером данных измерения давления окклюзионным элементом через один или несколько датчиков давления; и

- расширение окклюзионного элемента до объема, основанного на результатах измерения давления окклюзионным элементом.

#### Заключение

Вышеприведенное подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения приведено только с целью иллюстрации, и не предназначено для

исчерпывающего разъяснения или ограничения настоящего изобретения до точной формы(форм), раскрытой выше. Различные эквивалентные модификации возможны в пределах объема изобретения, как понятно специалистам в данной области техники.

Например, в то время как этапы представлены в определенном порядке, в альтернативных вариантах осуществления могут применяться этапы в другом порядке.

Различные варианты осуществления, описанные в настоящей заявке, также могут быть объединены для обеспечения дополнительных вариантов осуществления. В некоторых случаях, хорошо известные структуры и функции не показаны или описаны детально, чтобы избежать ненужной путаницы в описании вариантов осуществления настоящего изобретения.

Из вышеизложенного следует понимать, что хотя специфические варианты осуществления изобретения были описаны с целью иллюстрации, но хорошо известные структуры и функции не были показаны или описаны подробно, чтобы избежать ненужной путаницы в описании вариантов осуществления изобретения. Там, где это позволяет контекст, формы единственного или множественного числа могут также включать множество или единственное число, соответственно.

Некоторые аспекты настоящего изобретения могут иметь форму выполняемых компьютером инструкций, включая рутинные инструкции, выполняемые контроллером или другим устройством обработки данных. В некоторых вариантах осуществления контроллер или другое устройство обработки данных специально запрограммировано, сконструировано и/или построено для выполнения одной или нескольких из этих инструкций, выполняемых компьютером. Далее, некоторые аспекты настоящего изобретения могут иметь форму данных (например, не-временных данных), хранящихся или распределяемых на машиночитаемых средах, включая магнитные или оптически читаемые и/или съемные компьютерные диски, а также среды, распространяемые в электронном виде через сети. Соответственно, структуры данных и передача данных в соответствии с аспектами настоящего изобретения охватываются объемом настоящего изобретения. Настоящее изобретение также охватывает способы как для программирования машиночитаемых сред для выполнения конкретных этапов, так и для выполнения этапов.

Далее, если явно не указано, что термин «или» означает только один элемент, отличающийся от других элементов в ссылке на перечень из двух или более элементов, то применение элемента «или» в таком перечне должно интерпретироваться как включающее (а) любой отдельный элемент в перечне; (b) все из элементов в перечне;

или (с) любую комбинацию элементов из перечня. Соответственно, используемый термин «включающий» подразумевает включение по меньшей мере указанных характеристик(и), такой как любая большая степень той же самой характеристики и/или это не мешает дополнительным типам других характеристик. Также следует понимать, что специфические варианты осуществления описаны с целью иллюстрации, но различные модификации могут быть выполнены без отклонения от объема изобретения. Далее, в то время как преимущества, связанные с определенными вариантами осуществления изобретения, описаны в контексте этих вариантов осуществления, другие варианты осуществления могут также проявлять такие преимущества, и не все варианты осуществления обязательно проявляют такие преимущества, чтобы входить в объем настоящего изобретения. Соответственно, описание и связанная технология могут охватывать другие варианты осуществления, не описанные или определенные точно в настоящей заявке.

#### (57) Формула изобретения

1. Катетерная система для отбора образцов биомаркеров, включающая: элемент для нейромодуляции, содержащий:

а) один или более элементов, доставляющих энергию, при этом указанный элемент для нейромодуляции сконструирован для модуляции нервов, находящихся на почечной артерии пациента или иным образом приближенных к ней;

б) поддерживающую структуру, несущую элементы, доставляющие энергию, при этом указанная поддерживающая структура имеет полость, содержащую провода, подключенные с помощью электрического соединения к элементам, доставляющим энергию; и

в) контрольный элемент внутри указанной полости, определяющий проход; удлиненный ствол, имеющий дистальную часть, сконструированную для внутрисосудистого размещения, при котором элемент для нейромодуляции модулирует нервы, и проксимальную часть, сконструированную для экстракорпорального размещения, когда элемент для нейромодуляции модулирует нервы;

окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента дистальной части; порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегментов дистальной части;

полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по направлению к проксимальной части;

отверстие для надувания в окклюзионном элементе; и

полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению к проксимальной части.

2. Катетерная система по п. 1, дополнительно содержащая анализатор, сконструированный для анализа биологического образца от пациента на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов.

3. Катетерная система по п. 2, в которой анализатор функционально связан с проксимальной частью удлиненного ствола; и полость для отбора образцов проходит от порта для отбора образцов через удлиненный ствол к анализатору.

4. Катетерная система по п. 2, дополнительно включающая рукоятку, сцепленную с проксимальной частью, где анализатор переносится рукояткой.

5. Катетерная система по п. 2, в которой анализатор включает индикатор, сконструированный для индикации статуса биологического параметра, статуса

модуляции нерва на основе биологического параметра или того и другого.

6. Катетерная система по п. 2, дополнительно включающая:

ввод для перфузии, проксимальный по отношению к окклюзионному элементу;

вывод для перфузии, дистальный по отношению к окклюзионному элементу;

5 перфузионную полость, проходящую между вводом для перфузии и выводом для перфузии; и

устройство под давлением, функционально соединенное с перфузионной полостью, насос, сконструированный для передвижения крови в перфузионную полость через ввод для перфузии и из полости для перфузии через вывод для перфузии, где

10 окклюзионный элемент по меньшей мере частично закрывает почечную артерию.

7. Катетерная система по п. 1, дополнительно содержащая полость для проволочного направителя в стволе, где полости для отбора образцов и надувания расположены внутри удлиненного ствола по меньшей мере рядом с противоположными сторонами полости для проволочного направителя.

15 8. Катетерная система по п. 1, в которой окклюзионный элемент является эластичным баллоном.

9. Катетерная система по п. 1, дополнительно включающая вакуумный насос, функционально соединенный с полостью для отбора образцов.

10. Катетерная система по п. 1, в которой элемент для нейромодуляции включает множество электродов, расположенных отдельно друг от друга, где электроды сконструированы для одновременной доставки РЧ-энергии к нервам.

11. Катетерная система по п. 10, в которой

элемент для нейромодуляции имеет состояние доставки и развернутое состояние; и по меньшей мере часть элемента для нейромодуляции является спиральной в

25 развернутом состоянии.

12. Система для ренальной нейромодуляции, включающая:

элемент для нейромодуляции, сконструированный для модуляции нервов, находящихся на почечной артерии пациента или иным образом приближенных к ней;

удлиненный ствол, имеющий дистальную часть, сконструированную для

30 внутрисосудистого размещения, при котором элемент для нейромодуляции модулирует нервы, и проксимальную часть, сконструированную для экстракорпорального размещения, когда элемент для нейромодуляции модулирует нервы;

окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента дистальной части;

порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегмента дистальной части;

35 полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по направлению к проксимальной части;

отверстие для надувания в окклюзионном элементе;

полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению к проксимальной части;

40 анализатор, сконструированный для анализа биологического образца пациента на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов;

удлинение для отбора образцов, имеющее дистальный элемент для отбора образцов, где удлинение для отбора образцов сконструировано для дистального расширения от ствола за элемент для нейромодуляции в междолевой сосуд почки пациента, когда

45 окклюзионный элемент по меньшей мере отчасти закрывает почечную артерию; и

порт для отбора образцов, переносимый дистальным элементом для отбора образцов.

13. Система по п. 12, дополнительно содержащая рукоятку, сцепленную с проксимальной частью, где анализатор переносится рукояткой.

14. Система по п. 12, в которой анализатор включает индикатор, сконструированный для индикации статуса биологического параметра, статуса модуляции нервов на основе биологического параметра, или того и другого.

15. Система для ренальной нейромодуляции, включающая:

5 элемент для нейромодуляции, сконструированный для модуляции нервов на почечной артерии пациента или поблизости от нее;

первый удлиненный ствол, имеющий дистальную часть, сконструированную для внутрисосудистого размещения, при котором элемент для нейромодуляции модулирует нервы, и проксимальную часть, сконструированную для экстракорпорального  
10 размещения, когда элемент для нейромодуляции модулирует нервы;

окклюзионный элемент, проходящий вокруг сегмента дистальной части;

порт для отбора образцов, расположенный дистально от сегмента;

полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов по направлению к проксимальной части;

15 отверстие для надувания в окклюзионном элементе;

полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению к проксимальной части;

второй удлиненный ствол, имеющий вторую дистальную концевую часть, сцепленную с элементом для нейромодуляции;

20 отверстие, расположенное дистально от порта для отбора образцов;

полость, проходящую от указанного отверстия по направлению к проксимальной части; и

второй ствол, сконструированный для расширения при скольжении через указанную полость так, чтобы указанная вторая дистальная концевая часть распространилась

25 через указанное отверстие.

16. Система по п. 15, дополнительно содержащая анализатор, сконструированный для анализа биологического образца пациента на биологический параметр, меняющийся в ответ на модуляцию нервов.

17. Система по п. 16, в которой

30 анализатор функционально соединен с проксимальной частью удлиненного ствола; и

полость для отбора образцов проходит от порта для отбора образцов вдоль ствола к анализатору.

18. Система по п. 16, дополнительно содержащая рукоятку, сцепленную с  
35 проксимальной частью, где анализатор переносится рукояткой.

19. Система по п. 16, в которой анализатор включает индикатор, сконструированный для индикации статуса биологического параметра, статуса модуляции нервов на основе биологического параметра или того и другого.

20. Система для ренальной нейромодуляции, включающая:

40 внутрисосудистый катетер, имеющий рукоятку на проксимальной части, блок для нейромодуляции и отбора образцов на дистальной части и удлиненный ствол между ними, где блок для нейромодуляции и отбора образцов включает:

элемент для нейромодуляции, сконструированный для модуляции почечных нервов,

элемент для отбора образцов, расположенный проксимально от элемента для

45 нейромодуляции и сконструированный для сбора образцов крови из почки, где элемент для отбора образцов включает:

порт для отбора образцов;

полость для отбора образцов, проходящую от порта отбора образцов вдоль ствола

к рукоятке;

окклюзионный элемент, расположенный проксимально от элемента для отбора образцов, содержащий:

баллон;

5 отверстие для надувания в баллоне;

полость для надувания, проходящую от отверстия для надувания по направлению к рукоятке;

консоль, функционально соединенную с рукояткой, где консоль сконструирована для подачи энергии к элементу для нейромодуляции; и

10 анализатор, функционально соединенный со стволом и сконструированный для детекции концентрации биомаркера в образце крови из почки, где концентрация соответствует степени модуляции нервов почки.

21. Катетерная система для отбора образцов биомаркеров, включающая:

удлиненный ствол, включающий дистальную часть, сконструированную для

15 внутрисосудистой доставки к артерии пациента - человека;

блок для нейромодуляции и отбора образцов, соединенный со стволом через дистальную часть, включающий:

элемент, доставляющий энергию, сконструированный для модуляции нервов по меньшей мере проксимально к артерии пациента,

20 порт отбора образцов, сконструированный для внутрисосудистого отбора биологического образца пациента в участке лечения или рядом с ним;

анализатор, функционально связанный со стволом и сконструированный для приема по меньшей мере части биологического образца и индикации статуса биологического образца и/или статуса модуляции нерва на основе биологического образца.

25 22. Катетерная система по п. 21, где блок для нейромодуляции и отбора образцов дополнительно включает окклюзионный элемент, проходящий вокруг части ствола проксимально к порту для отбора образцов.

23. Катетерная система по п. 21, дополнительно включающая полость для отбора образцов, проходящую от порта для отбора образцов по направлению к проксимальной

30 части удлиненного ствола.

24. Катетерная система по п. 23, в которой полость для отбора образцов функционально соединена с источником отрицательного давления.

25. Катетерная система по п. 24, в которой полость для отбора образцов включает односторонний клапан.

35 26. Катетерная система по п. 24, в которой блок для нейромодуляции и отбора образцов включает множество портов для отбора образцов попеременно с множеством элементов, доставляющих энергию.

27. Катетерная система для отбора образцов биомаркеров, включающая:

удлиненный ствол, включающий дистальную часть, сконструированную для

40 внутрисосудистой доставки к артерии пациента - человека;

блок для нейромодуляции и отбора образцов, соединенный со стволом через дистальную часть, включающий:

элемент, доставляющий энергию, сконструированный для модуляции нервов, по меньшей мере проксимально к артерии пациента;

45 порт отбора образцов, сконструированный для внутрисосудистого отбора биологического образца у пациента в участке лечения или рядом с ним;

окклюзионный элемент, проксимальный к порту отбора образцов, где окклюзионный элемент имеет один или несколько датчиков давления;

контроллер, функционально соединенный с одним или несколькими датчиками давления, где контроллер включает память и обрабатывающий контур, где память хранит инструкции, которые при выполнении контроллером с применением обрабатывающего контура вызывают:

- 5      получение контроллером данных измерения давления окклюзионным элементом через один или несколько датчиков давления; и  
        расширение окклюзионного элемента до объема, основанного на результатах измерения давления окклюзионным элементом.

.

10

15

20

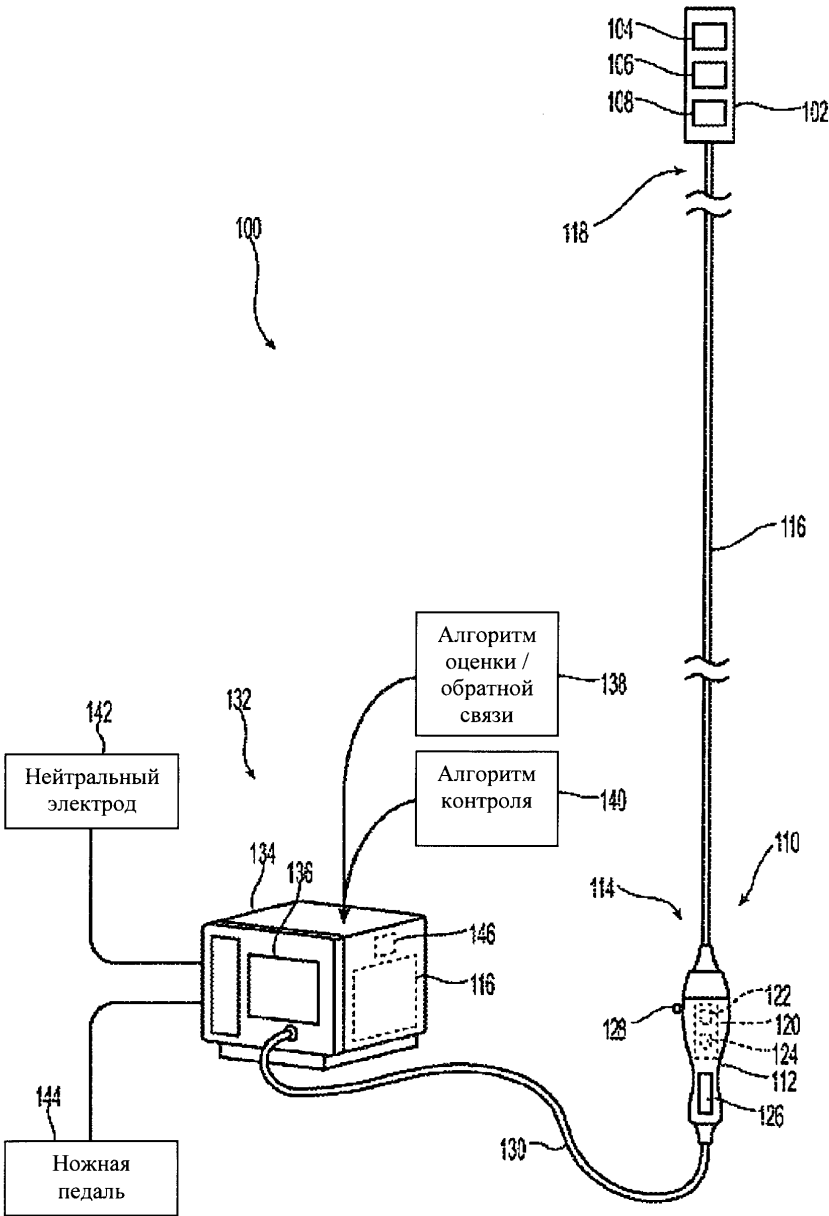
25

30

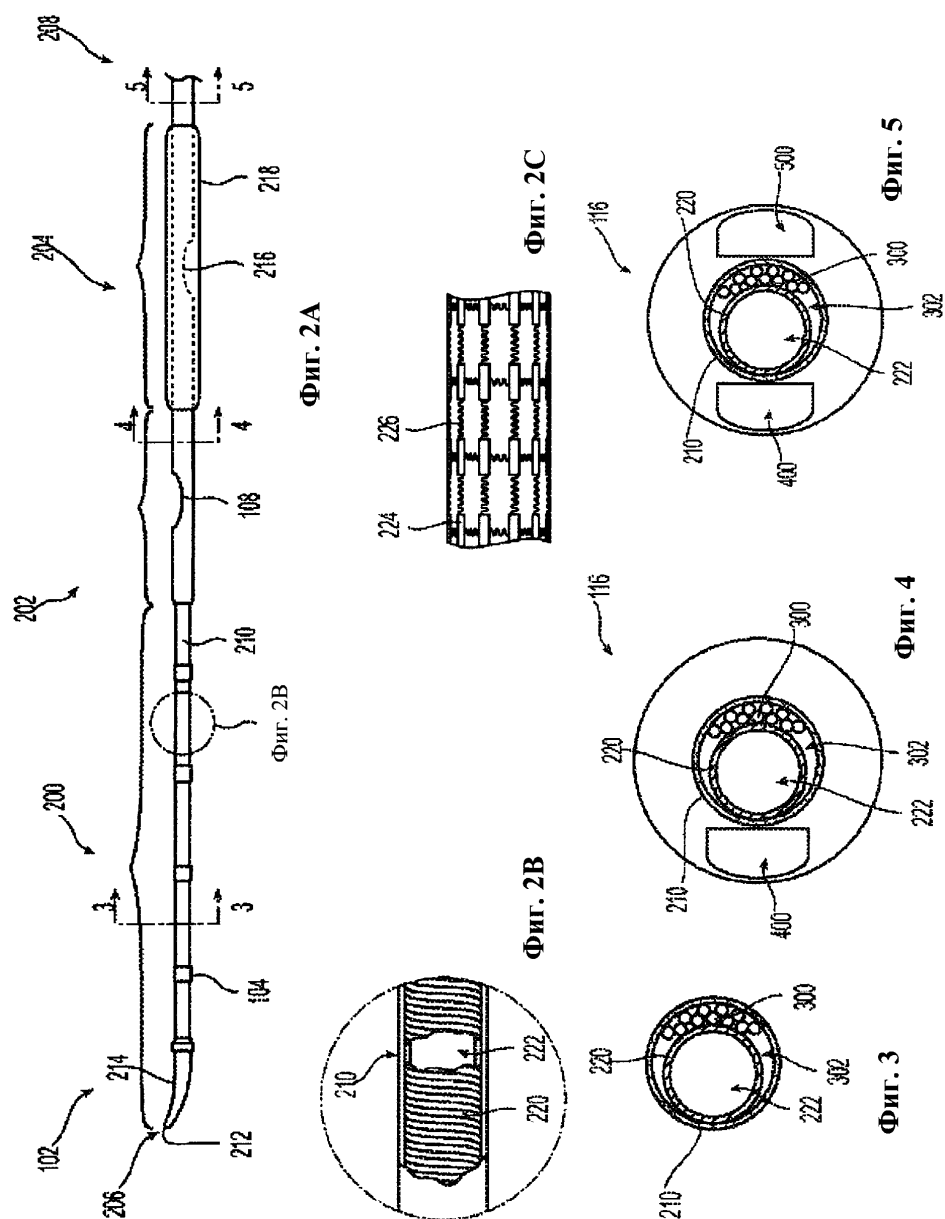
35

40

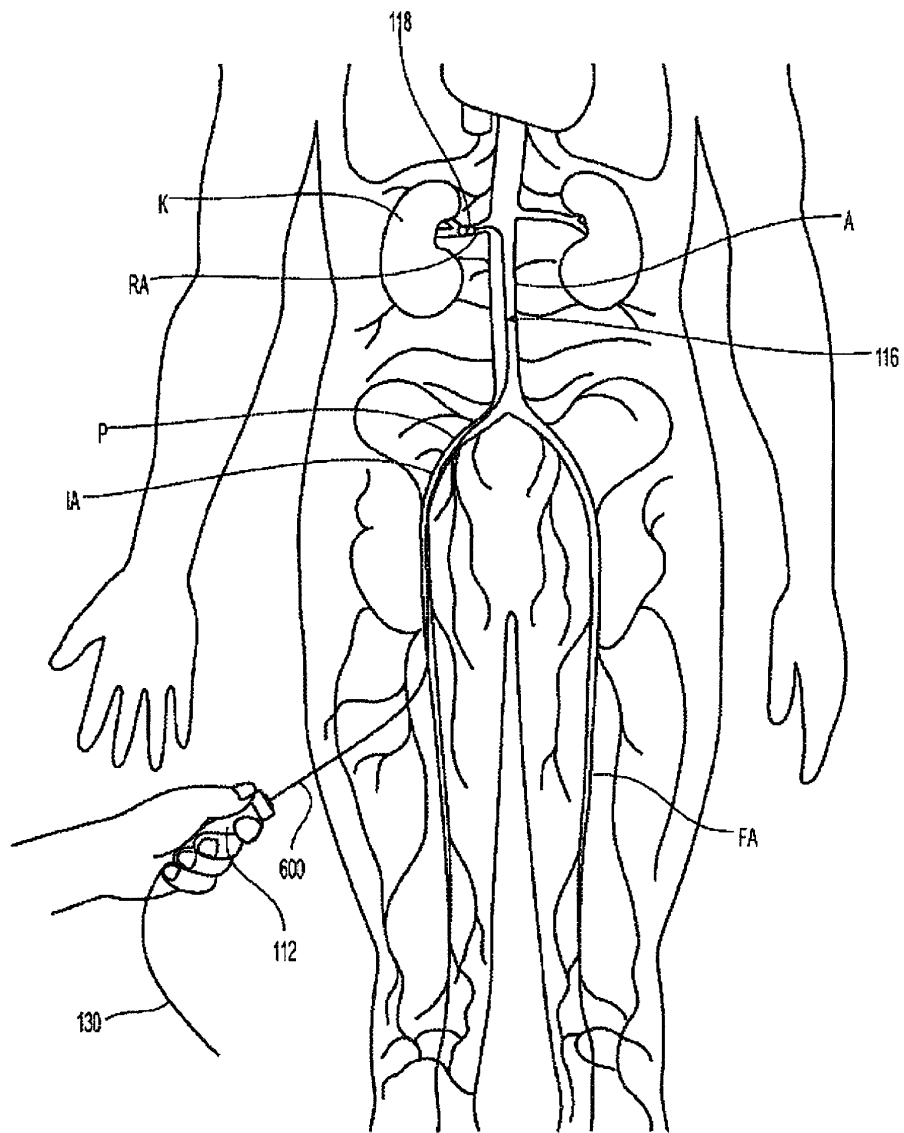
45



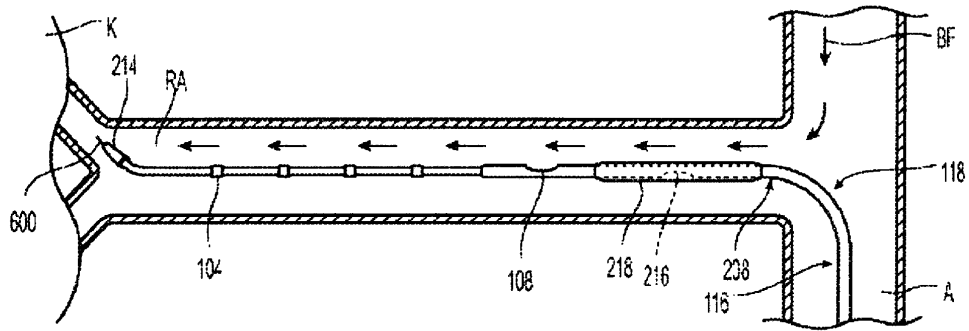
Фиг. 1



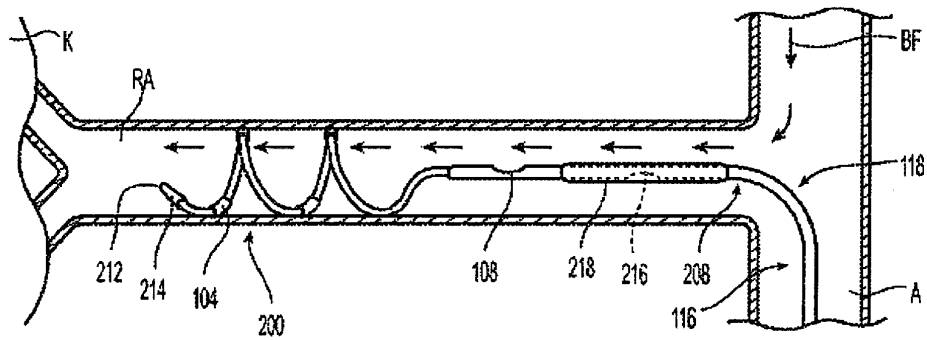
3/61



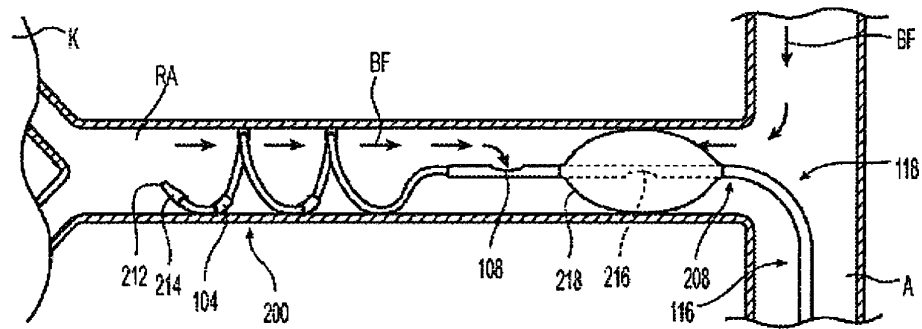
Фиг. 6А



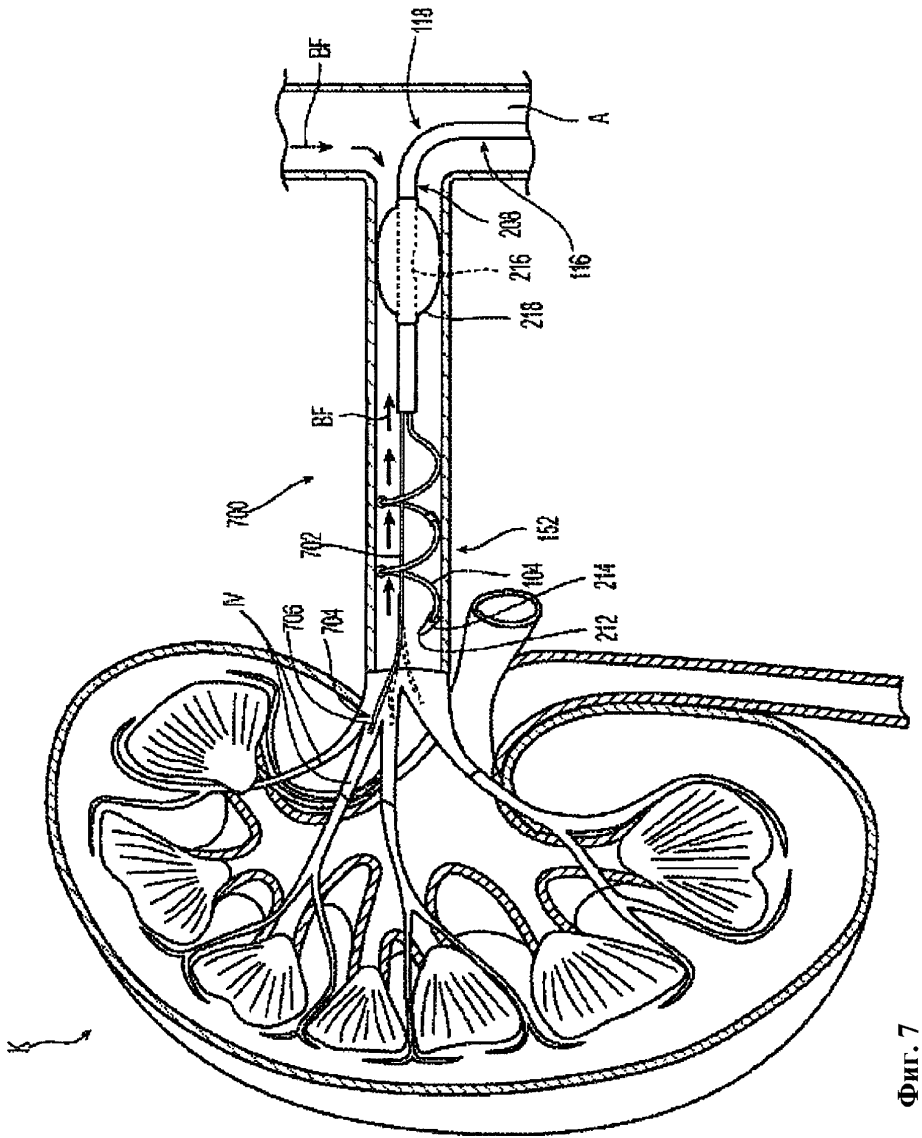
Фиг. 6B

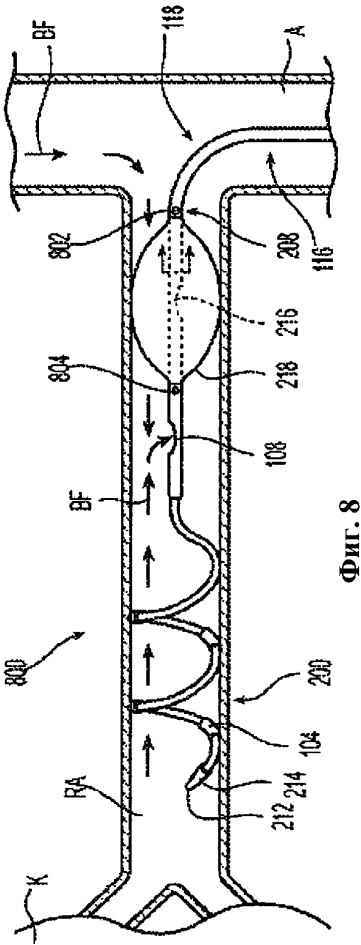


Фиг. 6C

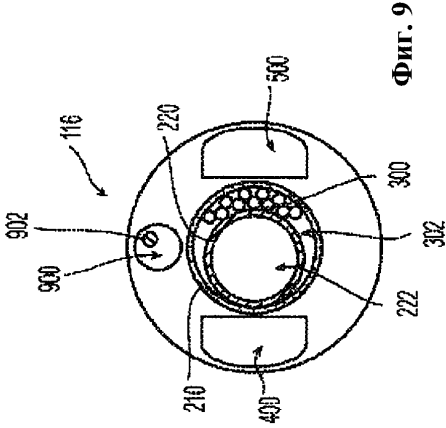


Фиг. 6D



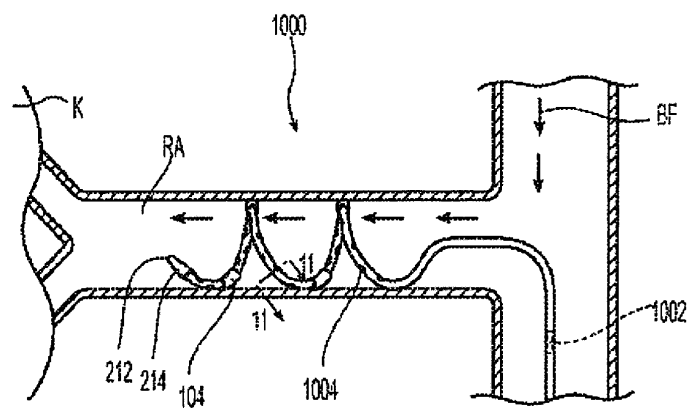


Фиг. 8

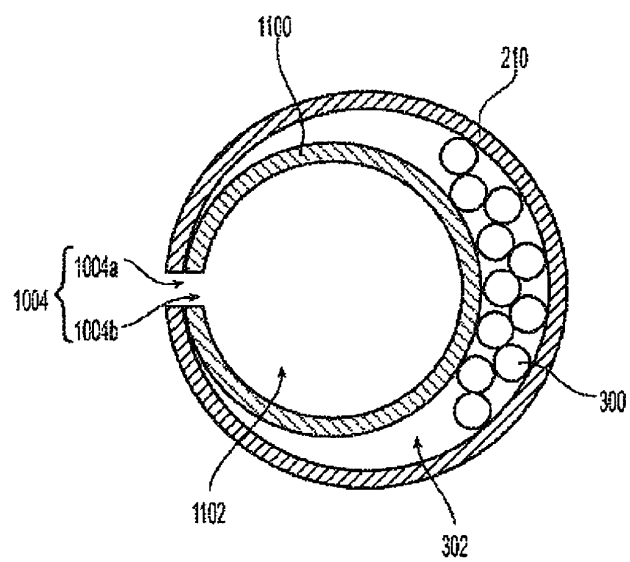


Фиг. 9

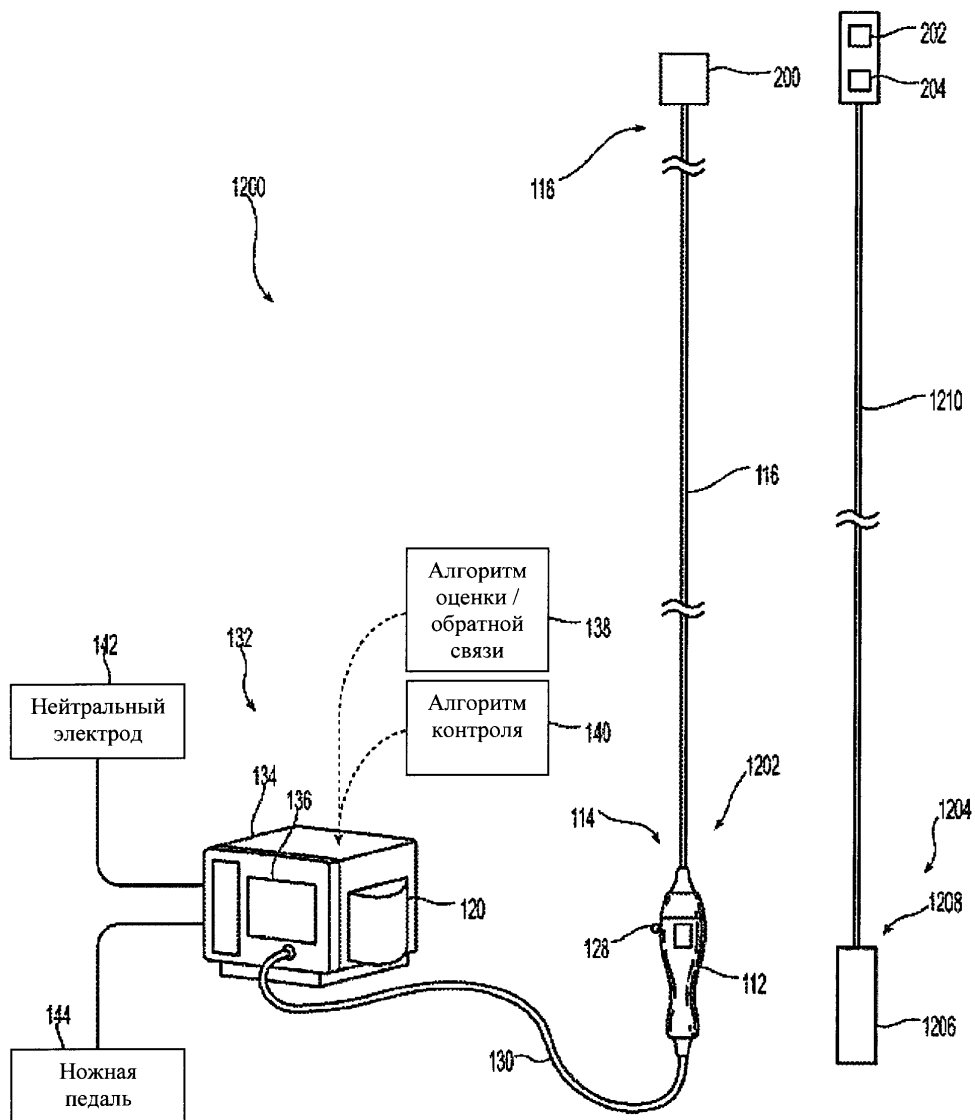
7/61



Фиг. 10

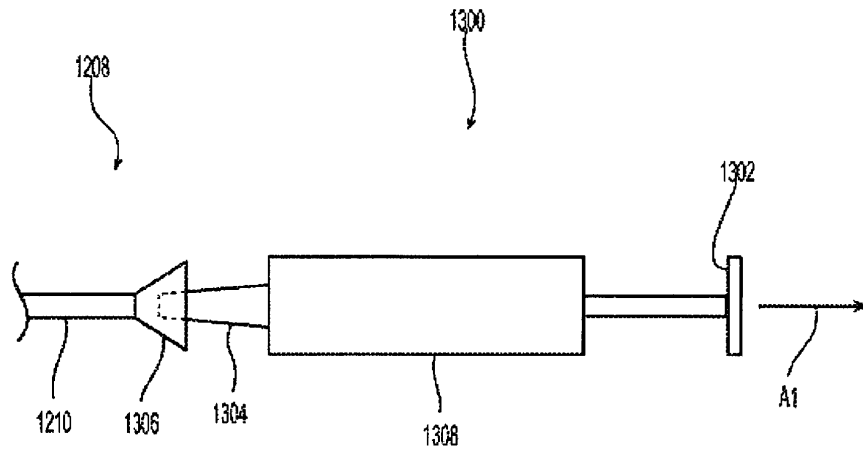


Фиг. 11

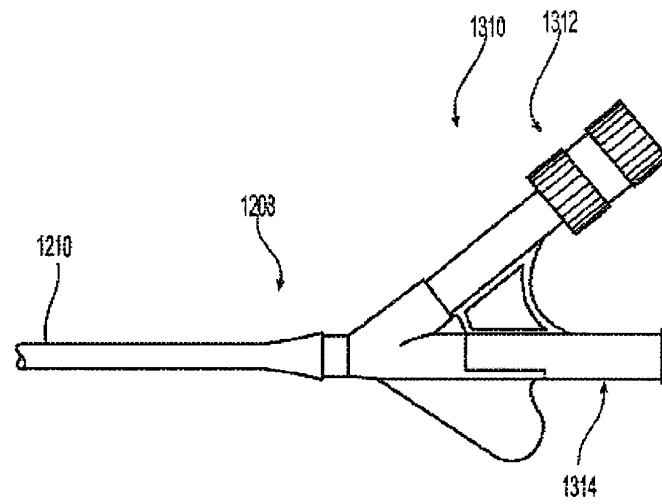


Фиг. 12

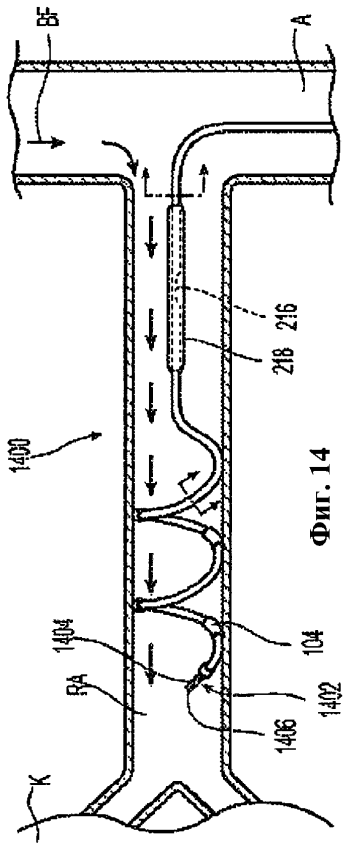
9/61



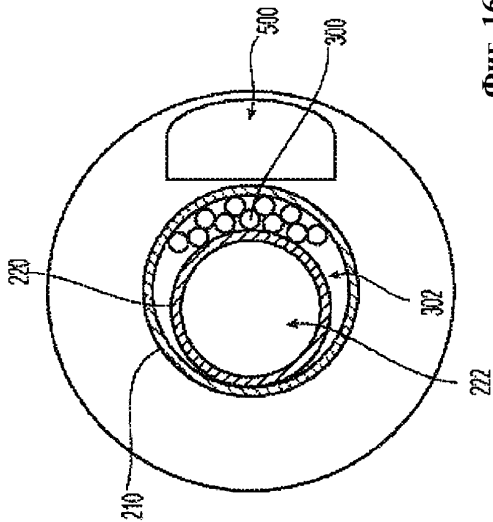
Фиг. 13А



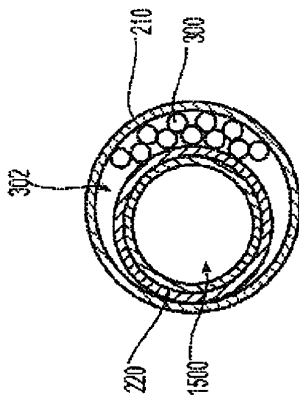
Фиг. 13В



Фиг. 14

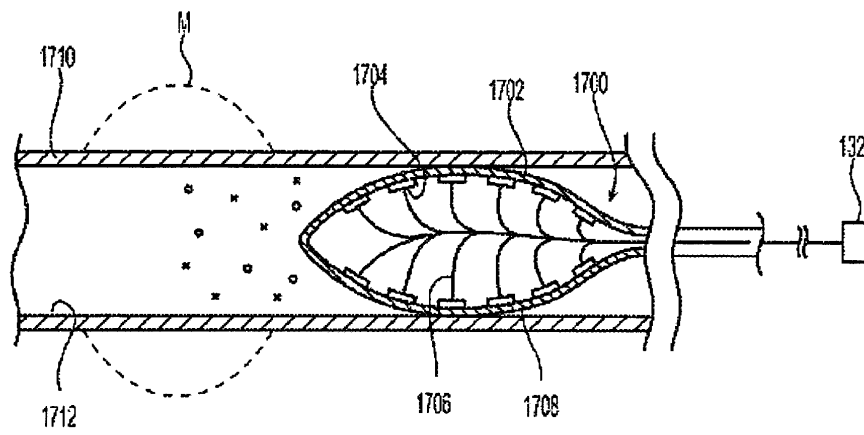


Фиг. 16

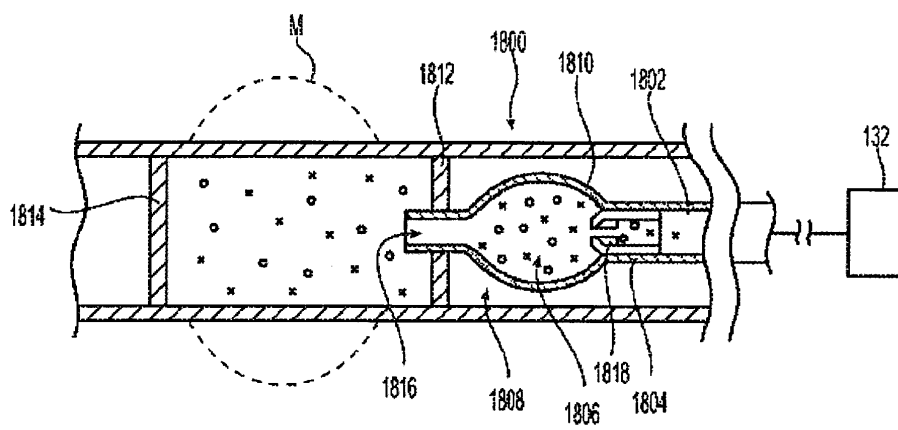


Фиг. 15

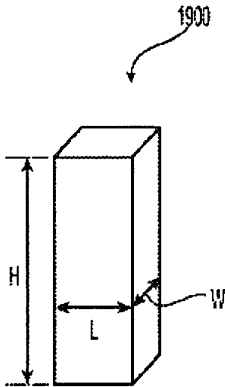
11/61



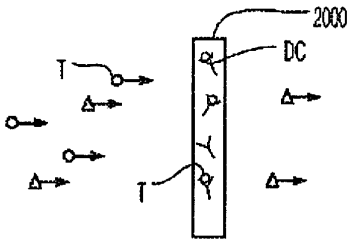
Фиг. 17



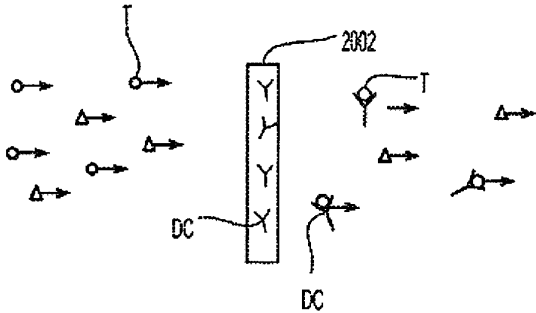
Фиг. 18



Фиг. 19

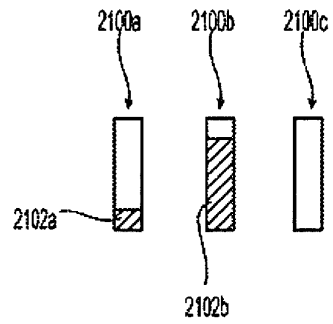


Фиг. 20А

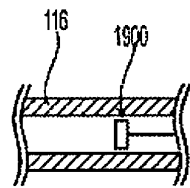


Фиг. 20В

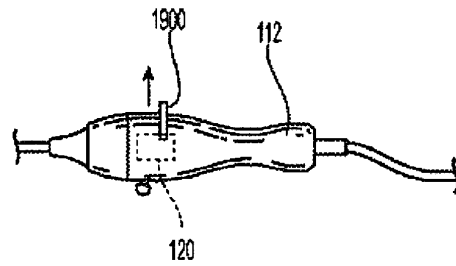
13/61



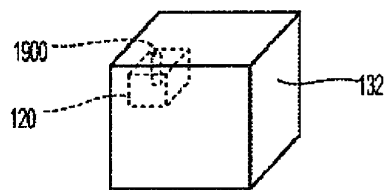
Фиг. 21



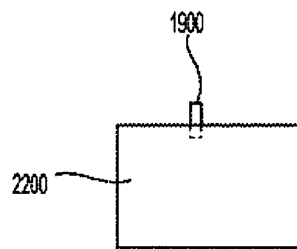
Фиг. 22А



Фиг. 22В

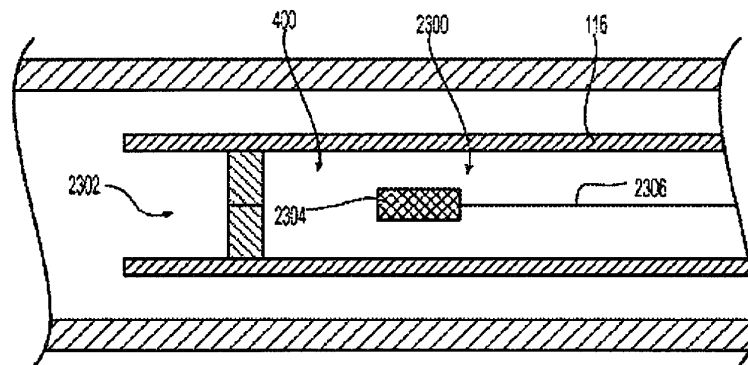


Фиг. 22С

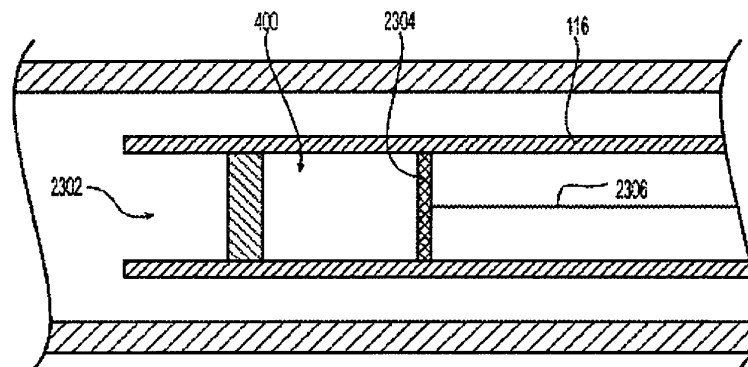


Фиг. 22D

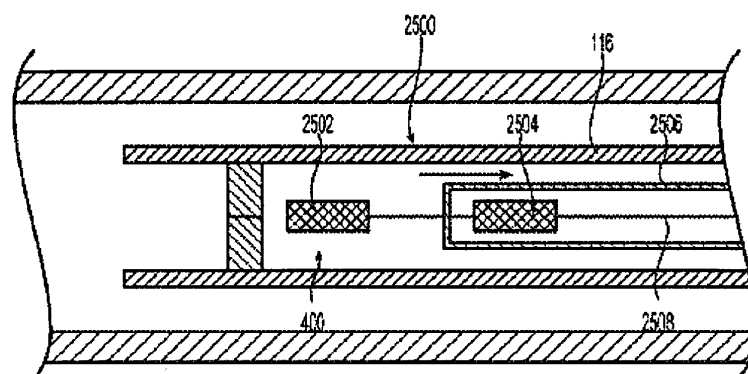
14/61



Фиг. 23

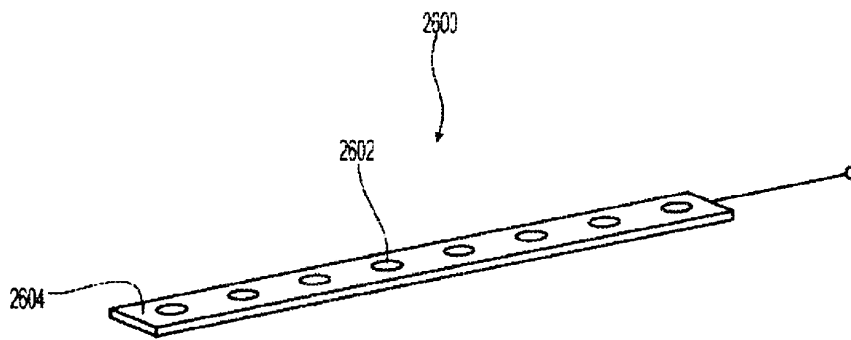


Фиг. 24

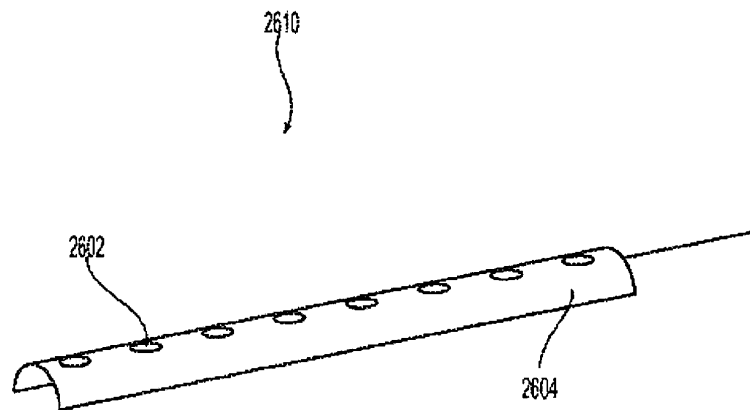


Фиг. 25

15/61

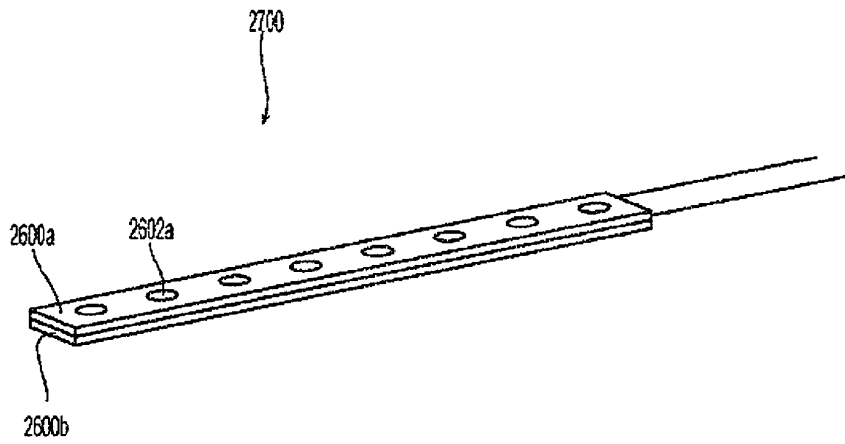


Фиг. 26А

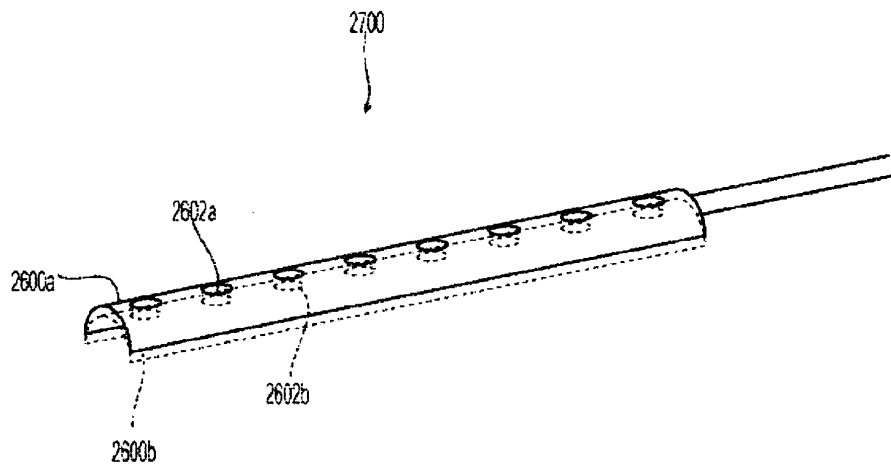


Фиг. 26В

16/61



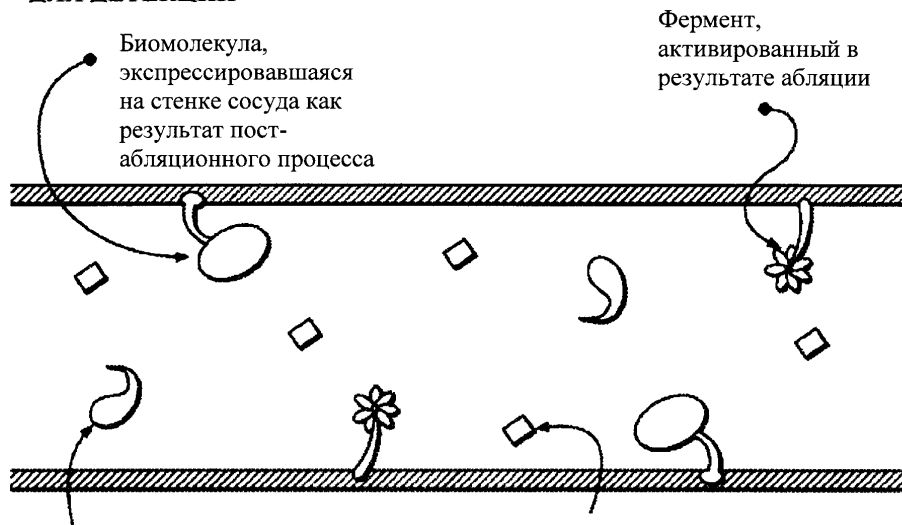
Фиг. 27А



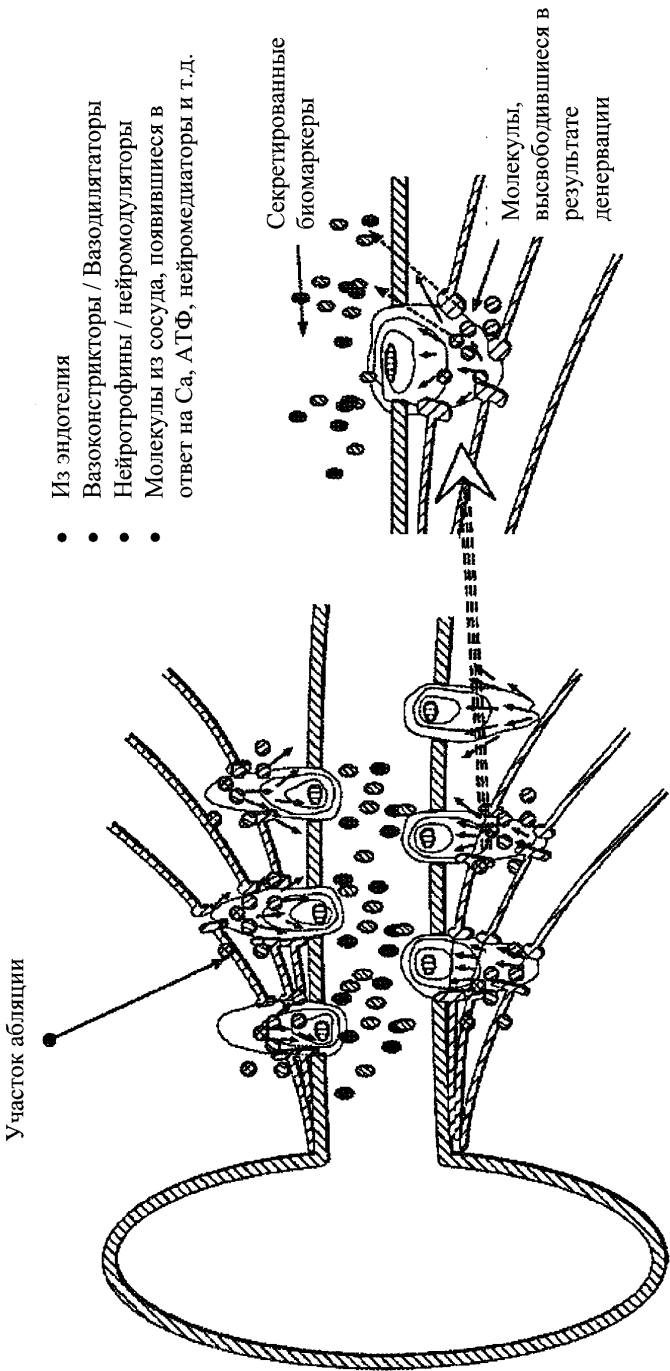
Фиг. 27В

17/61

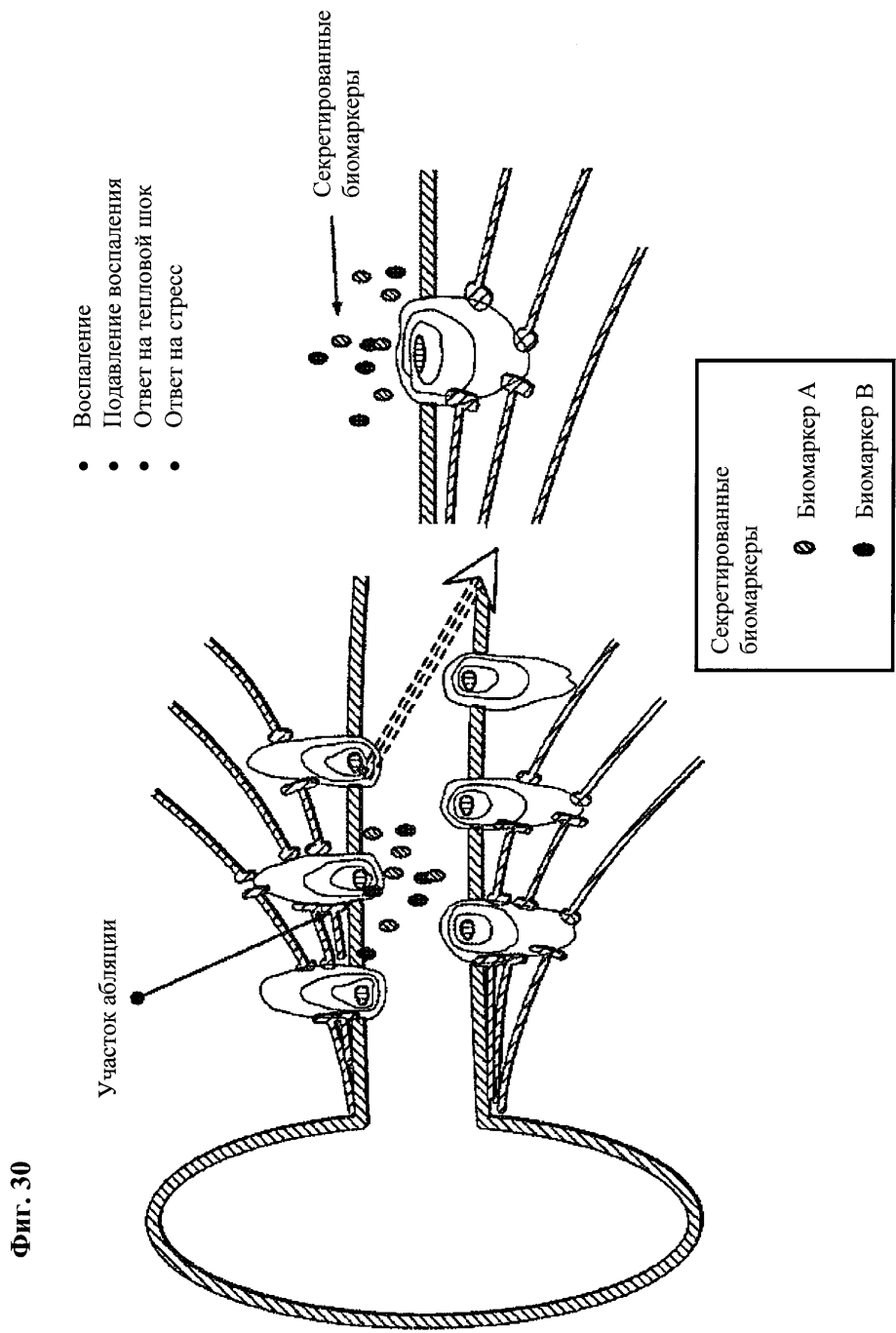
**ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ  
БИОМАРКЕРНЫЕ  
БИОМОЛЕКУЛЫ  
ДЛЯ ДЕТЕКЦИИ**



**Фиг. 28**

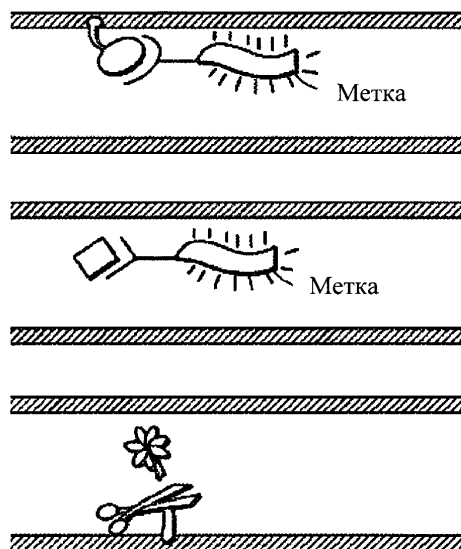


Фиг. 29



20/61

ДЕТЕКЦИЯ



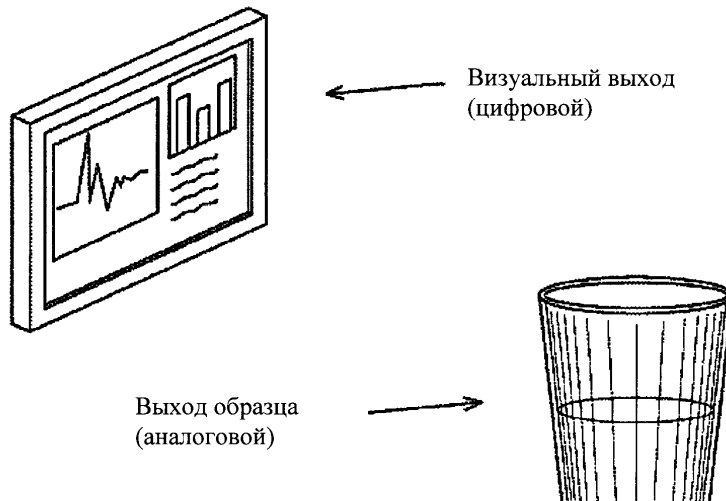
Детекция с использованием антител биомолекулы, экспрессировавшейся на стенке артерии

Детекция с использованием антител экспрессировавшейся или высвободившейся биомолекулы

Детекция на основе активации ферментов

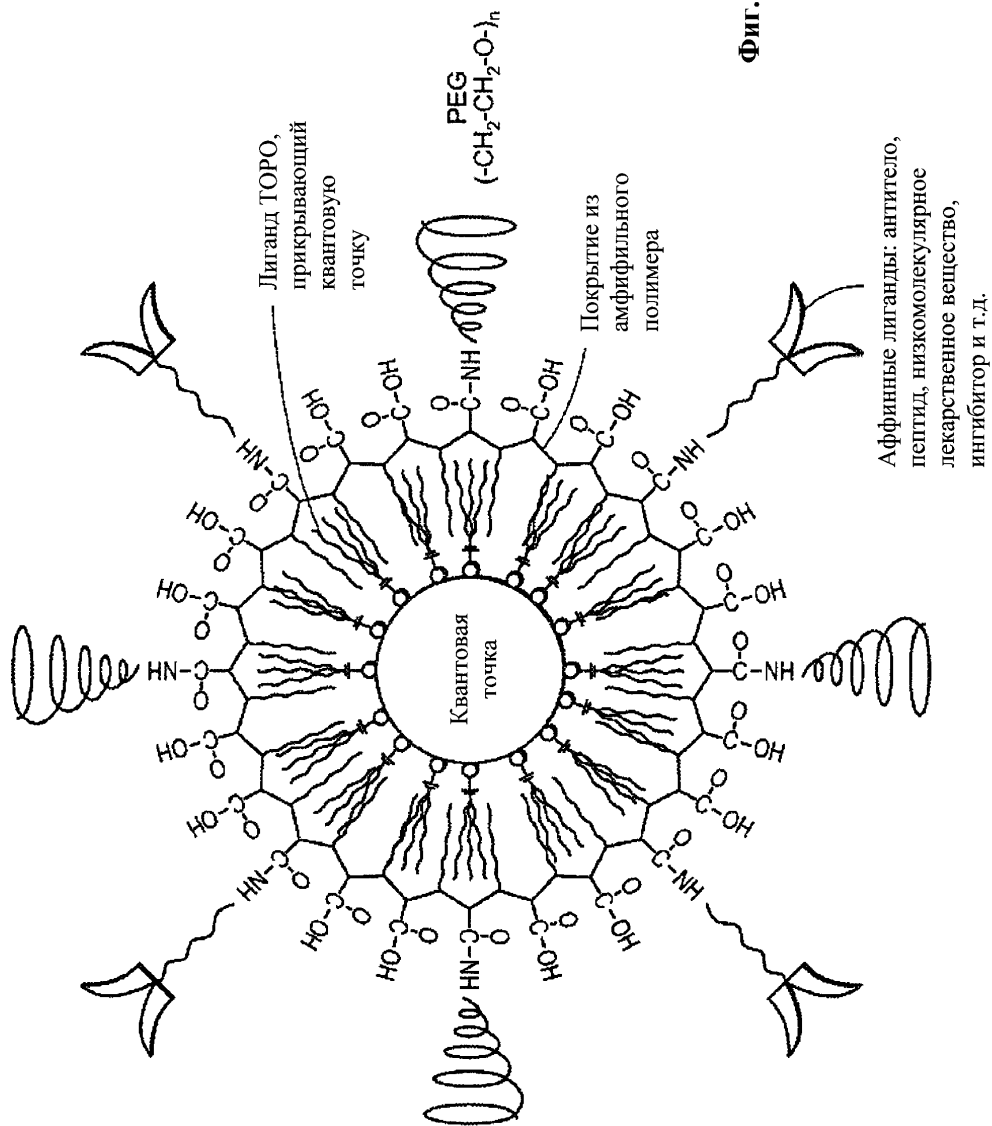
Фиг. 31

Выходы

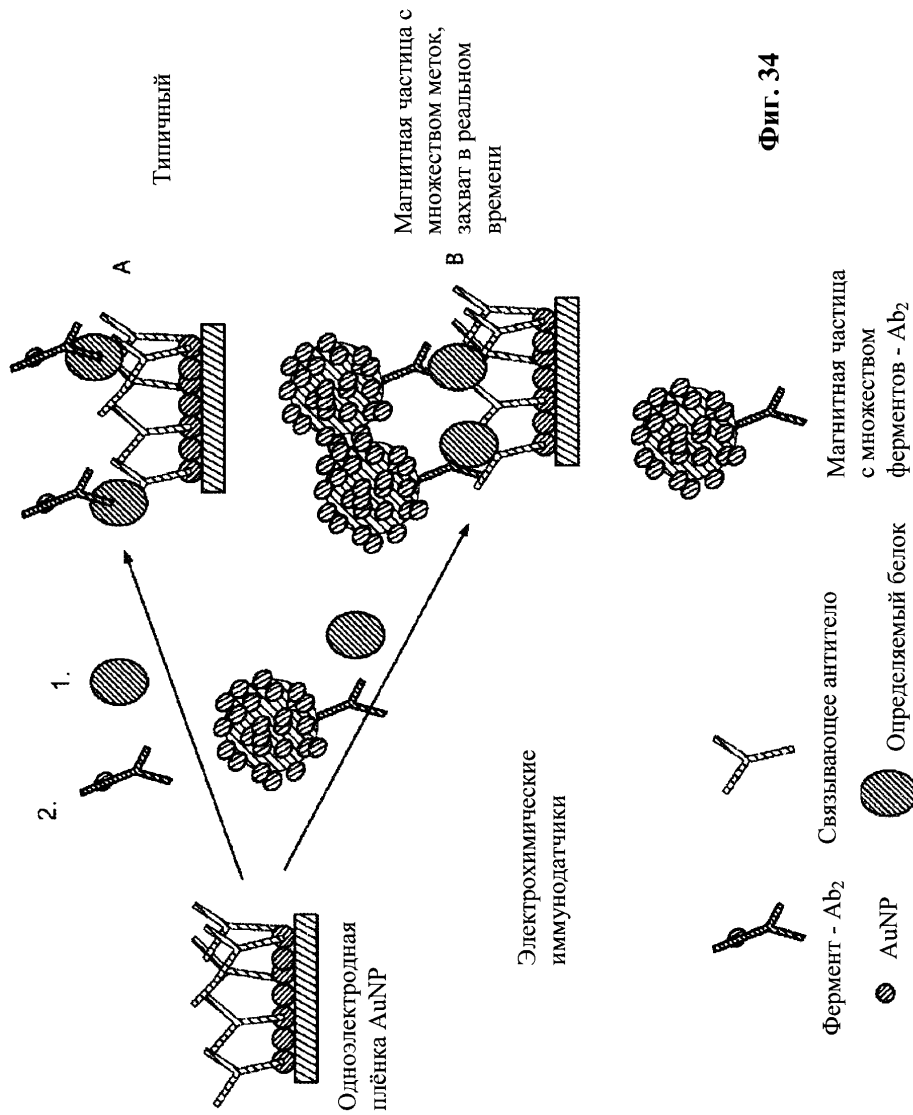


Фиг. 32

21/61

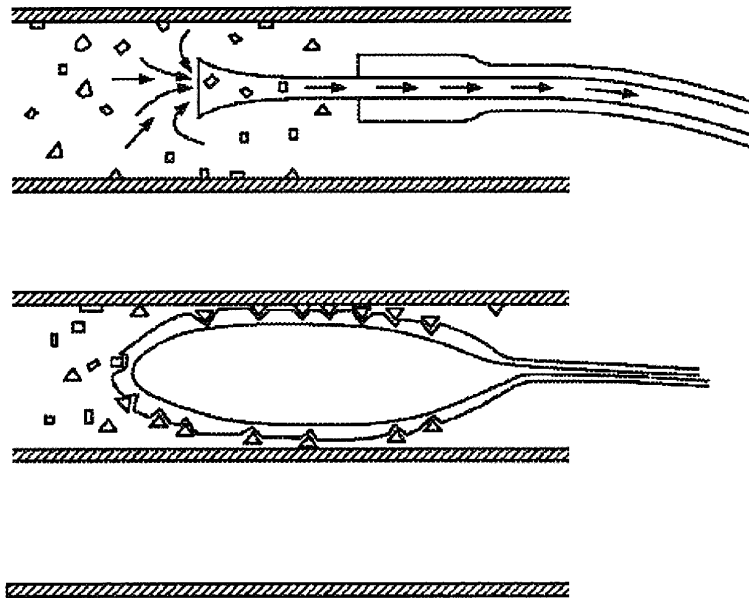


Фиг. 33

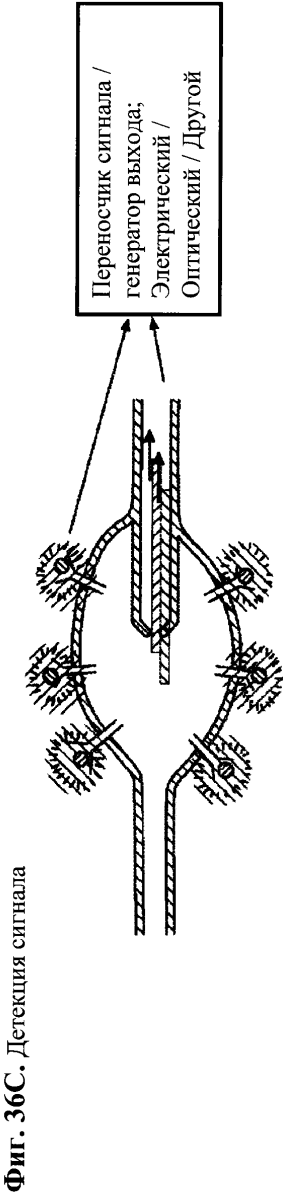
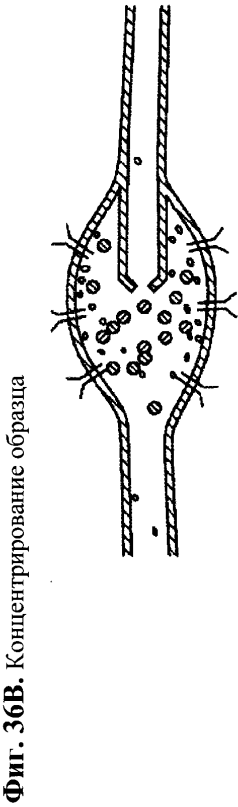
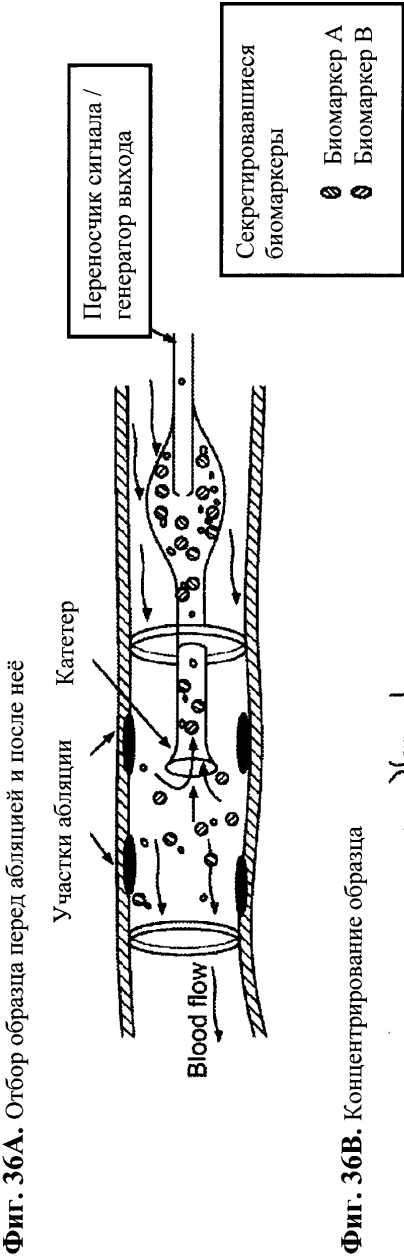


23/61

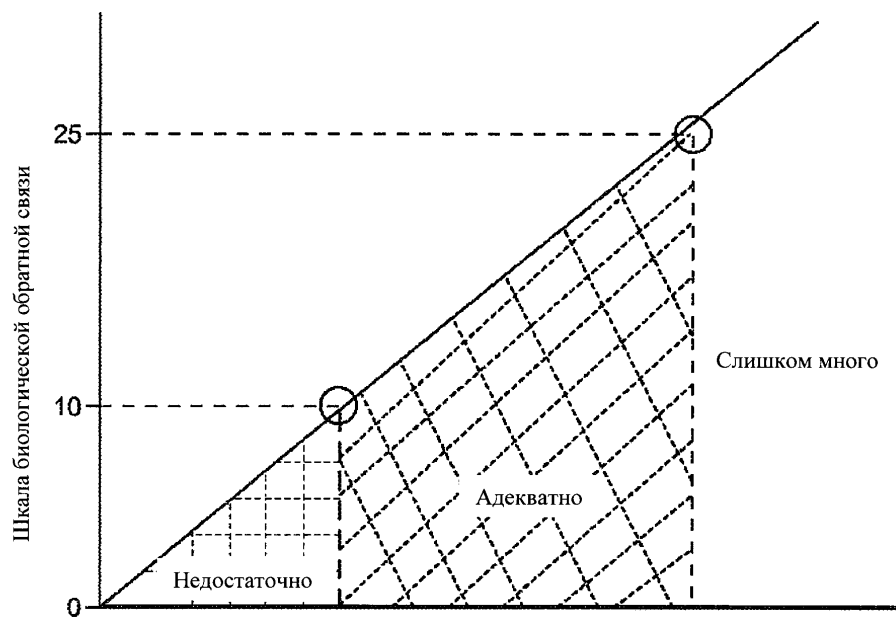
ЗАХВАТ



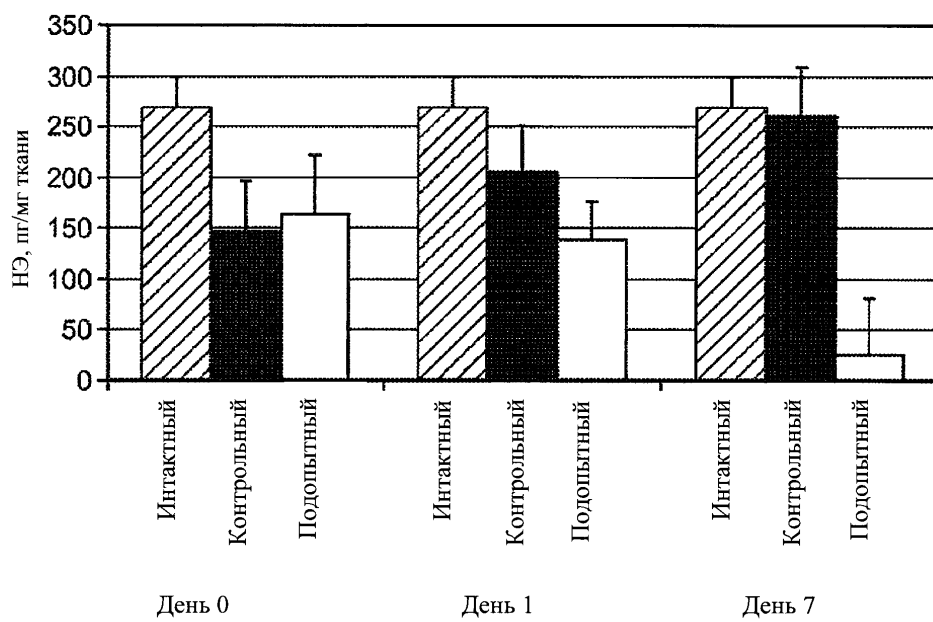
Фиг. 35



25/61



Фиг. 37



Фиг. 38

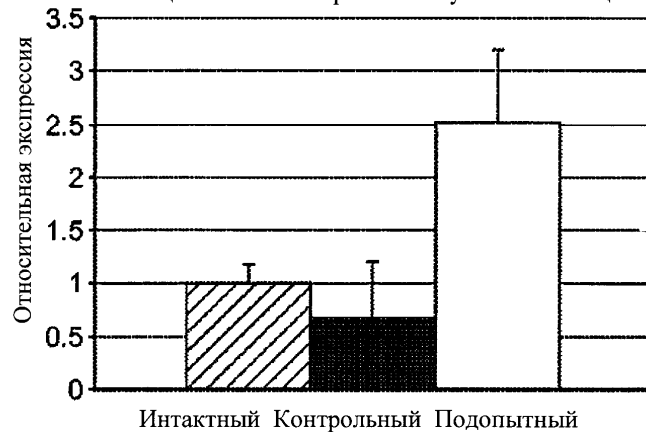
26/61

BDNF (нейротрофный фактор из мозга) -  
через 10 минут после абляции



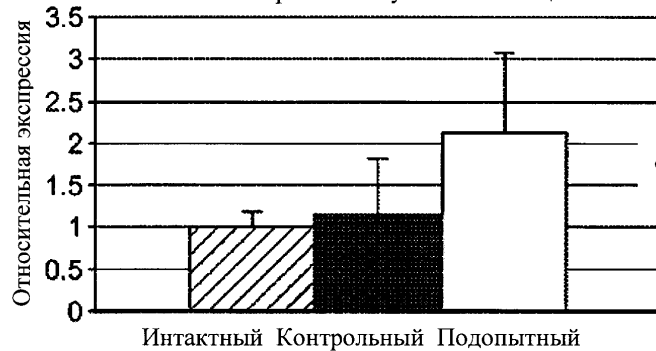
Фиг. 39

Кальцитонин В - через 10 минут после абляции



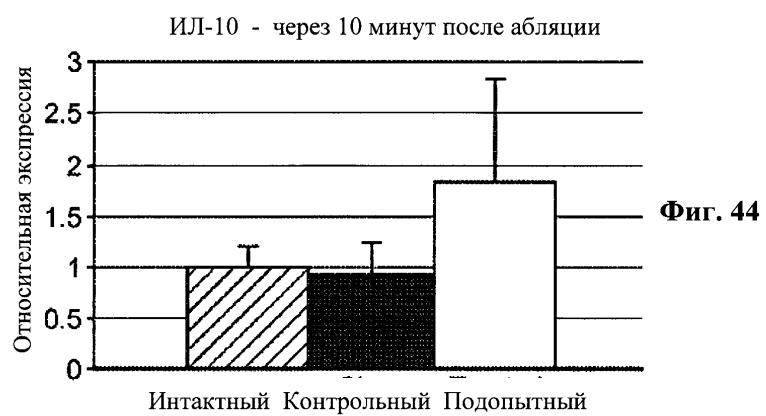
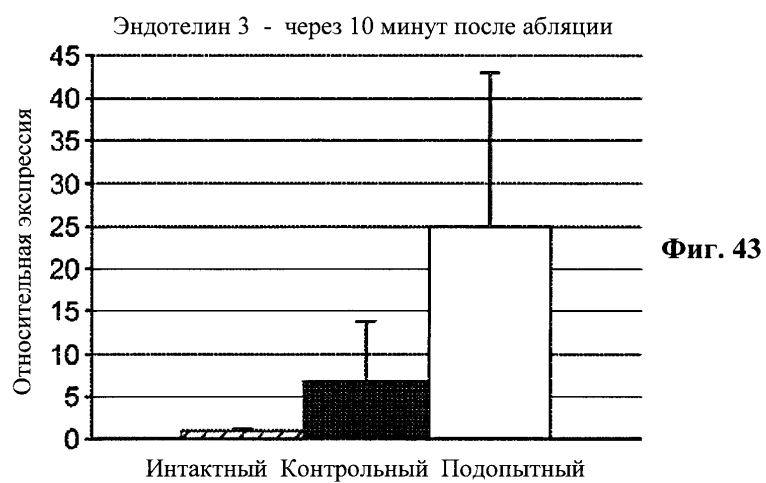
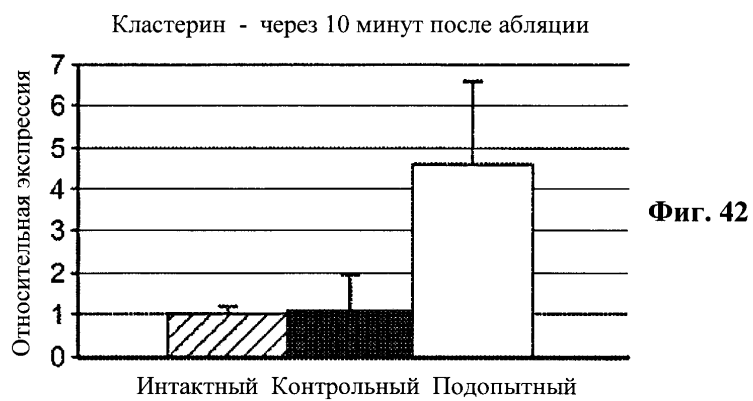
Фиг. 40

CD40L - через 10 минут после абляции

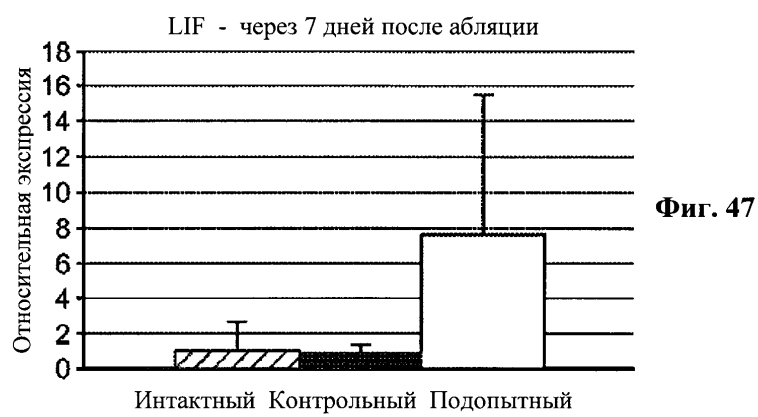
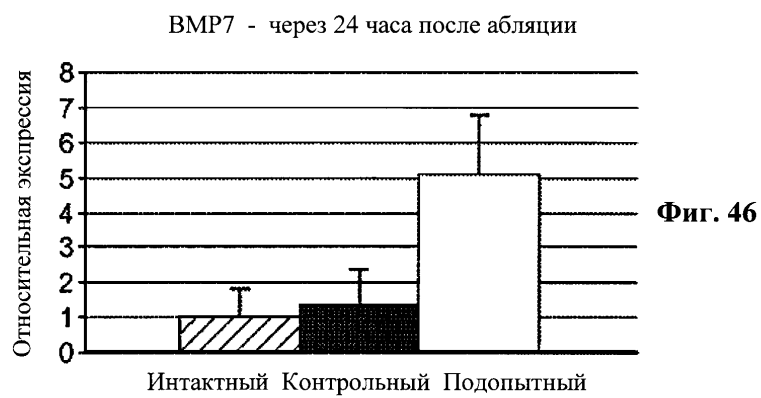
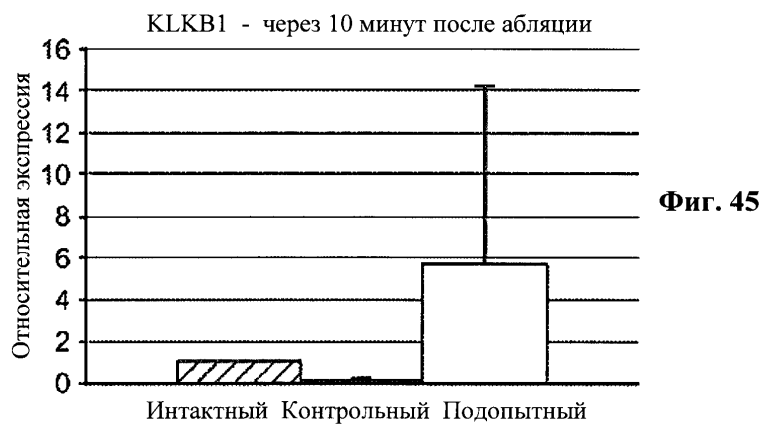


Фиг. 41

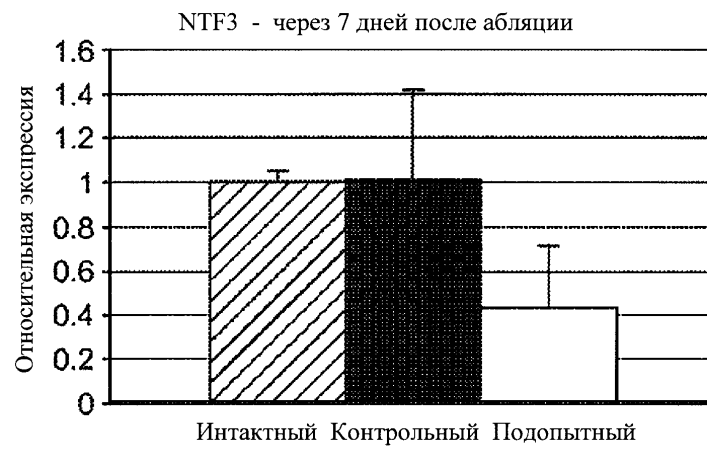
27/61



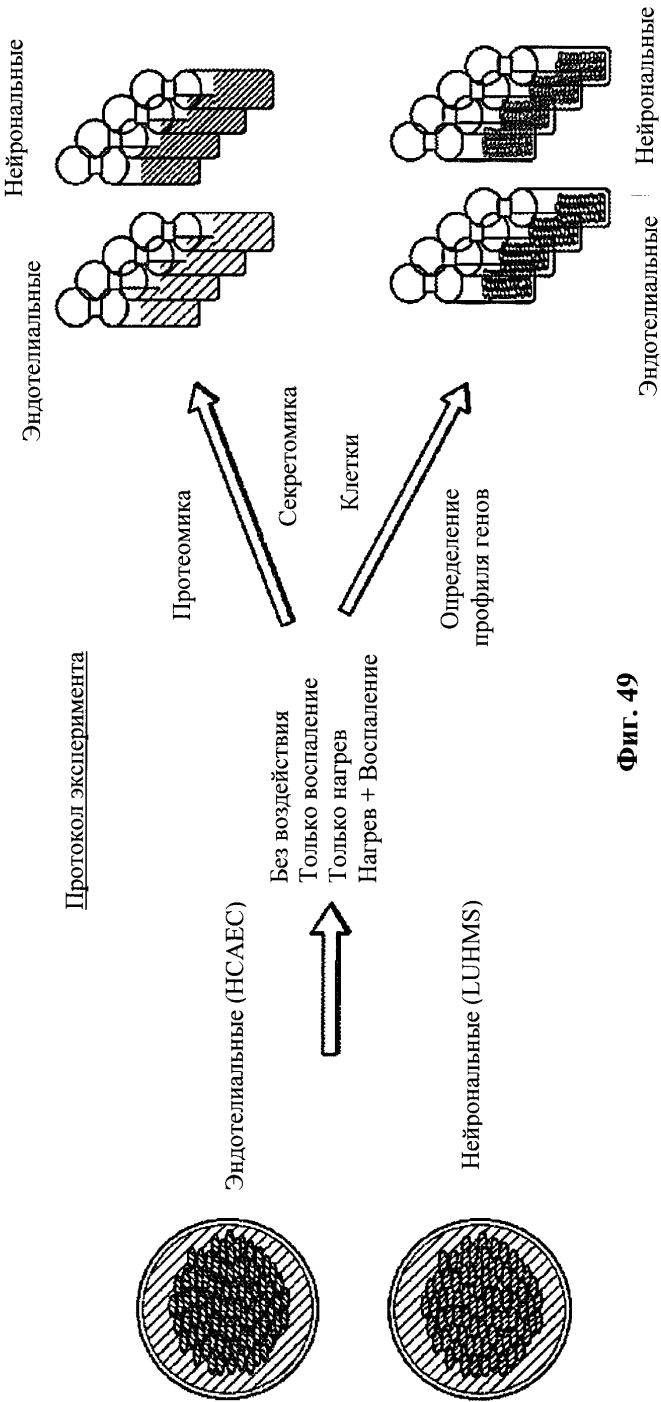
28/61



29/61



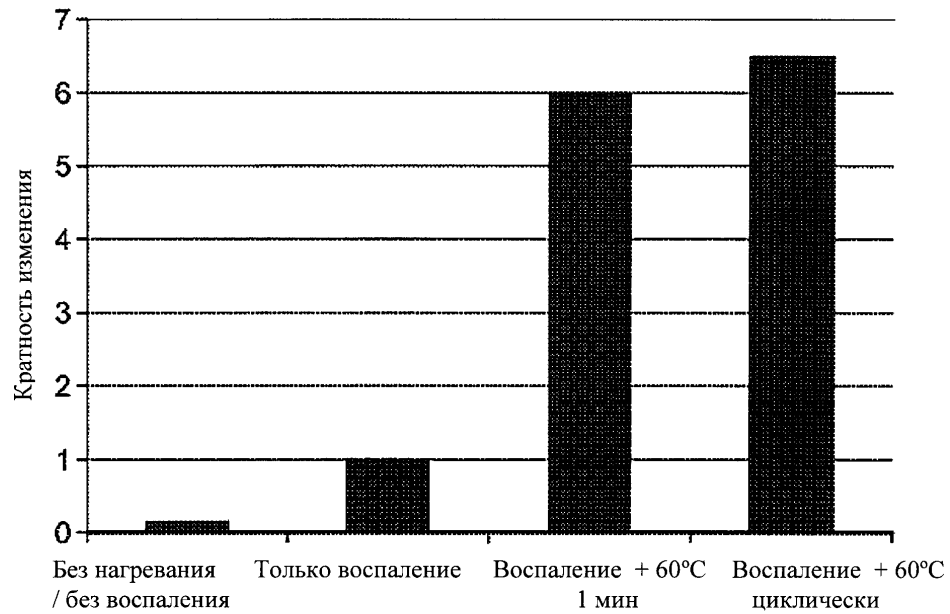
Фиг. 48



Фиг. 49

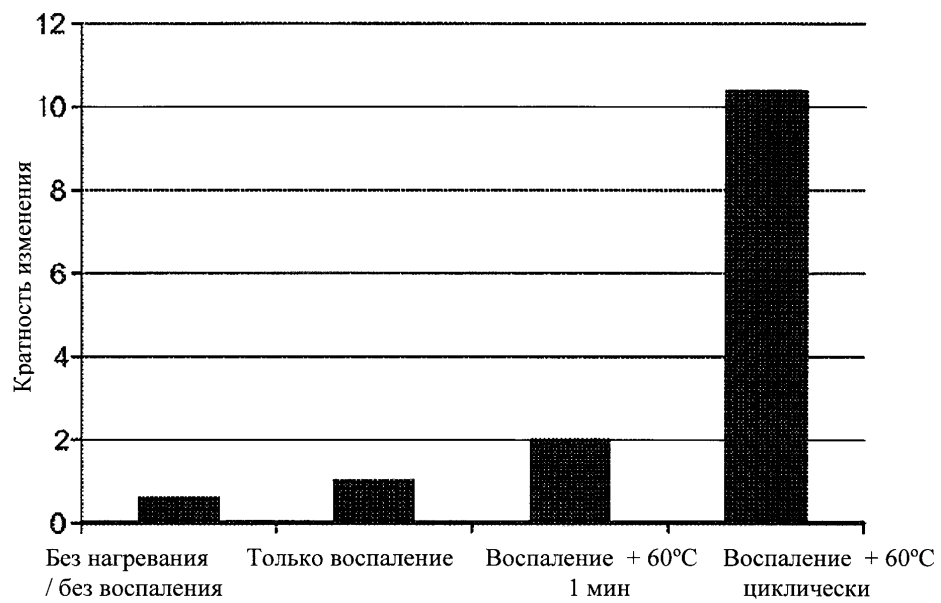
31/61

LTA

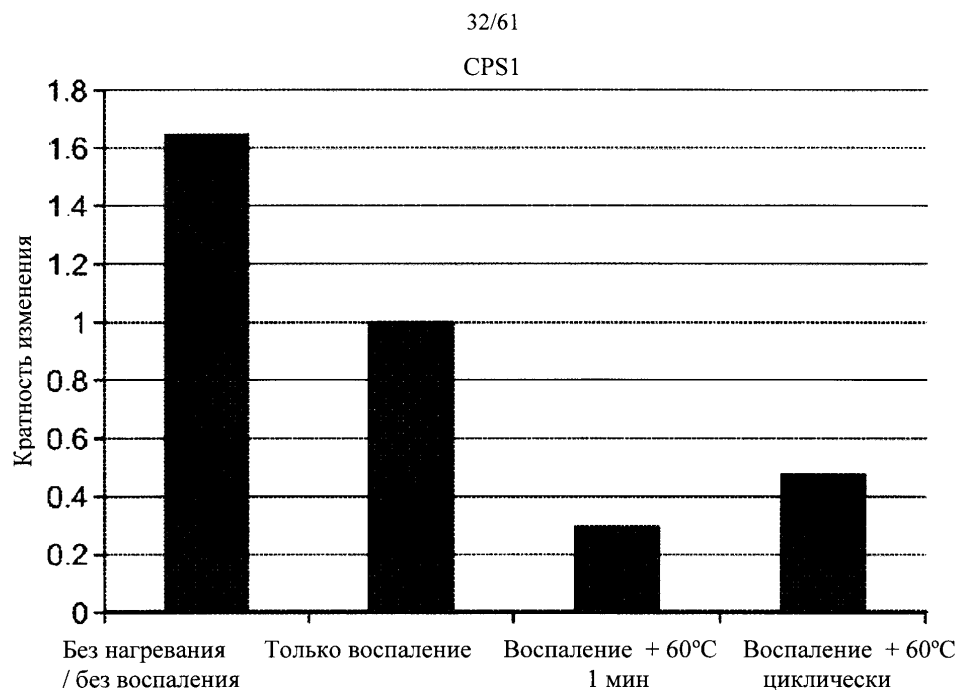


Фиг. 50

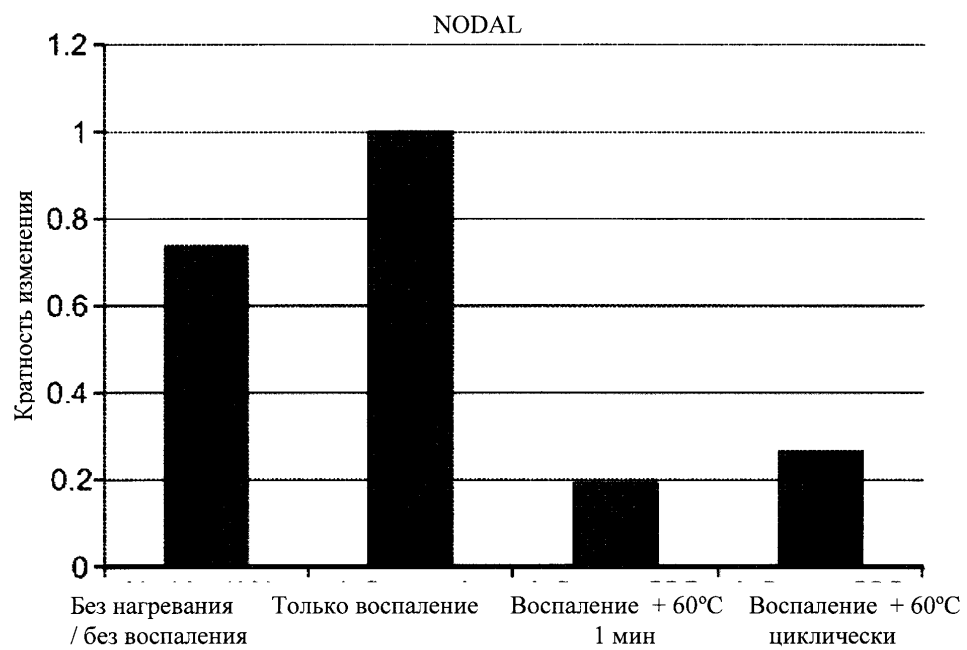
POU1F1



Фиг. 51

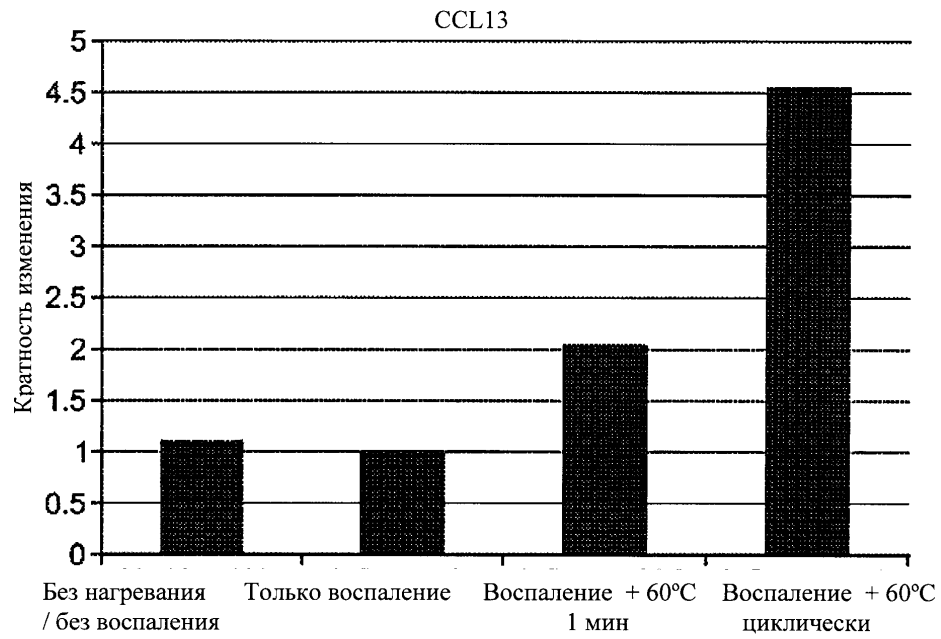


Фиг. 52

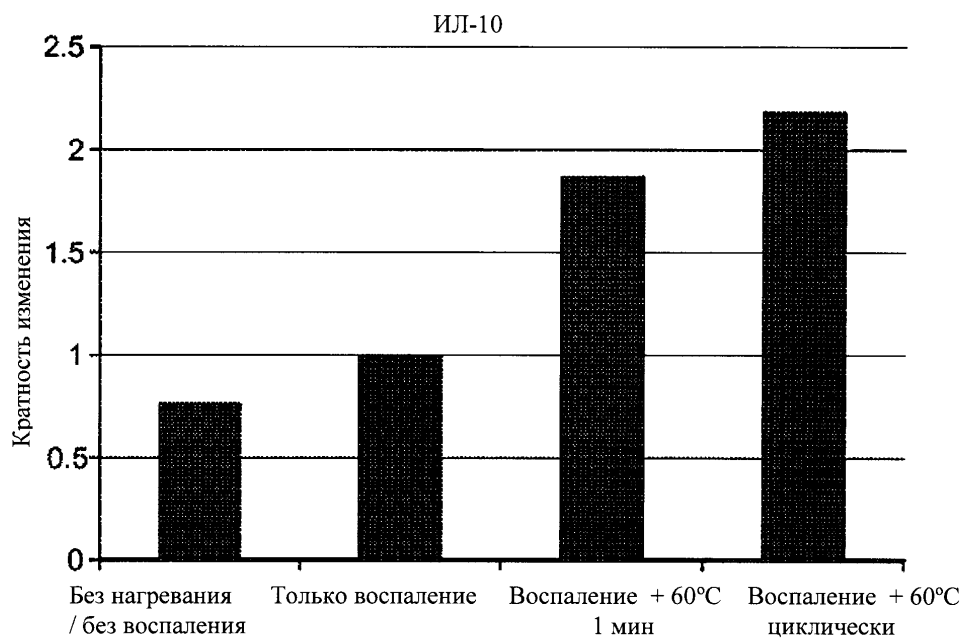


Фиг. 53

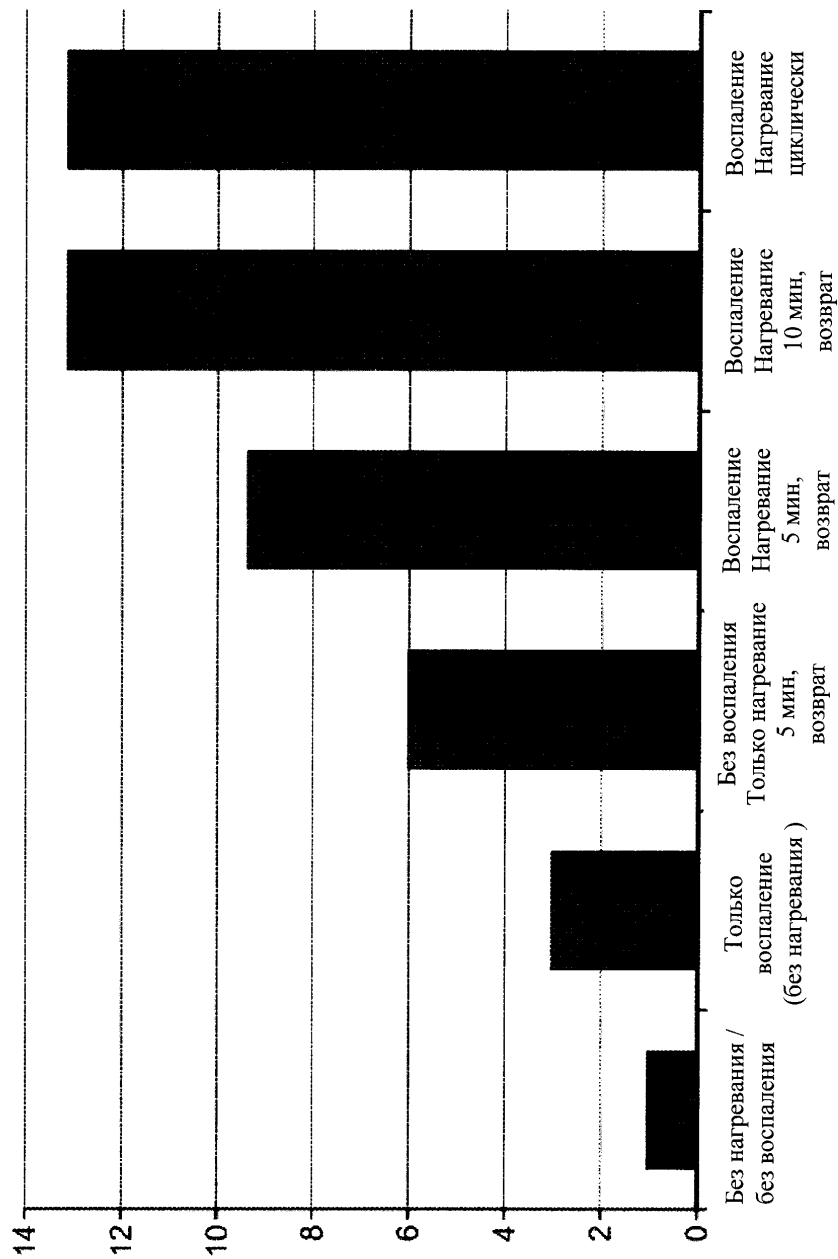
33/61



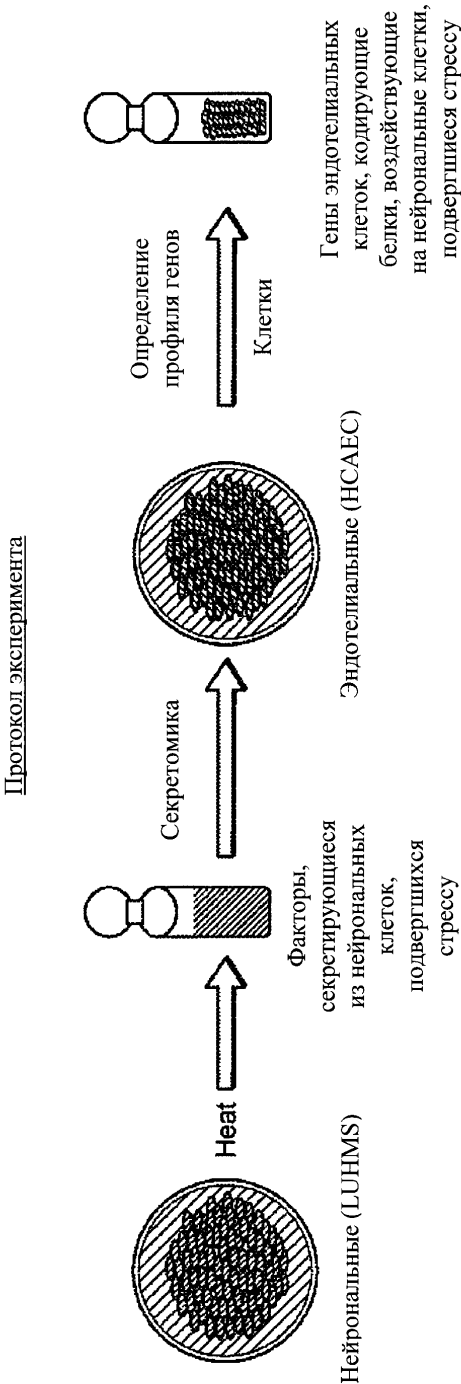
Фиг. 54



Фиг. 55

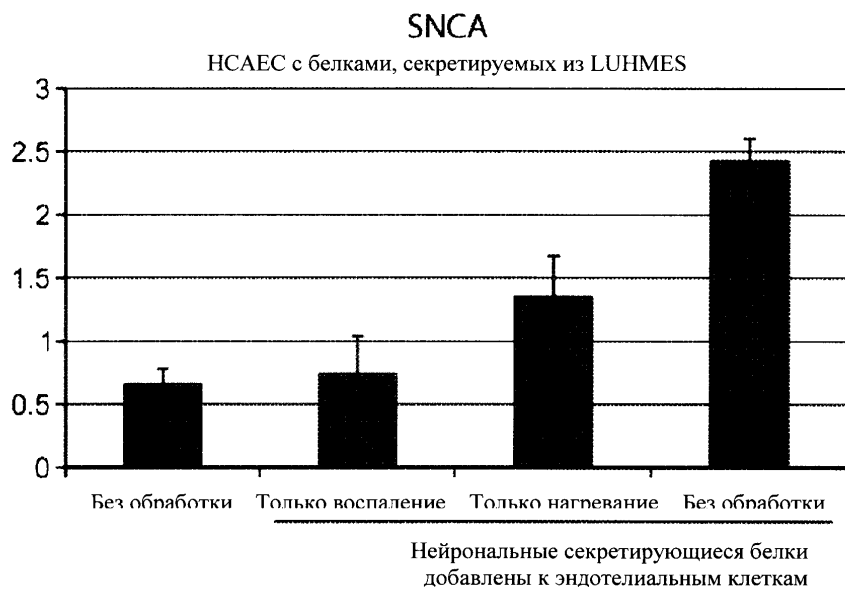


Фиг. 56

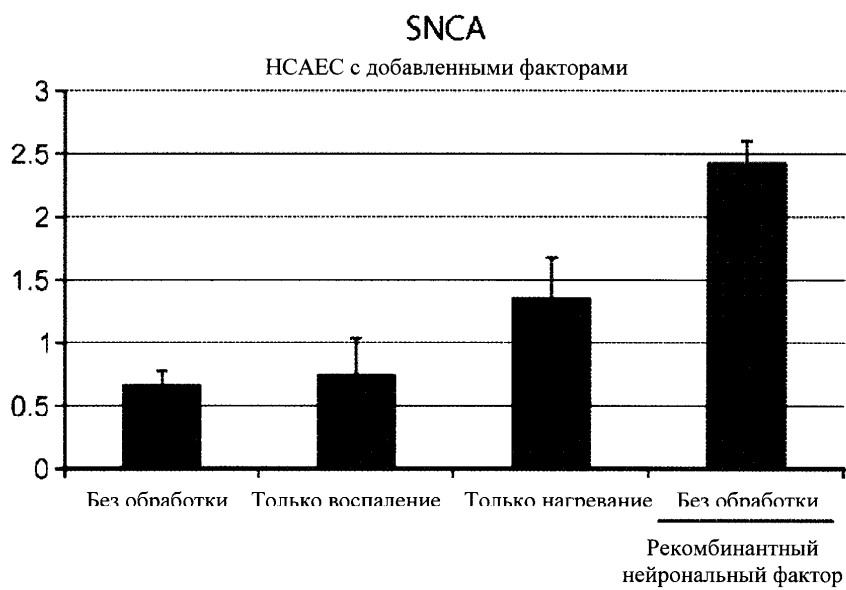


Фиг. 57

36/61



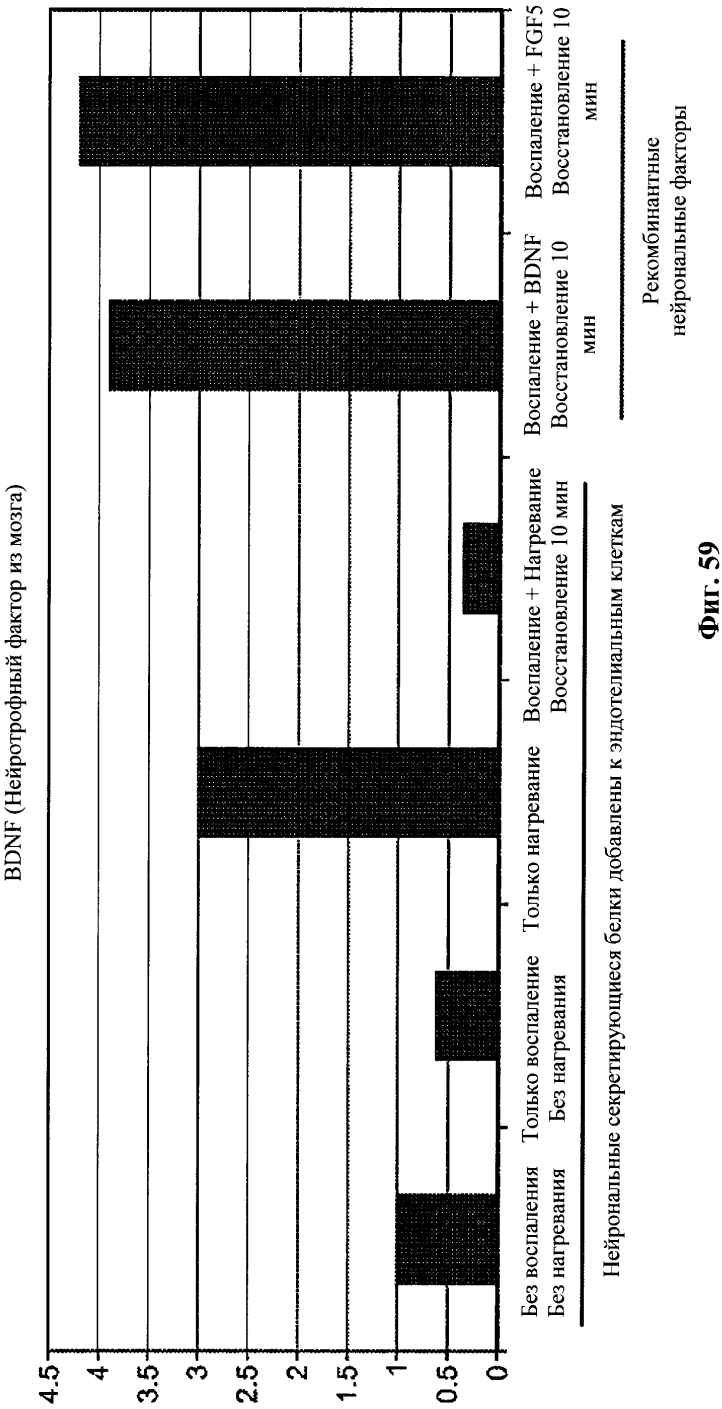
**Фиг. 58A**



**Фиг. 58B**

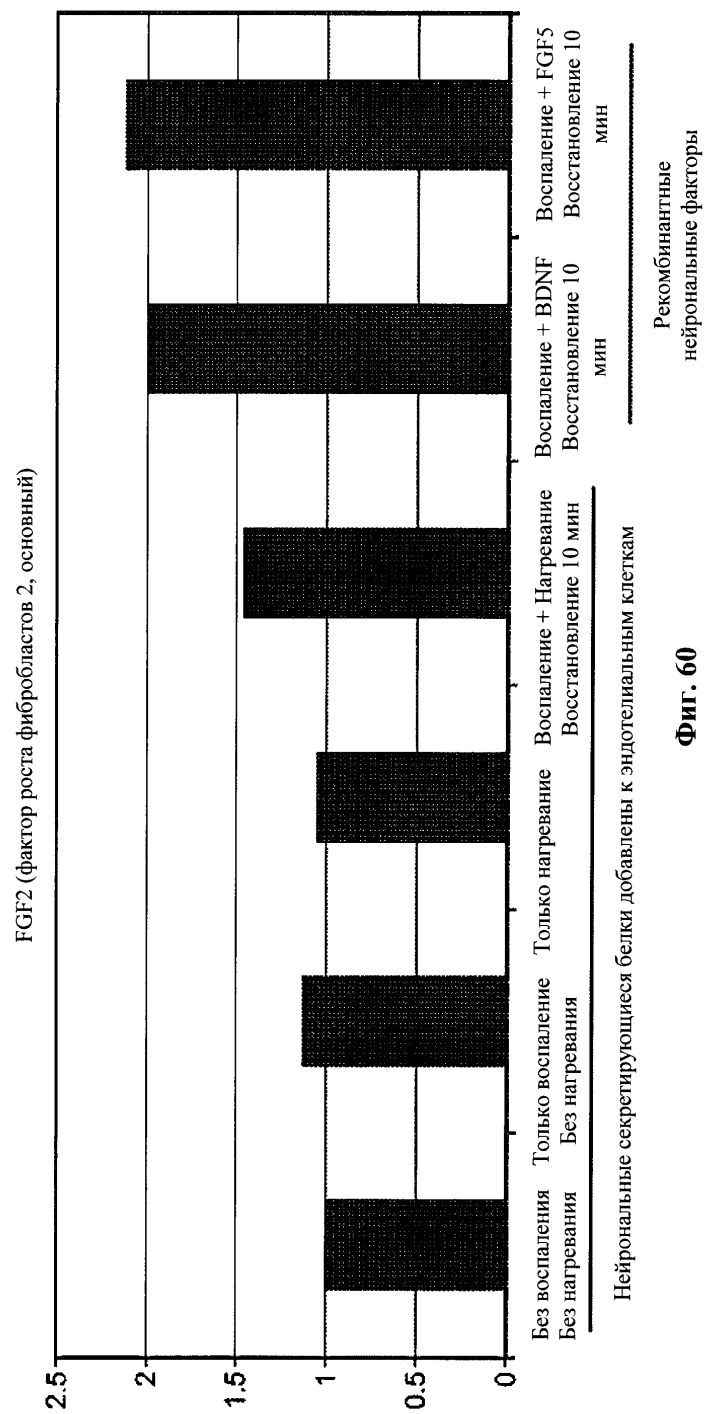
Нейрональные секретирующиеся белки  
добавлены к эндотелиальным клеткам

37/61

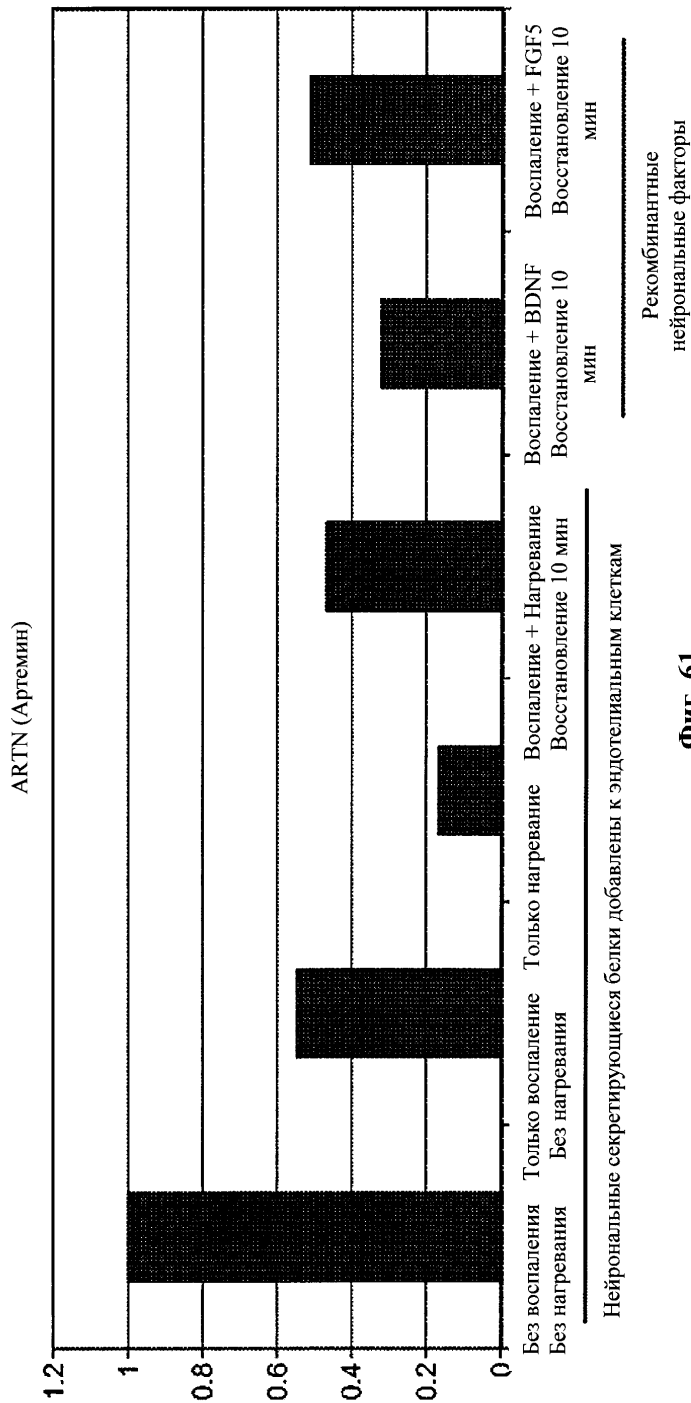


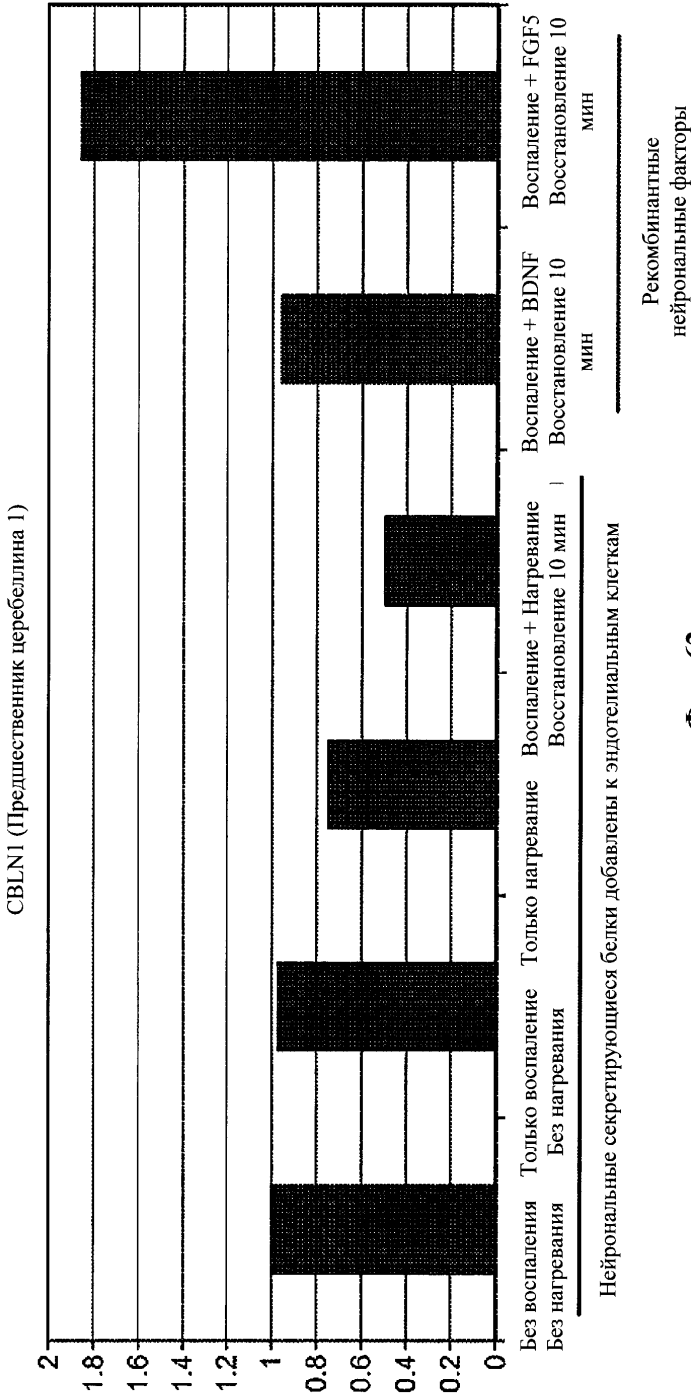
Фиг. 59

38/61

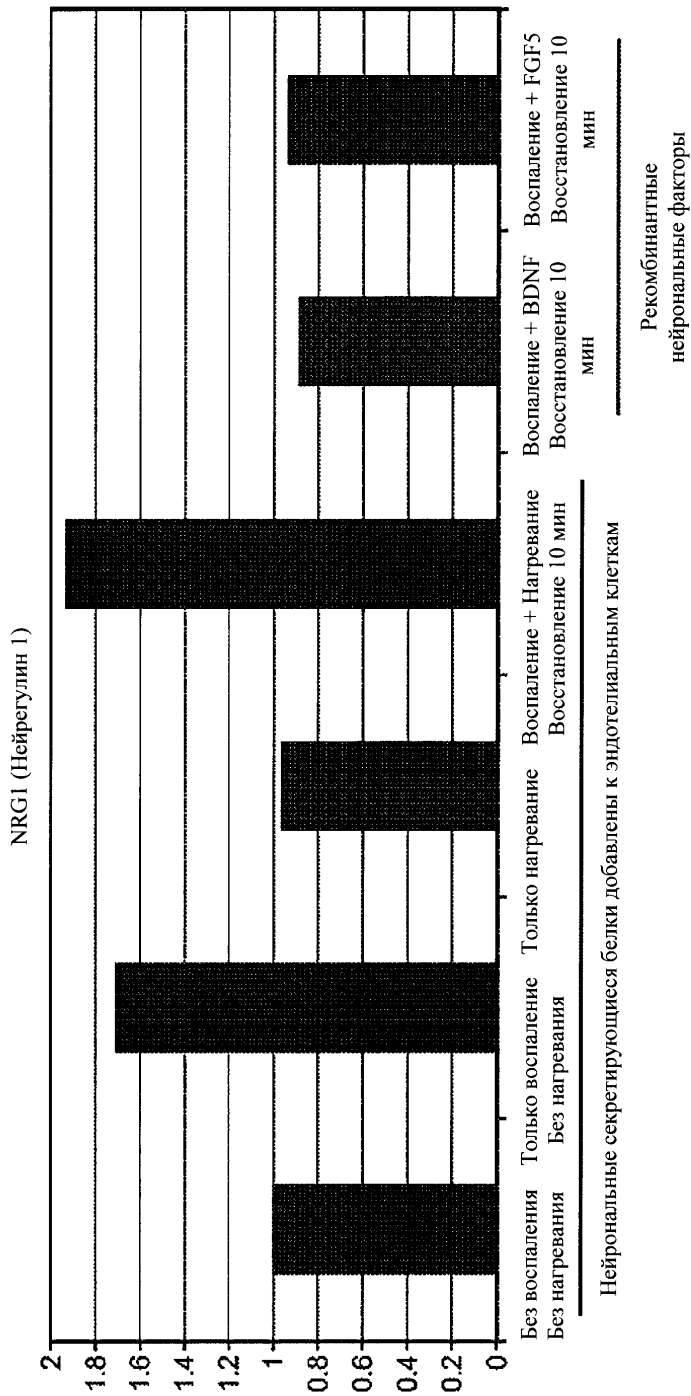


39/61

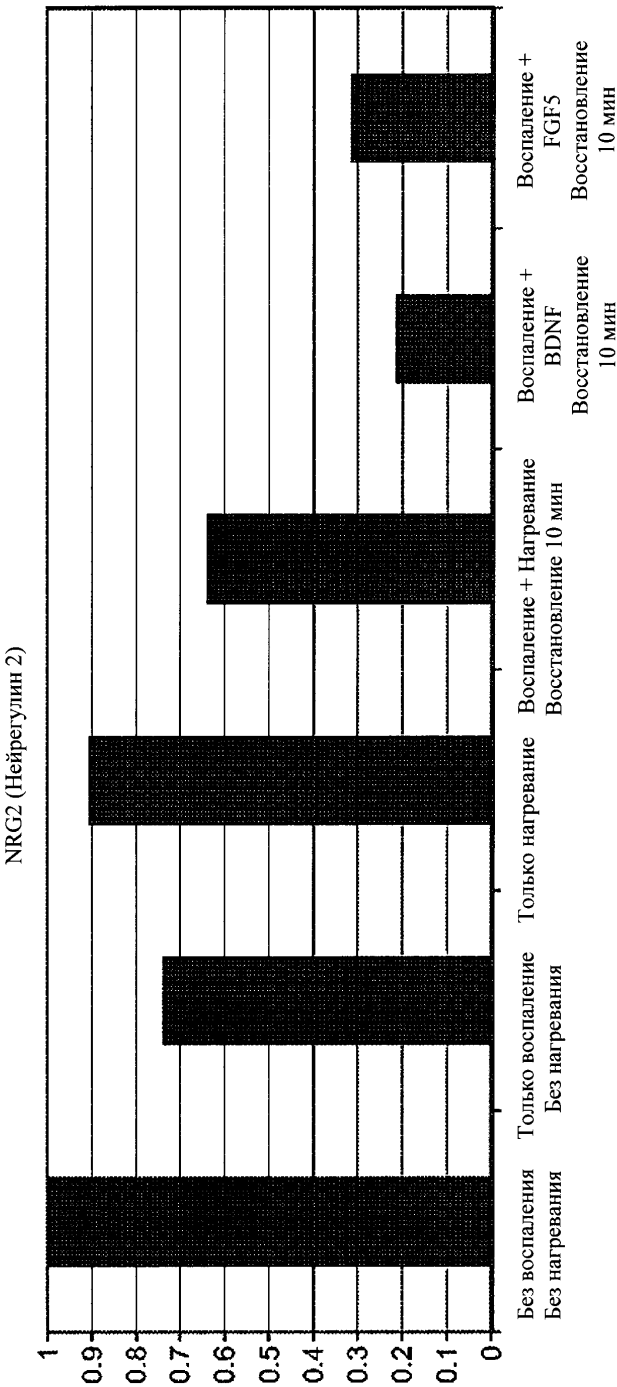




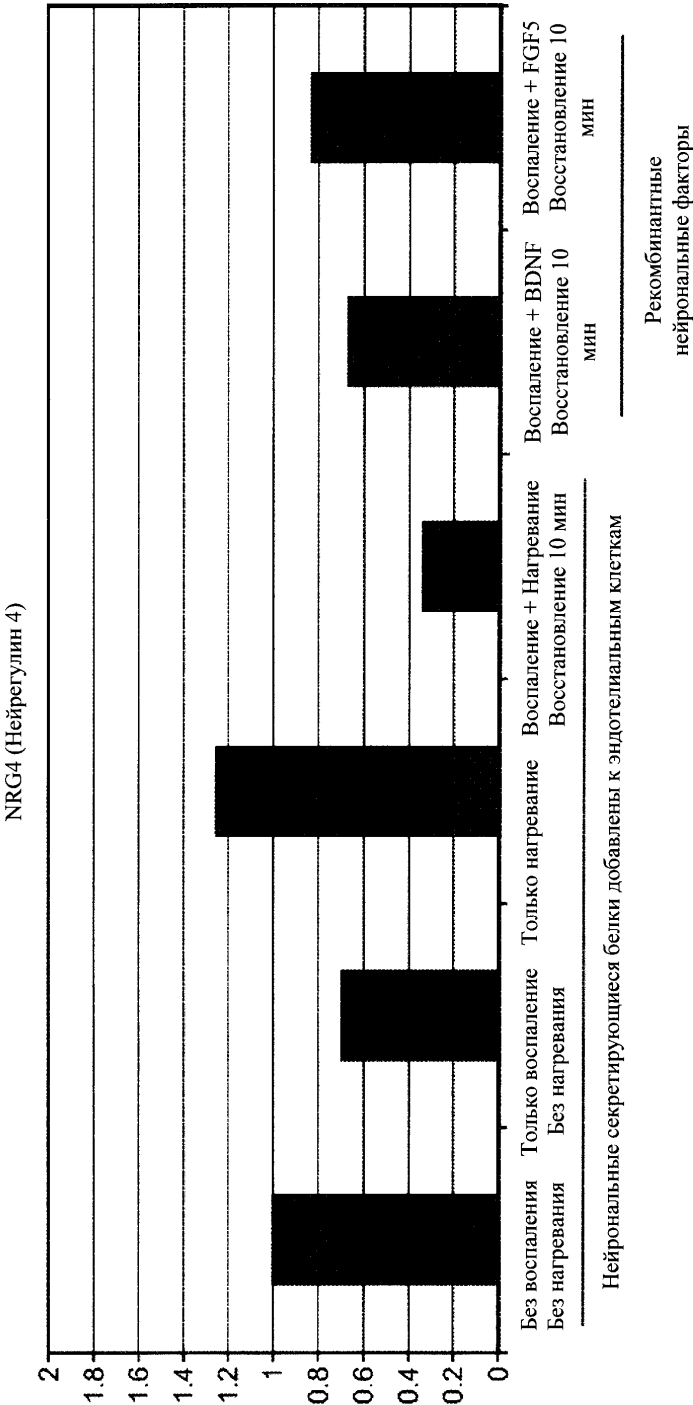
Фиг. 62



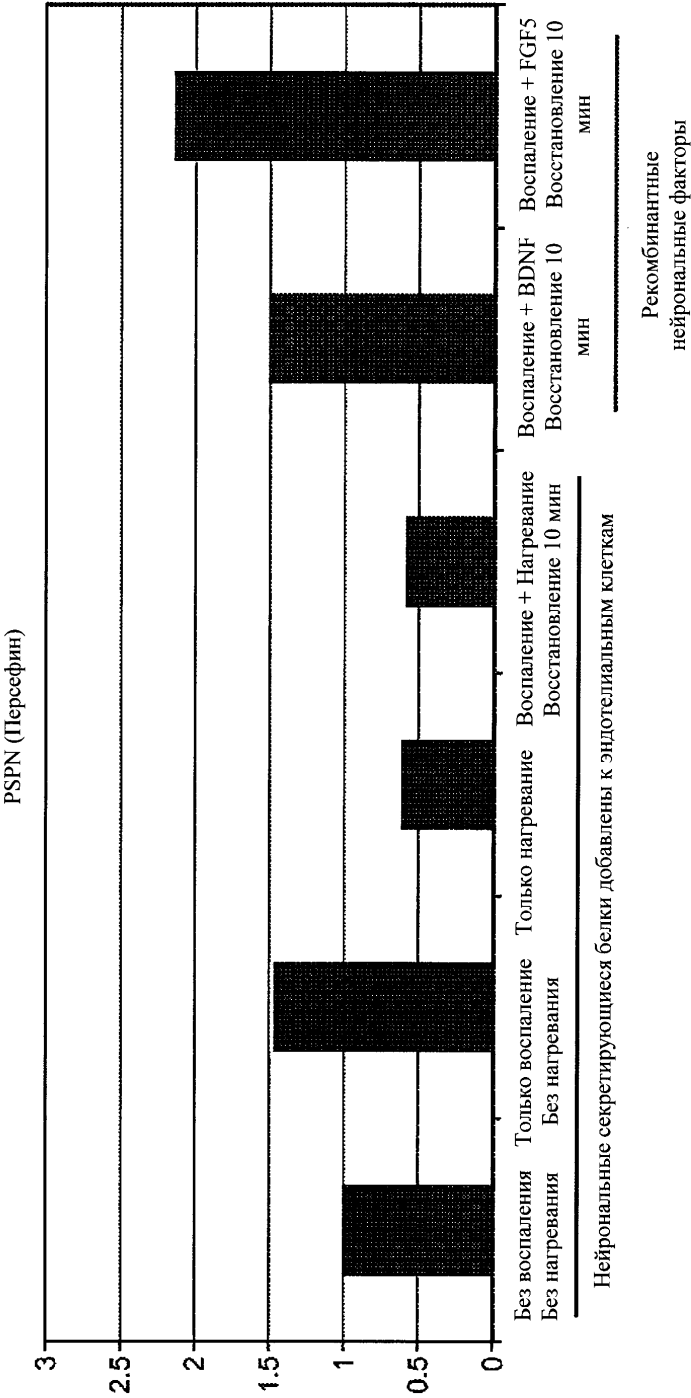
Фиг. 63



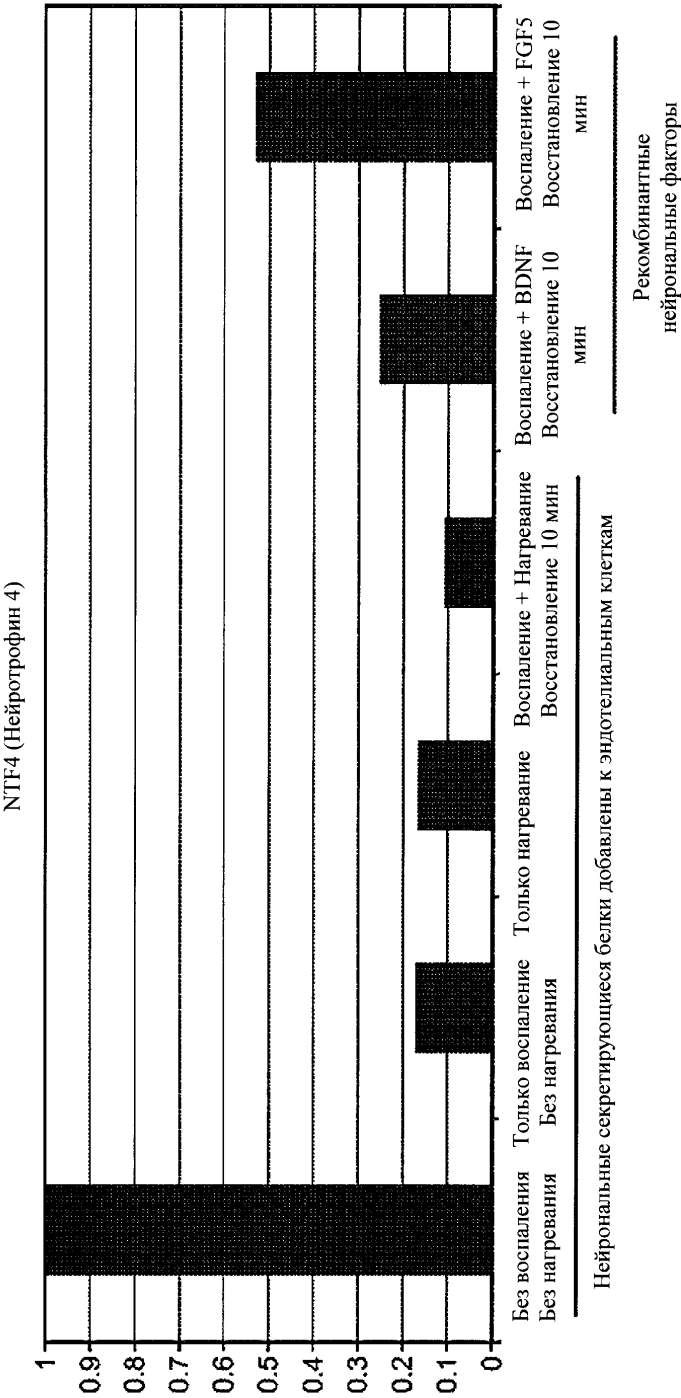
Фиг. 64



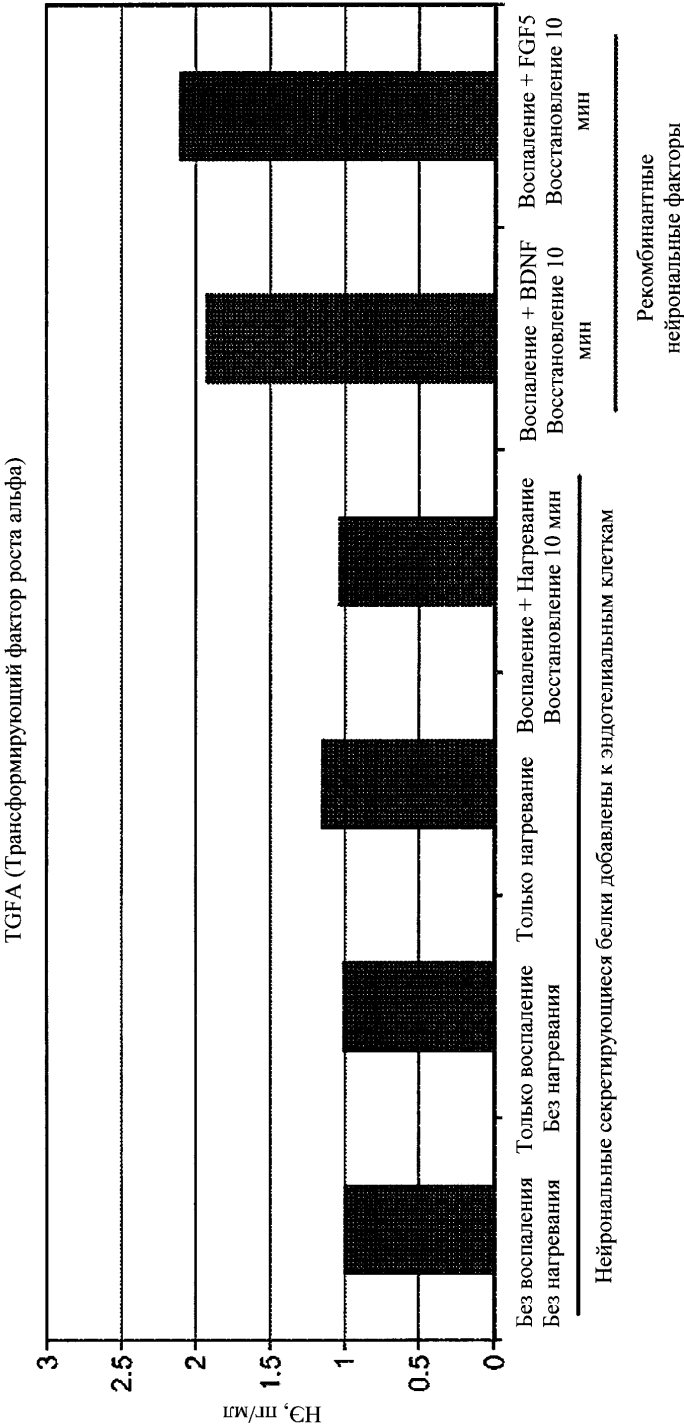
Фиг. 65



Фиг. 66

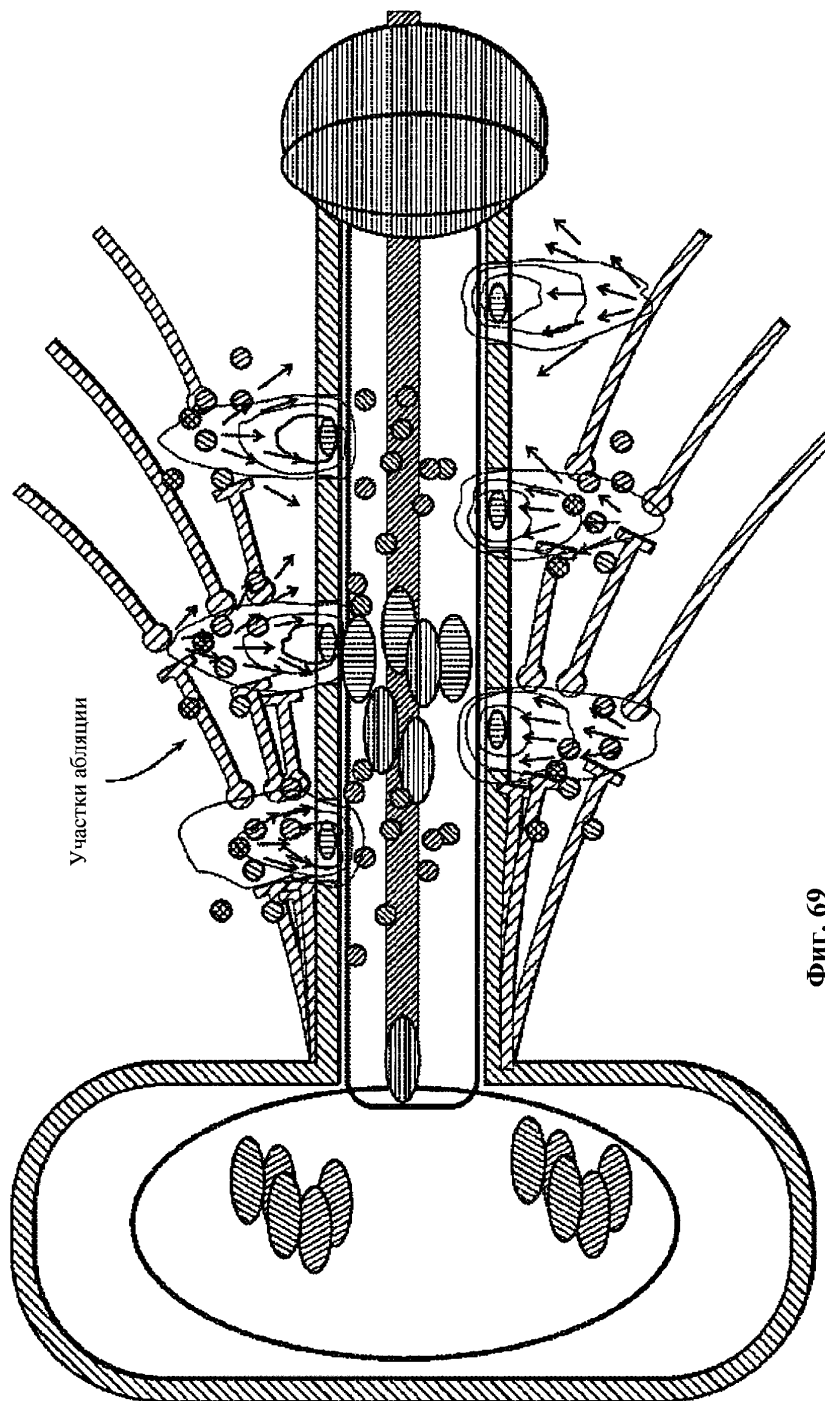


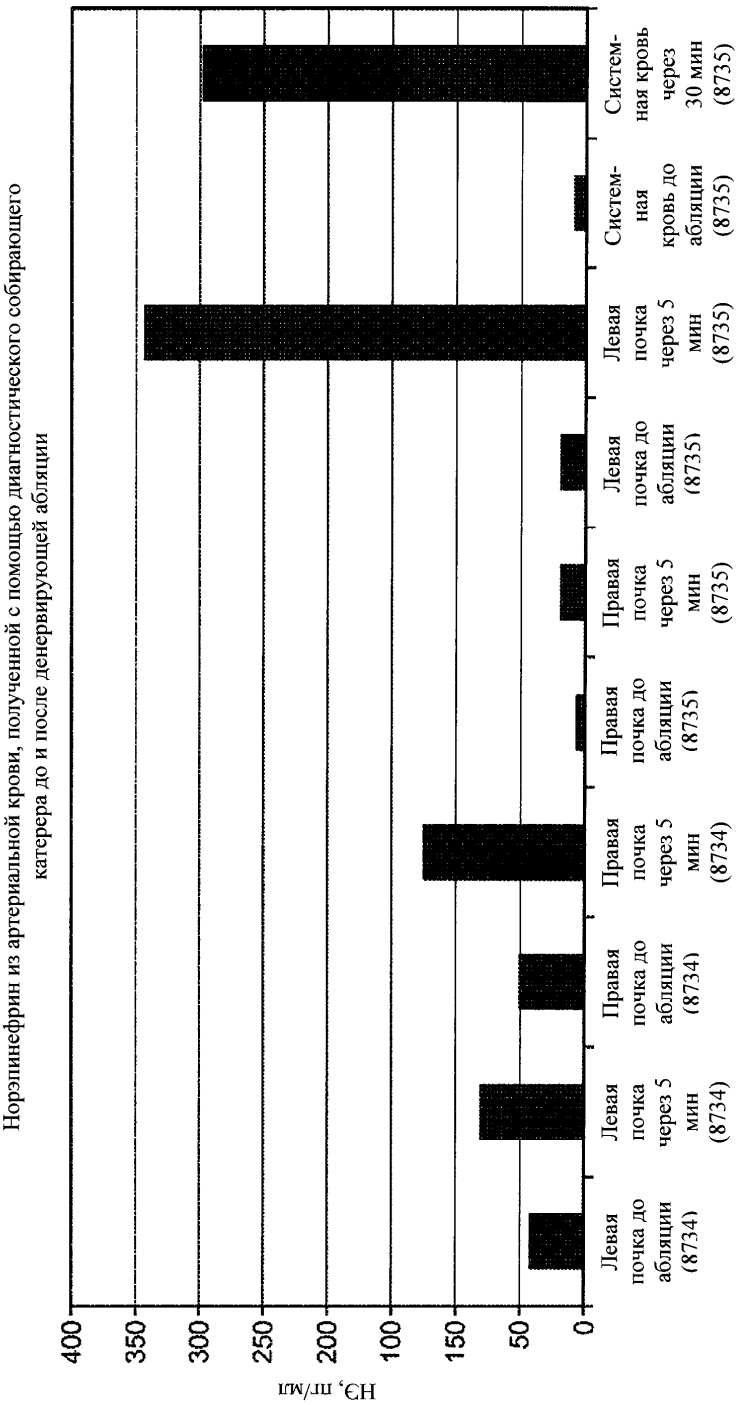
Фиг. 67



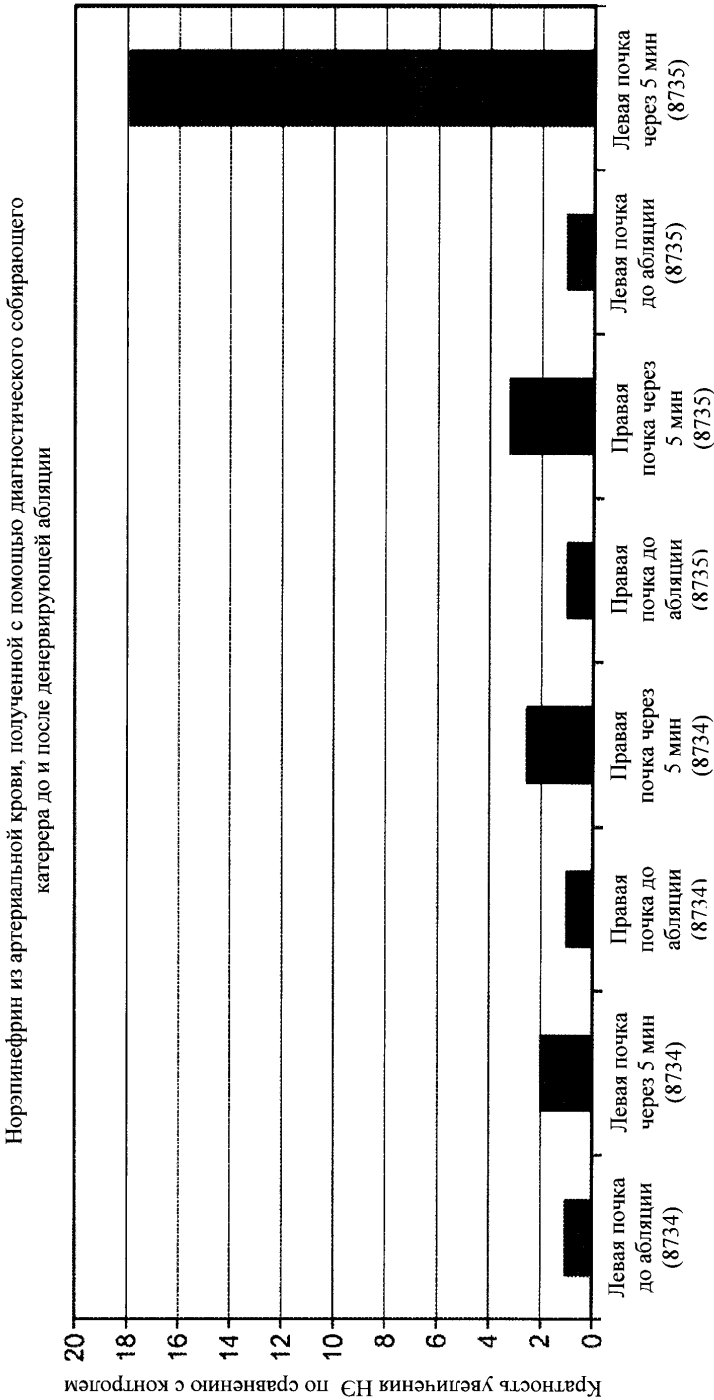
Фиг. 68

47/61

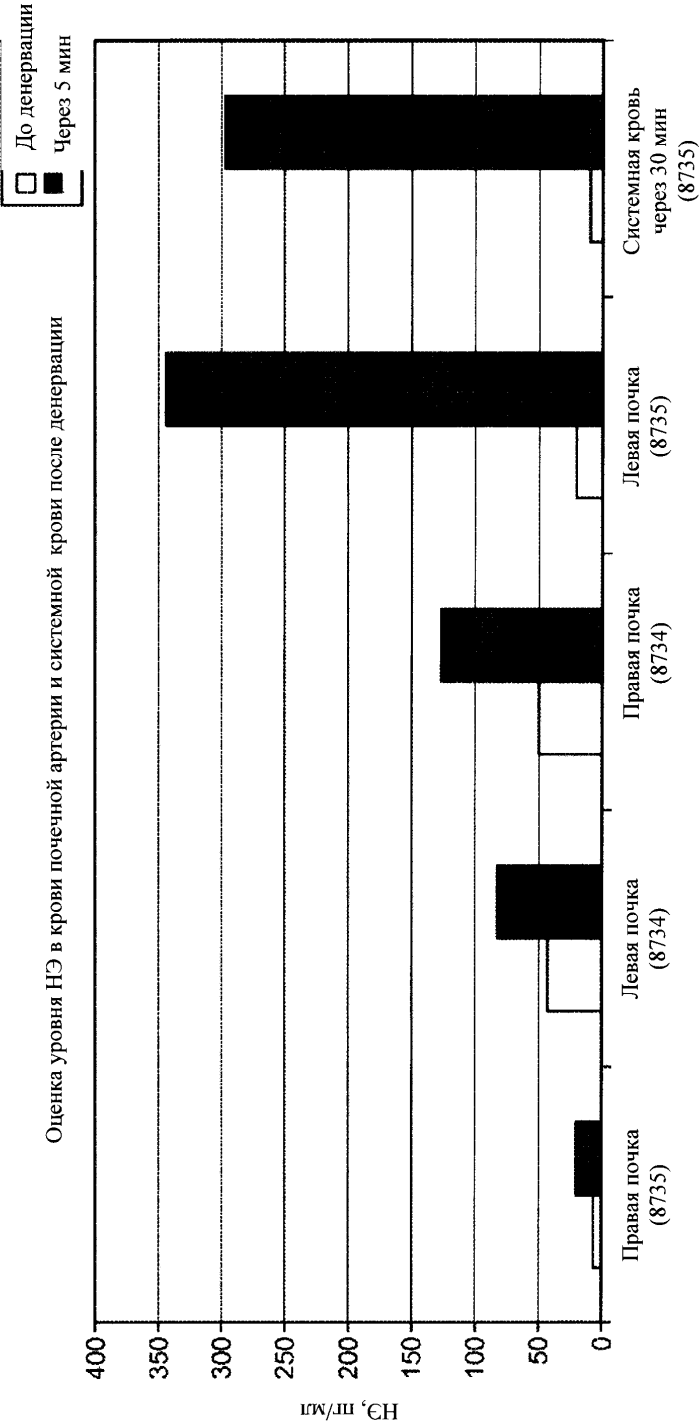




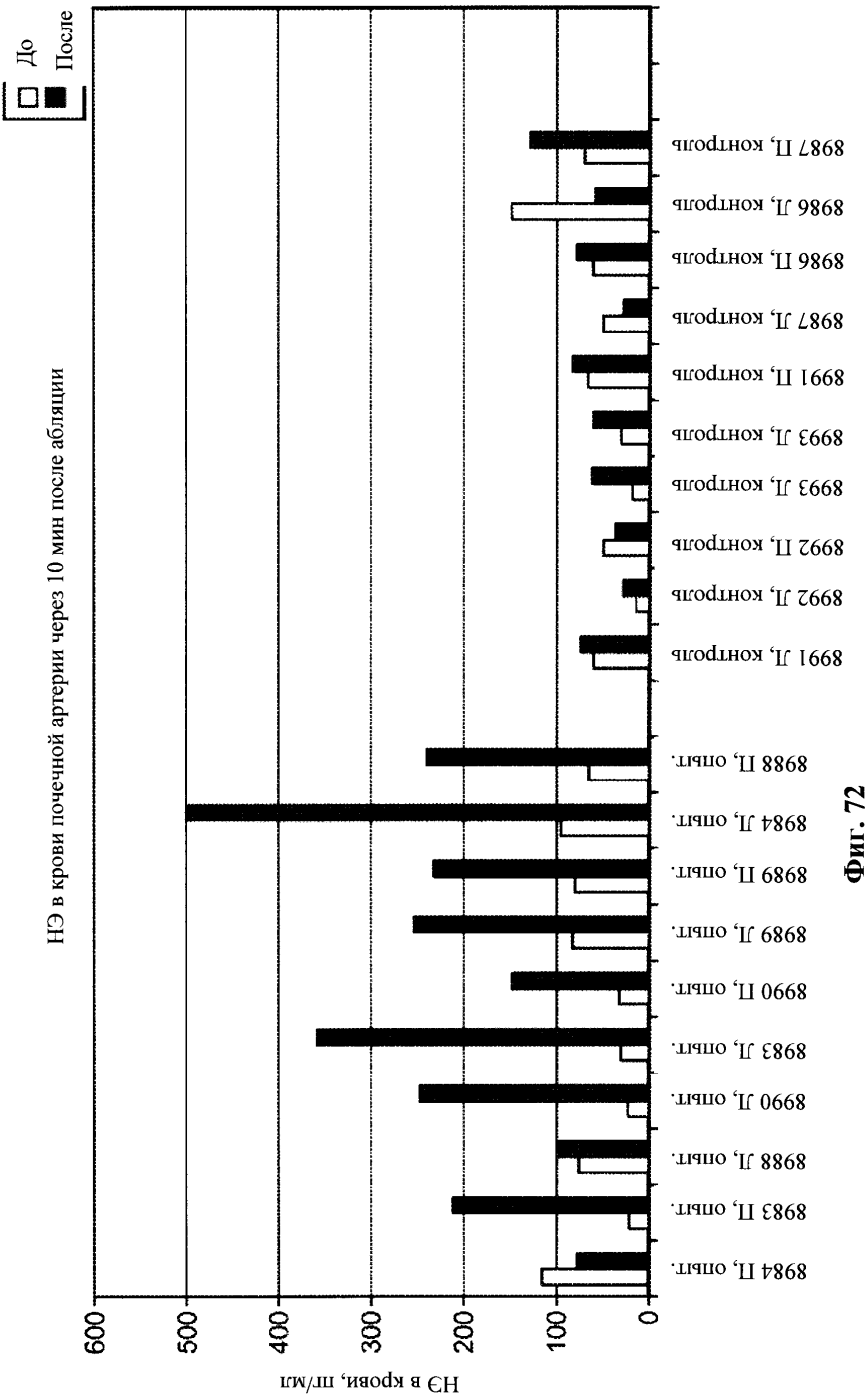
Фиг. 70А

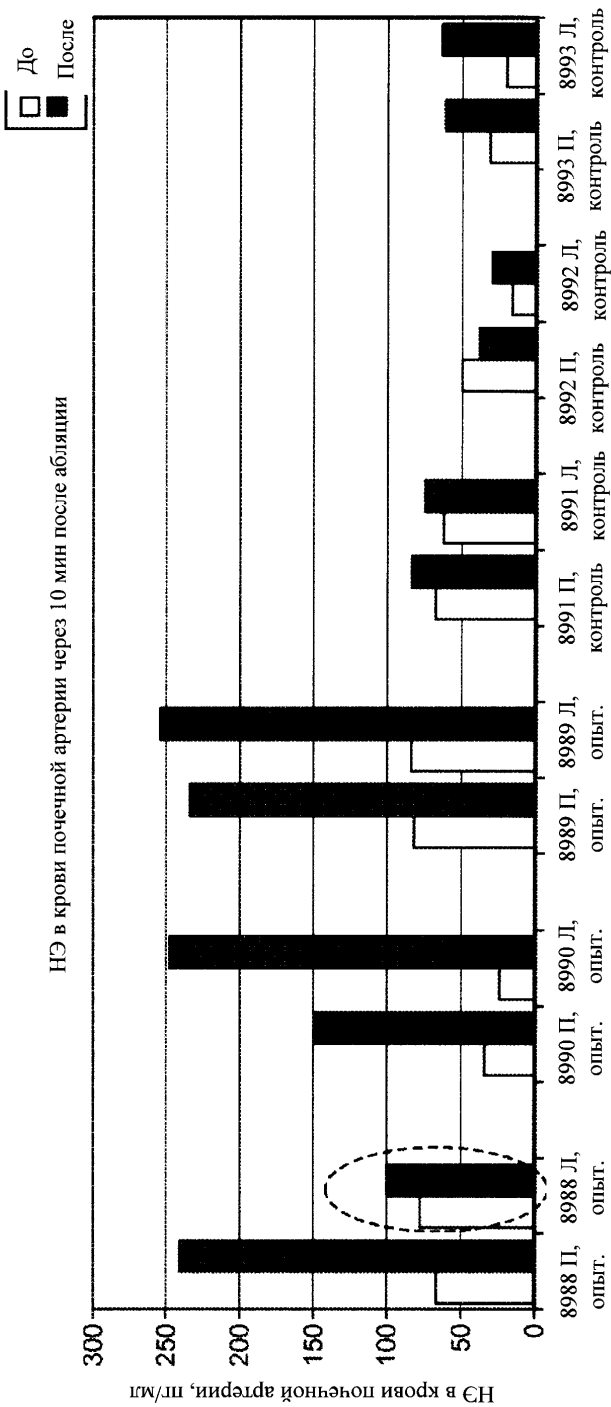


Фиг. 70В

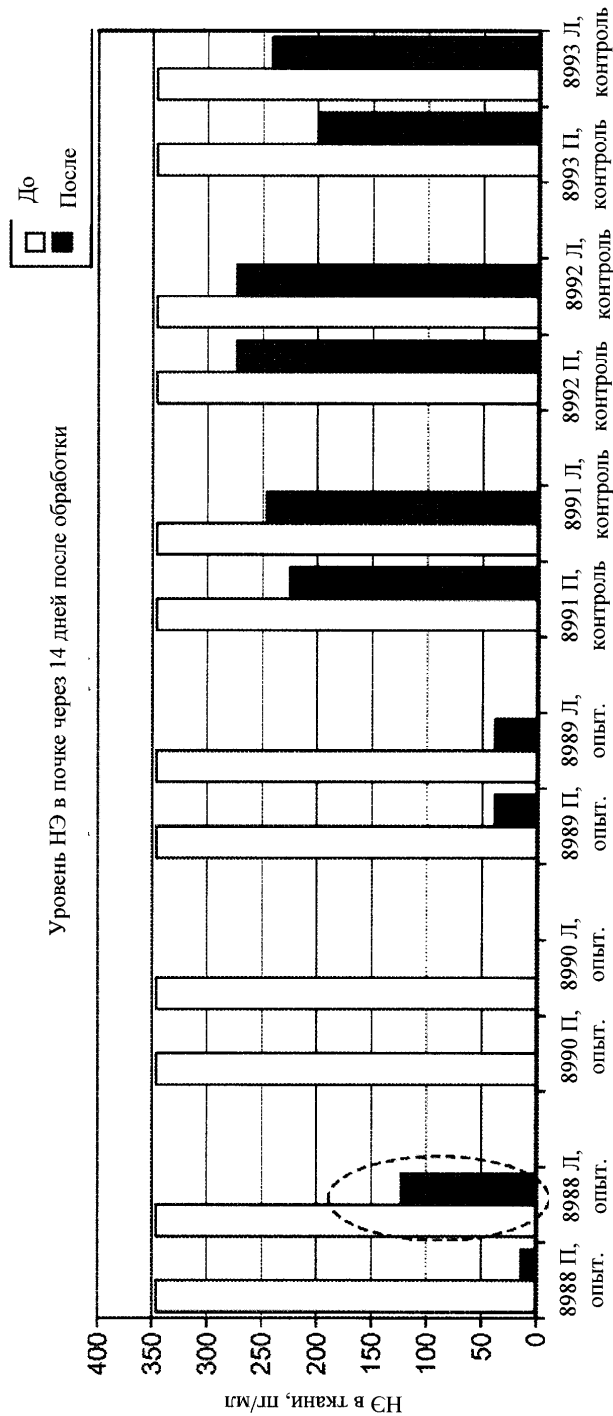


Фиг. 71



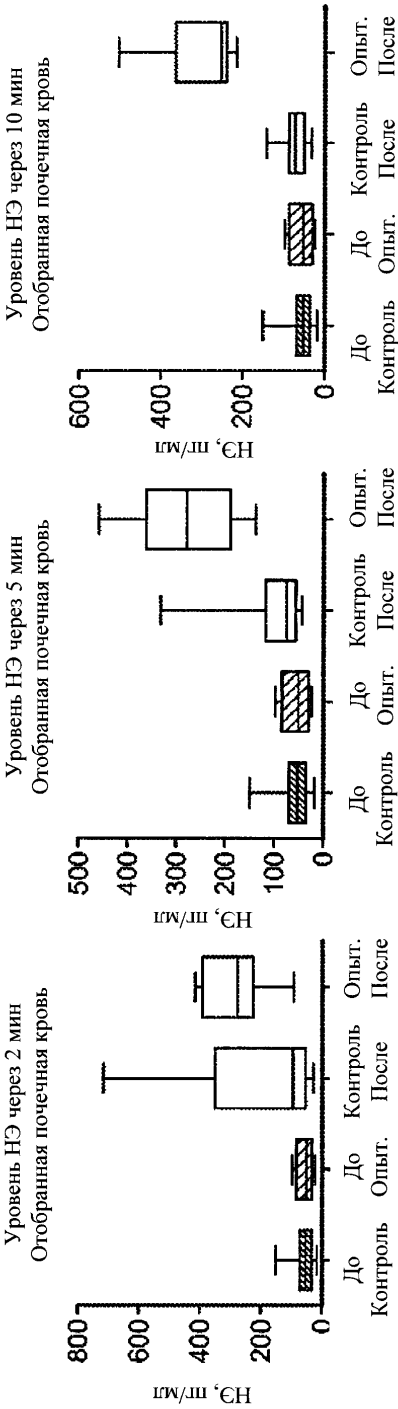


Фиг. 73А

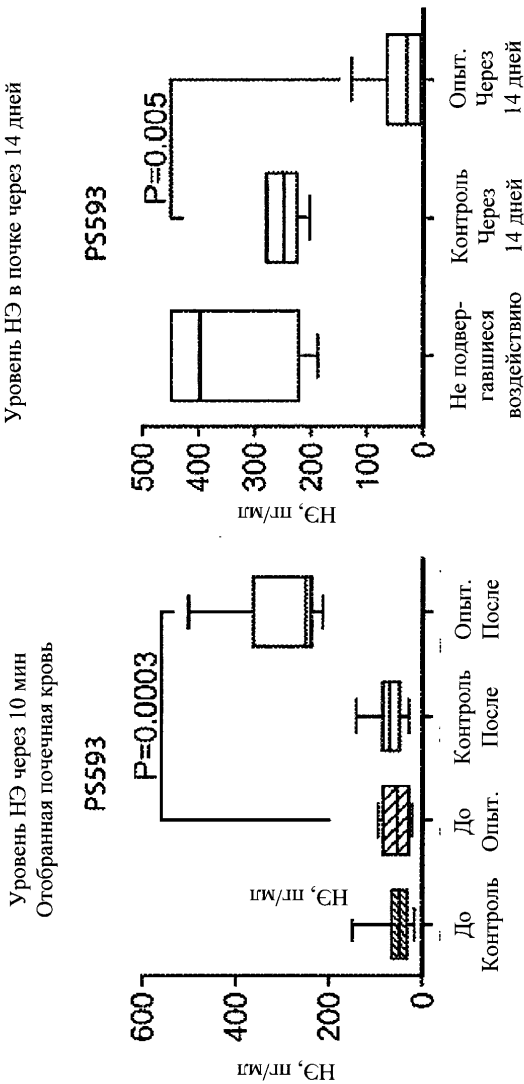


Фиг. 73В

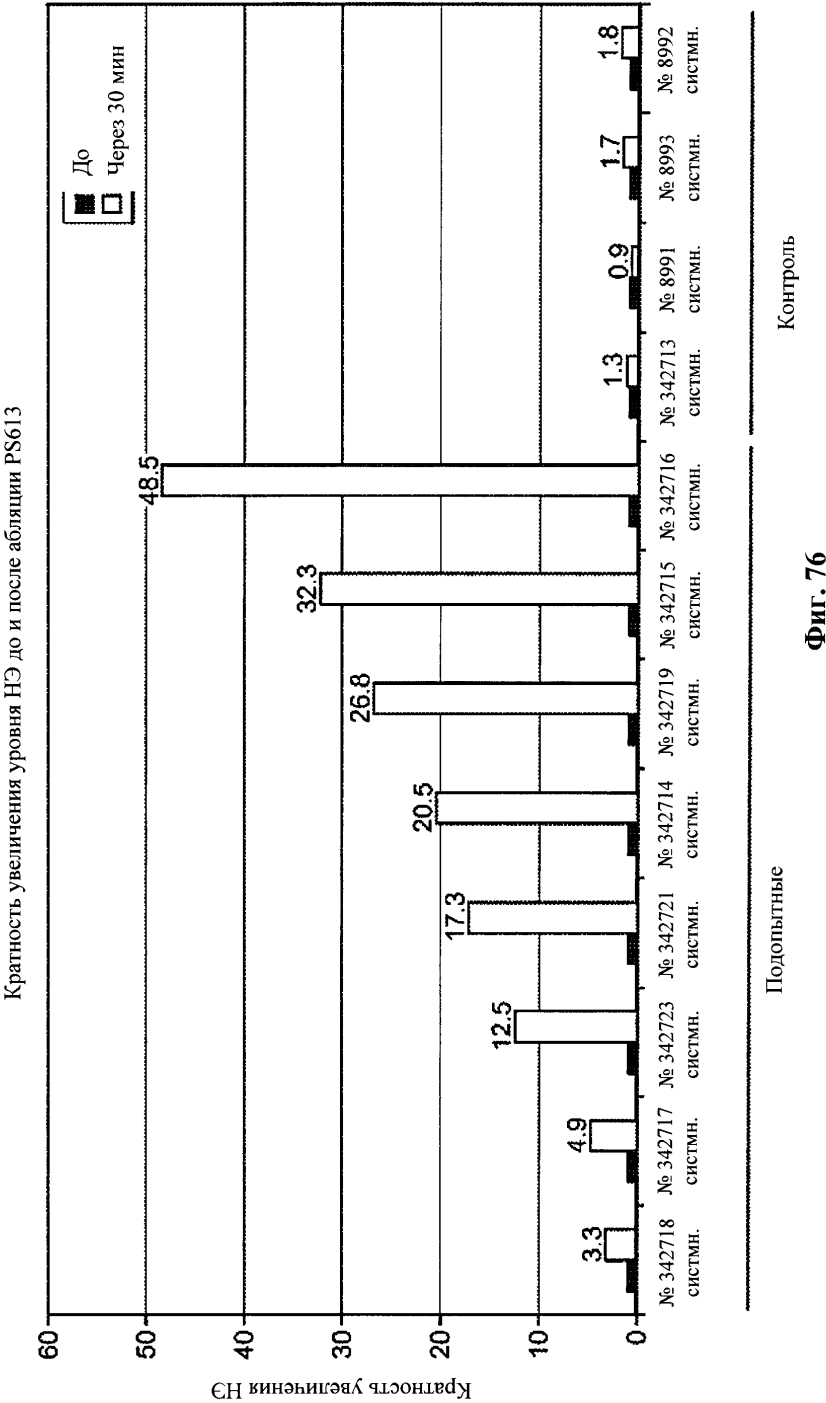
54/61



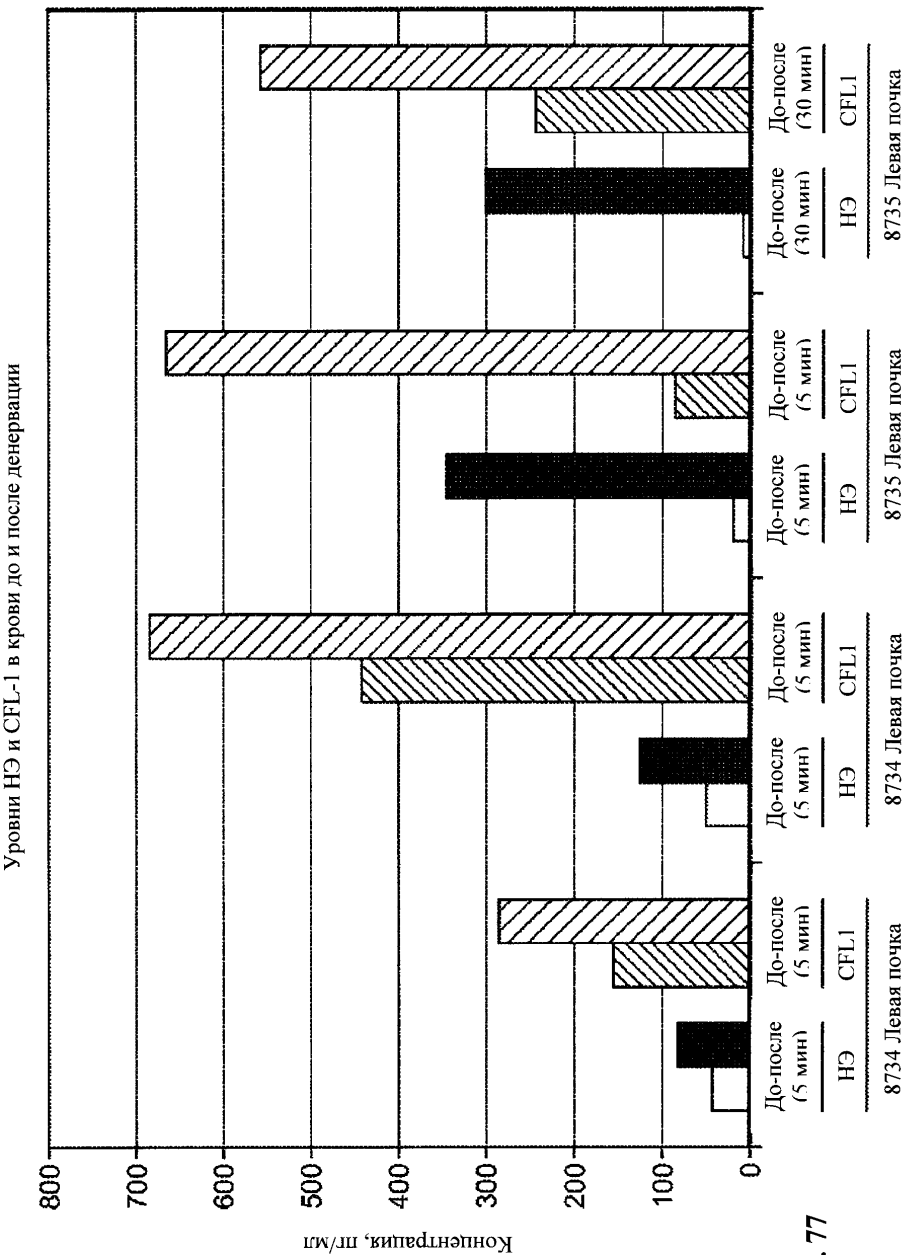
Фиг. 74



Фиг. 75

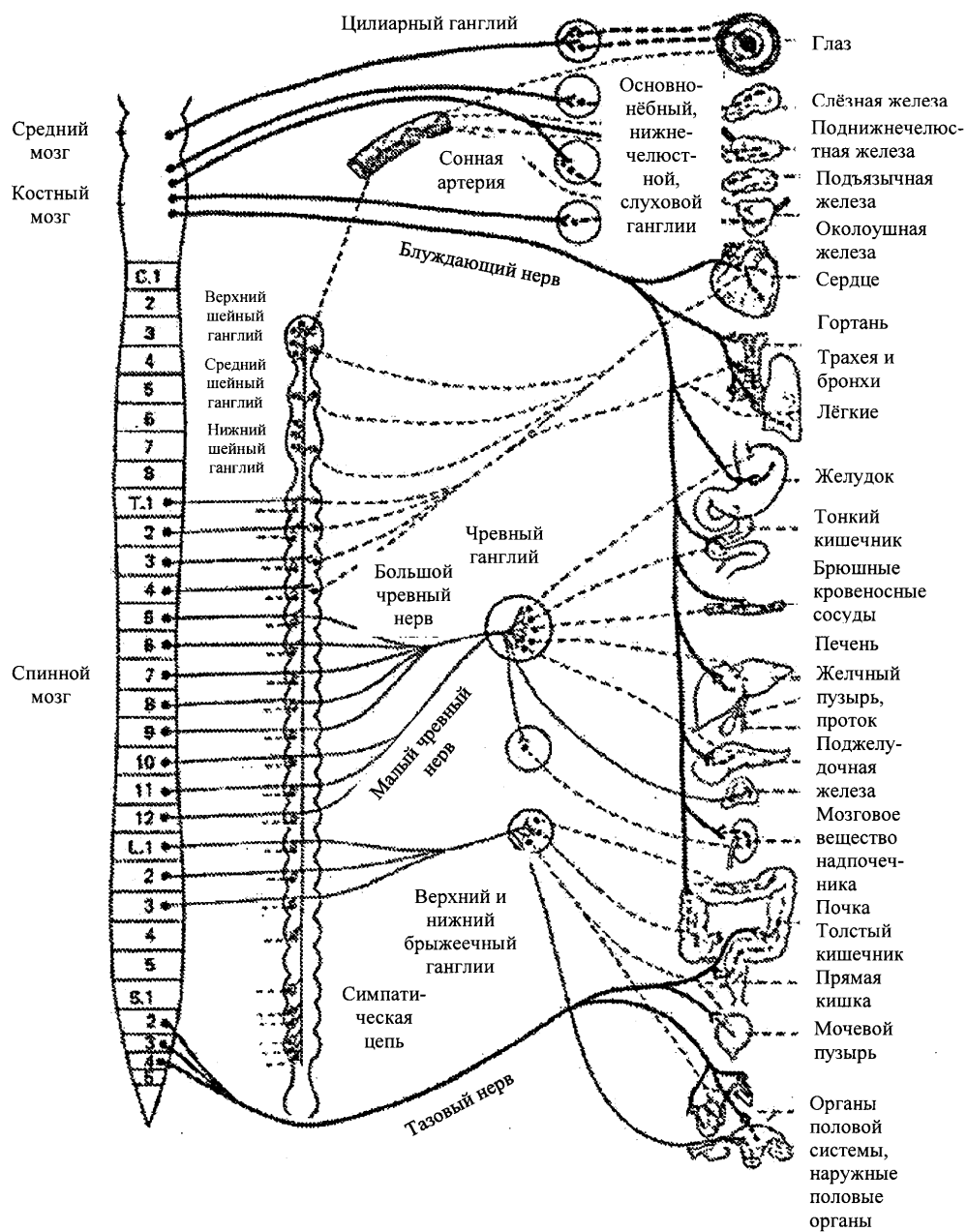


57/61



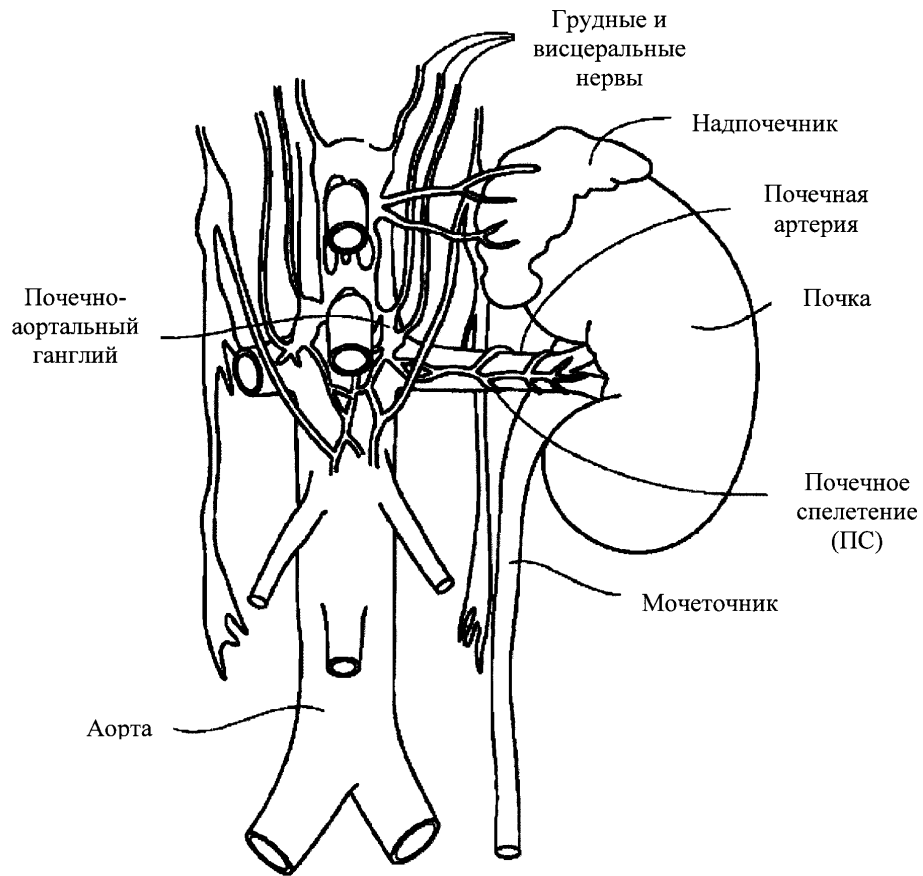
Фиг. 77

58/61



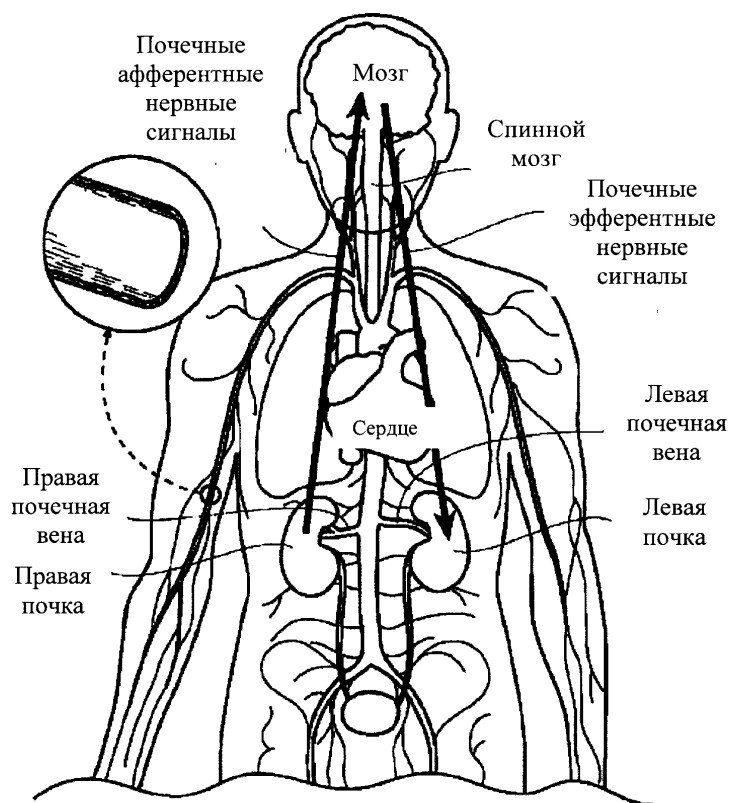
Фиг. 78

59/61

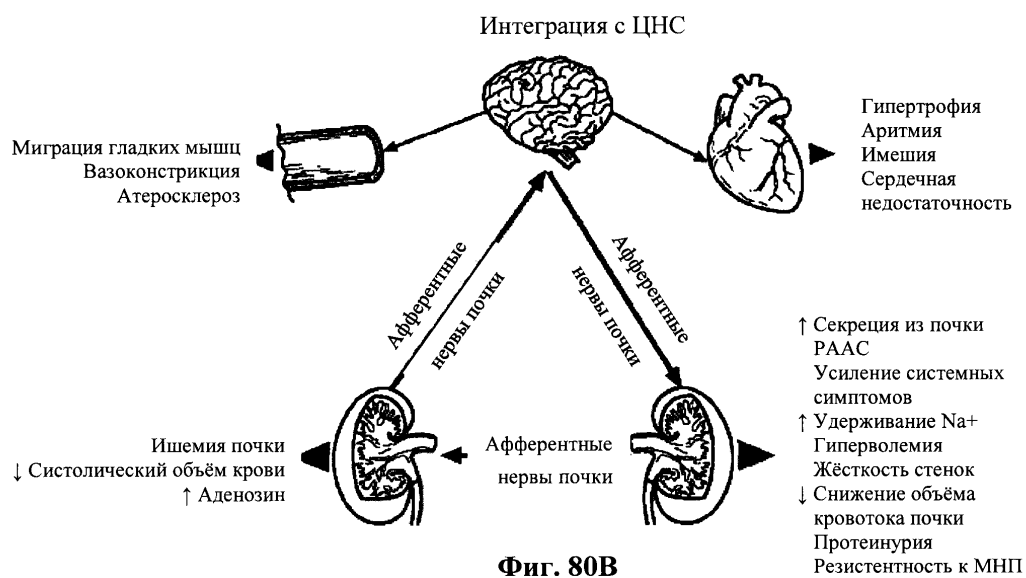


Фиг. 79

60/61



Фиг. 80А



Фиг. 80В

61/61

