



Снижение риска тромбоза и рестеноза при использовании стентов с электретьным отрицательно заряженным покрытием

Фишман М.¹ • Княжанская М.² • Немец А.³ • Цун А.¹

Актуальность. Эндоваскулярная имплантация вызывает механические повреждения стенок сосудов, их воспаление и последующее тромбирование участка со стентом, а также разрастание эндотелия и развитие рестеноза. Повреждение интимы меняет потенциал поврежденного участка с отрицательного на положительный. **Цель** – продемонстрировать эффективность создания корректирующего отрицательного заряда на поверхности стента при его эндоваскулярной имплантации для снижения возможности тромбоза и рестеноза сосудов. **Методом** конечных элементов моделировали распределение электростатических потенциалов внутри здорового и частично поврежденного сосуда, а также сосуда, внутри которого установлен стент с электретьным отрицательно заряженным покрытием. Испытание опытных и серийных стентов на животных проводилось путем установки стентов в шейные

артерии свиней с последующим – через 21 сутки – гистологическим анализом мест расположения стентов. Выявляли патологические изменения и оценивали реакции сосудистой стенки после эндоваскулярной имплантации стента в сонной артерии (формирование сгустка и реакция эндотелия). **Результаты.** Электретьное отрицательно заряженное покрытие стента создает корректирующее электростатическое поле для предотвращения образования тромбов и реакции интимы сосудов и последующего рестеноза. Применение стента с электретьным отрицательно заряженным покрытием позволяет существенно снизить вероятность появления положительного потенциала внутри поврежденного кровеносного сосуда и тем самым уменьшить риск развития тромбоза и рестеноза сосудов. При установке животным стентов с электретьным отрицательно заряженным покрытием пролиферация эндотелиальных

клеток неоинтимы стенки сосуда была слабо выраженной по сравнению с таковой после применения эталонных образцов без покрытия, тромбирования сосуда не наблюдалось. В случае использования эталонных непокрытых стентов наблюдалось сильное уменьшение просвета артерии вследствие пролиферации эндотелиальных клеток неоинтимы стенки сосуда, а также полное тромбирование сосуда. **Заключение.** Разработанная технология позволяет улучшить метод стентирования, уменьшить риск развития рестеноза и тромбоза после внутрисосудистых вмешательств по поводу стеноза артерии.

Ключевые слова: эндоваскулярная имплантация, тромбоз сосудов, рестеноз сосудов, стент, электреть, коррекция

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-234-241

Одной из наиболее действенных операций по преодолению плохой проходимости кровеносных сосудов, обусловленной сужением свободного просвета, считается ангиопластика. Метод заключается в имплантации стента (сетчатая трубообразная металлическая расширяющаяся конструкция) путем баллонирования в проблемное место кровеносного сосуда для расширения его просвета и увеличения пропускной способности.

В определенном проценте случаев установка стента вызывает механические повреждения стенок сосудов, их воспаление. Это приводит к тромбированию участка со стентом (тромбоз). Вследствие индуцированной введением стента

гиперпролиферативной реакции и миграции гладкомышечных клеток происходит развитие рестеноза внутри стента.

Для подавления процессов тромбообразования и разрастания неоинтимы применяют стенты с различными покрытиями, включающими лекарственные препараты. Постепенно они растворяются в крови и препятствуют процессам тромбообразования или интенсивного разрастания неоинтимы. Учитывая малый объем таких покрытий, они уменьшают опасность тромбоза и рестеноза в течение лишь короткого периода времени после операции. Именно поэтому использование стентов с любыми покрытиями дополняют обязательным приемом лекарственных



препаратов внутрь (препарат ацетилсалициловой кислоты в сочетании с блокатором P2Y₁₂-рецепторов). При установке стентов без покрытий применение двойной антитромбоцитарной терапии – обязательное мероприятие, обеспечивающее успех процедуры. На практике такая тактика значительно снизила количество тромбозов, но увеличила частоту кровотечений.

Как показали исследования, одной из основных причин образования тромбов и ускорения роста гладкомышечных клеток выступает изменение электростатического потенциала поверхности интимы [1, 2]. Поверхность здоровой интимы сосудов имеет отрицательный заряд и, следовательно, отрицательный потенциал. Клетки крови также имеют отрицательный потенциал. Это необходимое условие стабильности ее агрегатного состояния, беспрепятственного протекания крови по кровеносному сосуду. Любое повреждение стенки сосуда приводит к изменению заряда поврежденного места с отрицательного на положительный, что способствует агрегации отрицательно заряженных тромбоцитов на поврежденном участке и образованию тромба. Появление локального положительного заряда вызывает чрезмерный рост и миграцию гладкомышечных клеток, вследствие чего развивается рестеноз внутри стента.

Исходя из общих физических соображений, с помощью дополнительных отрицательных электростатических полей могут быть созданы условия для коррекции электростатической обстановки в поврежденном сосуде. В литературе широко описаны положительные последствия применения

корректирующих электростатических полей [3–15]. В частности установлено: электростатическое поле отрицательных зарядов оказывает сильное благоприятное влияние на восстановительные процессы в живых организмах.

Существует большой класс материалов, которые могут накапливать и долгое время удерживать электрические заряды – так называемые электреты [14, 15]. Они представляют собой диэлектрики, на поверхности или в объеме которых в течение длительного времени находятся некомпенсированные электрические заряды, создающие постоянное электростатическое поле. При вживлении стента это поле снижает вероятность развития рестеноза. При нанесении на поверхность стента отрицательно заряженных электретных пленок можно существенно снизить вероятность образования тромбов в стентированных участках сосуда. Поскольку тромбоциты имеют отрицательный заряд, они будут отталкиваться от поверхности стента силами кулоновского взаимодействия, что затруднит их проникновение и накопление в узких приконтактных участках, а также в местах контакта, соединения и пересечения элементов стента (рис. 1). Таким образом, отрицательный поверхностный заряд генерирует электростатическое поле, экранирующее зоны, которые провоцируют тромбообразование.

Этот принцип был использован при разработке стента с покрытием, находящимся в электретном состоянии и несущим в себе отрицательный поверхностный электрический заряд (разработчик – Центр медицинских технологий

Фишман Михаил – MD, генеральный директор¹
✉ 7875109, Ашкелон, ул. Аноар Аовед, 9/34, Израиль.

Тел.: 076 547 84 94.
E-mail: isragardens@gmail.com

Княжанская Марина – PhD, доцент, департамент разработки программного обеспечения²

Немец Анатолий – MD, заведующий отделом тромбоза и гемостаза, отделение гематологии³

Цун Александр – PhD, заведующий отделом исследований и разработок¹

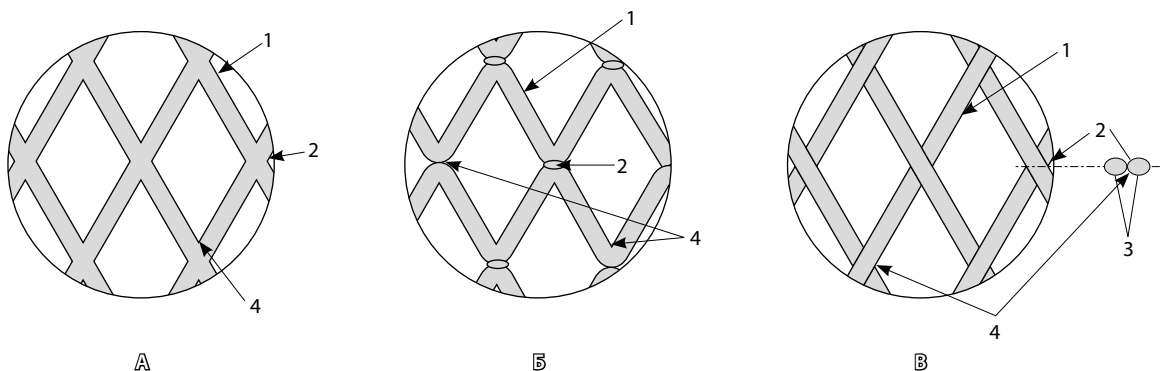


Рис. 1. Примеры сетчатой структуры стента: **А** – стент вырезан лазером из трубчатой заготовки, **Б** – выполнен из волнообразных проволочных элементов с соединением элементов структуры точечной сваркой, **В** – изготовлен из переплетенных проволочных нитей. Стрелками показаны примеры образования узких областей в местах пересечения или соединения проволочных элементов стентов. В этих областях за счет образования застойных зон и капиллярного эффекта могут скапливаться и склеиваться частицы крови, провоцируя образование тромбов (1 – проволочный элемент структуры, 2 – узел соединения элементов структуры, 3 – поперечное сечение узла пересечения элементов структуры, 4 – место повышенной опасности образования тромба)

¹Центр медицинских технологий Stental-Hipokrat; 7875109, Ашкелон, ул. Аноар Аовед, 9/34, Израиль

²Инженерный колледж им. Сами Шамуна; 77245, Ашдод, ул. Жаботинский, 84, Израиль

³Медицинский университетский центр Барзилай; 7830604, Ашкелон, ул. Гистадрут, 2, Израиль

Рис. 2. Результаты погружения пластинок без покрытия (слева) и с электретным зарядным покрытием (справа) в свежевзятую венозную кровь



Stental-Nipokrat, Израиль). Покрытие с электретными свойствами с отрицательным поверхностным зарядом выполнено из пятиоксида тантала (Ta_2O_5) путем вакуумно-плазменного напыления. Высший окисел пентавалентного тантала является диэлектриком, имеет высокие механические свойства, химически инертен, нетоксичен и биосовместим с живыми тканями, может воспринимать электретное состояние. Покрытие имеет высокую адгезию (сцепление) с поверхностью стента вследствие высокой степени очистки поверхности, нанесения в условиях вакуума, а также высокой энергии ионов и молекул оксида тантала при их осаждении на поверхности стента благодаря большой скорости подлета к ней. Заряд электретной пленки сохраняется в течение необходимого периода, при этом время действия электрического заряда может быть достаточно длительным (до нескольких лет), что определяется параметрами технологического процесса. Полученные экспериментально зависимости свидетельствуют: при нахождении на воздухе спад потенциала электрического поля за 100 суток составляет менее 10%, а при нахождении в физиологическом растворе – 50% [16]. При дальнейшей выдержке спад потенциала существенно замедляется. Покрытие обладает рентгеноконтрастностью и позволяет обойтись без специальных рентгеноконтрастных элементов, что упрощает технологию

изготовления стента и экономит дорогостоящие материалы (например, золото).

Как мы полагаем, электрическое поле покрытия стента накладывается на измененное поле поврежденного сосуда и снижает электрический потенциал в проблемном участке. Это способствует предотвращению агрегации тромбоцитов и тромбообразования. Снижение действующего потенциала на поверхности интимы в поврежденных местах сосуда приводит к уменьшению скорости роста и миграции гладкомышечных клеток. При восстановлении отрицательного потенциала, соответствующего здоровой поверхности сосуда, уменьшается рестеноз внутри стента.

Эффективность наличия корректирующего электростатического поля показана на следующем опыте. На поверхности пластинок из нержавеющей стали 303 (длина 50 мм, ширина 3 мм, толщина 0,15 мм) создали покрытие из Ta_2O_5 в электретном состоянии. Покрытие наносилось по вакуумно-плазменной технологии. Толщина покрытия – примерно 1 мкм. Измерить заряд методом вибрирующего электрода было затруднительно из-за малых размеров пластинок. Заряд в электретном покрытии оценивался по принципу электрометра: по величине отклонения в электростатическом поле подвешенного образца относительно равновесного положения. Отрицательный поверхностный заряд в электретном покрытии пластинок составлял примерно 3×10^{-7} Кл/м². Пластинку с электретным зарядным покрытием и пластинку без покрытия погружали в свежевзятую венозную кровь. На пластинке без покрытия образовывался тромб толщиной 1,5–2 мм, тогда как поверхность пластинок с электретным зарядным покрытием оставалась чистой (рис. 2).

При создании отрицательного заряда на поверхности элементов стента образующееся электростатическое поле имеет экранирующий эффект именно в узких местах соединения или пересечения элементов. Оно оказывает отталкивающее действие на отрицательно заряженные частицы крови и не дает им скапливаться и агрегироваться, за счет чего снижается опасность тромбообразования на проблемных участках.

Для подтверждения факта, что определяющим в описанных опытах является наличие отрицательного заряда поверхности, пластинку с электретным зарядным покрытием отожгли при температуре 350 °С. Это вызвало полную релаксацию поверхностного заряда и отсутствие заряда на пластинке с покрытием. Тромбы образовались на обеих пластинках, но на пластинке



без покрытия его толщина составила 1,5–2 мм, а на пластинке с покрытием без электрического заряда – 0,3–0,5 мм.

При организации корректирующего электростатического поля в поврежденном сосуде большое значение имеет оценка величины заряда, образующегося в поверхностных слоях интимы, а также определение нужной величины заряда электростатического покрытия стента. Для ответа на последний вопрос смоделировали электростатические поля, действующие в поврежденном сосуде при установке стента с заряженным покрытием и без такового. Исходной информацией для этого исследования был измеренный электрический потенциал стенок кровеносных сосудов [17, 18]*. Согласно данным литературы, значения электрического потенциала стенок кровеносных сосудов находятся в пределах от -50 до -400 мВ. Наиболее часто указывается диапазон от -80 до -200 мВ. Моделирование электростатического поля внутри сосуда проводилось методом конечных элементов с использованием программы Comsol [19, 20]. Исследованы модели сосудов с повреждениями интимы, занимающими 25–87% от окружности поперечного сечения сосуда. Из соображений симметричности абсолютные величины зарядов на поврежденных и неповрежденных участках принимались равными, а знак заряда устанавливали следующим образом: отрицательный – на здоровой области, положительный – на поврежденной.

На рис. 3 представлена картина электростатических полей в сосуде с малыми и значительными повреждениями, а также результирующие поля при создании на поверхности стента заряда необходимой величины для получения результирующего отрицательного потенциала в месте установки стента. Исследование показало, что потенциалы на стенках кровеносных сосудов порядка 100–200 мВ создаются электрическими зарядами примерно 10^{-8} К/м², а корректирующий заряд на стенте должен быть в диапазоне от 2×10^{-8} до 3×10^{-8} К/м². Создание корректирующего электростатического поля отрицательного поверхностного заряда стента позволяет полностью блокировать появление положительных значений потенциала внутри сосуда. Это обеспечивает создание условий, препятствующих агрегации тромбоцитов и образованию тромба.

Повреждение интимы моделировалось на поперечном сечении сосуда участком периметра внутренней поверхности, на котором существует положительный электрический заряд с поверхностной плотностью порядка 1×10^{-8} К/м².

Соответственно, на здоровой неповрежденной поверхности интимы устанавливался отрицательный электрический заряд с поверхностной плотностью порядка -1×10^{-8} К/м². Из приведенных данных видно, что при небольших повреждениях интимы, захватывающих примерно 25% периметра внутренней полости сосуда, наблюдается небольшой объем внутри полости сосуда, где присутствует положительный электрический потенциал в районе повреждения (красная область на рис. 3 А). Присутствие непокрытого стента не меняет конфигурацию электростатического поля. Создание электрического отрицательного заряда на поверхности стента вызывает появление корректирующего электростатического поля, и во всех точках внутреннего объема сосуда сохраняется отрицательный потенциал, препятствующий агрегации отрицательно заряженных частиц крови (на рис. 3 Б отрицательный потенциал внутри полости сосуда менее -0,1 В соответствует синему цвету, окрашивающему всю область внутри сосуда).

При значительных повреждениях интимы, захватывающих примерно 87% периметра внутренней полости сосуда, положительный электрический потенциал наблюдается во всем объеме внутри полости сосуда (красная область распространяется на все поперечное сечение на рис. 3 В). И в этом случае создание отрицательного электрического заряда на поверхности стента вызывает появление корректирующего электростатического поля, позволяющего сохранить отрицательный потенциал во всех точках внутреннего объема сосуда (рис. 3 Г).

Для проведения натуральных исследований на животных (в качестве подопытных животных были использованы свиньи) взяты стандартные непокрытые стенты Bard Chromaxx Balloon Expandable Peripheral Stent 6×37. Часть стентов были использованы для нанесения электростатических покрытий с заданным зарядом, а часть – как образцы сравнения (эталонные образцы). Для нанесения покрытий стенты снимались с катетеров. После промывки и подготовки поверхности на них наносилось электростатическое покрытие из Ta₂O₅ по ионно-вакуумной технологии. Покрытые стенты устанавливались и закреплялись на стандартных катетерах, после чего полученные устройства со стентами подвергались газовой стерилизации и герметичной стерильной упаковке. Заряд стентов, оценивавшийся методом электрометра, составлял от -2×10^{-8} до -4×10^{-8} К/м².

Установка эталонных (непокрытых) и опытных (с электростатическим покрытием)

* См. также: Биоэлектрические потенциалы. Академик: Медицинская энциклопедия. http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/4694/ Lackie JM, editor. The Dictionary of cell & molecular biology. Academic press, Elsevier; 2007. p. 363.

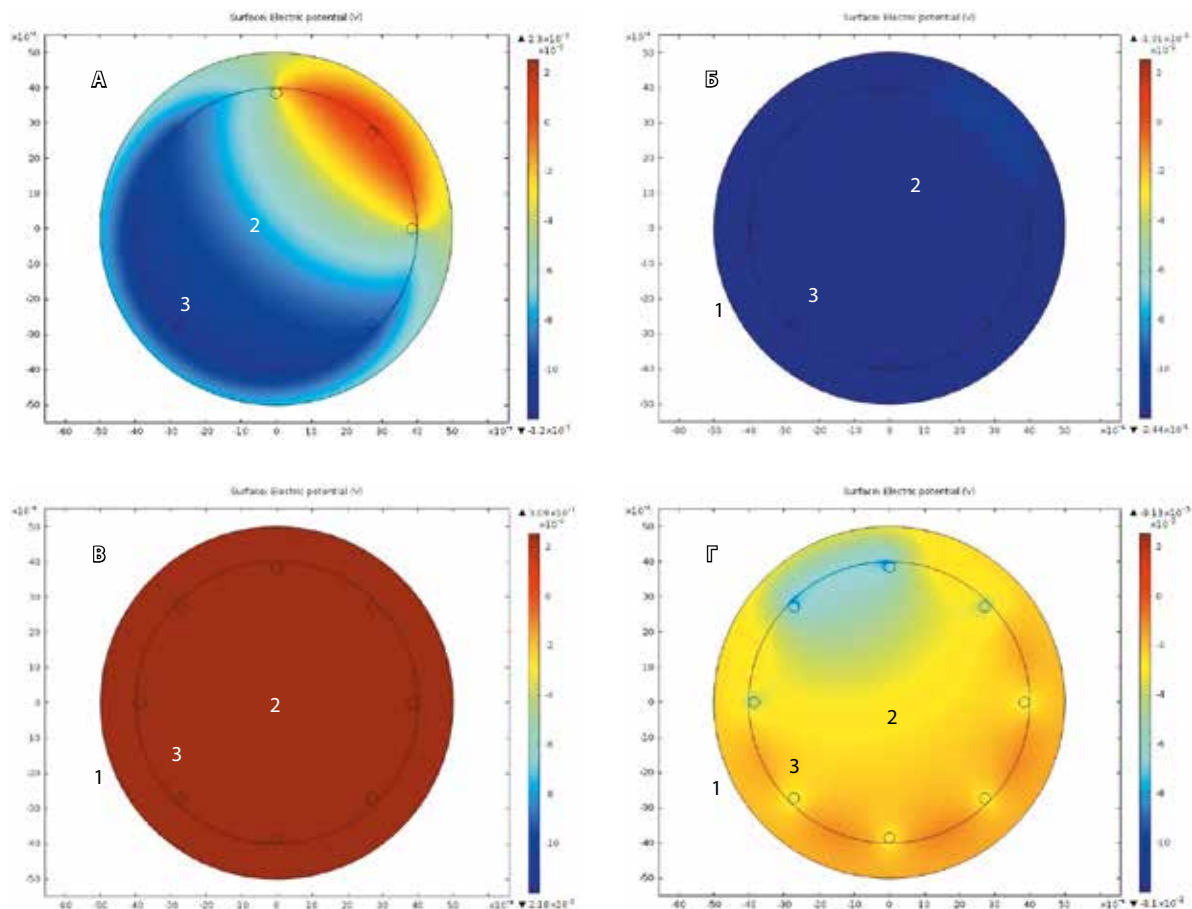


Рис. 3. Электростатические поля внутри кровеносного сосуда при небольшом (25% – А, В) и значительном (87% – В, Г) повреждении интимы при установке простого непокрытого стента (А, В) и стента с электретьным покрытием, несущим отрицательный заряд (В, Г). Сосуды имеют толщину стенки 1 мм (1), радиус внутренней полости 4 мм (2), центр системы координат совмещен с центром сосуда, единица размерности координатных осей – 10^{-4} м. Стент обозначен цифрой 3 (кружочки на внутренней поверхности стенки сосуда). Справа показана цветовая шкала значений электрического потенциала

стендов в шейные артерии свиней, содержание прооперированных свиней по стандартным правилам и последующее гистологическое исследование областей вокруг установленных стентов проводилось в медицинском центре ФАРМАСИТ, имеющем международную лицензию на проведение экспертизы эффективности медицинских технологий по международным стандартам. В данном исследовании оценивался эндovasкулярный ответ на установку стента в шейные артерии свиней. Выявляли патологические изменения и оценивали реакции сосудистой стенки после эндovasкулярной имплантации стента в сонной артерии (формирование сгустка и реакция неоинтимы).

Имплантация стента была выполнена с левого подхода бедренной артерии. Стенты были

установлены на баллонном катетере и сжаты вокруг расширяемого баллона. Стенты, установленные на баллонный катетер, подводились к левой и правой сонной артерии у анестезированных свиней под наркозом. Имплантацию стента проводили инфляцией баллона, при этом диаметр стента превышал внутренний диаметр сосуда, тем самым обеспечивалась стабильная фиксация к стенке сосуда. Установка стента была подтверждена данными рентгенологического исследования. После вмешательства свиньям давался восстановительный отдых. В целях обеспечения чистоты опыта медикаментозная поддержка не проводилась.

Через три недели после операции сонные артерии со стентами были извлечены и сфотографированы, затем фиксированы в 4% растворе

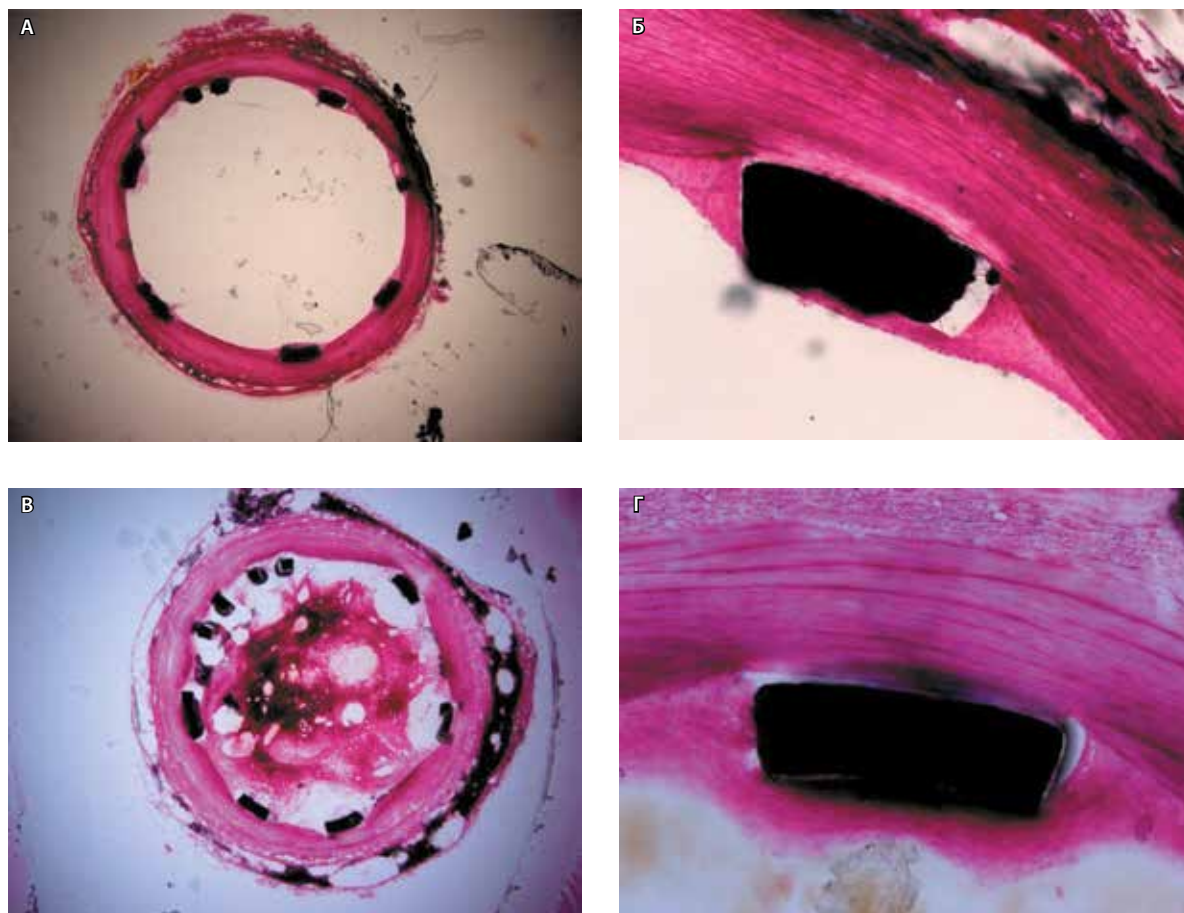


Рис. 4. Сечения левой и правой сонных артерий свиней (животные 0077 и 0078) на 21-й день после имплантации стента с электретьным покрытием, несущим отрицательный заряд (**А, Б**), и простого непокрытого стента (**В, Г**): **А** – правая сонная артерия, отклонения отсутствуют, сосуд чистый ($\times 1,25$); **Б** – правая сонная артерия, небольшое увеличение неоинтимы (по меньшей мере 0,04 мм, то есть скорость роста интимы менее 2 мкм в день) вокруг металлического устройства ($\times 10$); **В** – левая сонная артерия, большой тромб во весь просвет сонной артерии ($\times 1,25$); **Г** – левая сонная артерия, существенное увеличение неоинтимы (более 0,12 мм, то есть скорость роста интимы более 6 микрон в день) вокруг металлического устройства ($\times 10$)

формалина для дальнейшего гистологического исследования. В сечении левой сонной артерии, в которую устанавливали эталонный (непокрытый) внутрисосудистый стент, отмечено сильное уменьшение просвета артерии (50–60%) за счет гиперпролиферативной реакции и миграции гладкомышечных клеток. Кроме того, наблюдался тромб с образованием фиброзных слоев и кальцификацией коллагена, определялись отдельные признаки rekanализации тромбированной стенки. В сечении правой сонной артерии, в которую устанавливали опытный (с электретьным покрытием) эндоваскулярный стент, стенки артерии хорошо сохранились. Выявлено небольшое мягкое увеличение неоинтимы внутри стента. Образования тромба не наблюдалось (рис. 4). Результаты испытаний на

животных отрицательно заряженного сосудисто-го стента в сравнении со стандартным непокрытым стентом и анализ состояния кровеносных сосудов через 21 день после имплантации стента позволили установить, что отрицательное электрическое поле оказывает благоприятное влияние как на предотвращение тромбоза (рис. 4 А, В), так и на замедление рестеноза (рис. 4 Б, Г), втрое снижая его скорость. Дополнительное гистологическое исследование сечений артерий, удаленных от концов стента на расстоянии 5 мм (проксимальное сечение) и 12 мм (дистальное сечение), дало аналогичные результаты.

В заключение отметим: наши опыты на животных и моделирование методом конечных элементов показали, что новая технология покрытия стентов электретьтом с отрицательным

Благодарность

Авторы выражают огромную признательность доктору Льву Ашерову из Медицинского центра Парквью, Пуэбл, Колорадо, США (Lev Asherov, MD, Department of Medicine, Parkview Medical Center, Pueblo, Colorado, USA) за внимание к работе и ценные советы, полученные при обсуждении планирования работы и ее результатов.



Финансирование

Настоящее исследование выполнено в медицинском центре Stental-Hipokrat (Израиль) за счет собственных средств центра.

зарядом позволяет нормализовать локальные нарушения электрического потенциала сосудистой стенки и тем самым существенно снизить риск развития тромбоза и рестеноза. В этой связи применение данной технологии покрытия во всех устройствах, использование которых сопряжено с риском развития тромбоза и рестеноза, представляется весьма перспективным. Для проверки гипотезы, достаточно ли противотромбозного

потенциала данных стентов для уменьшения интенсивности антиагрегантной терапии и таким образом уменьшения риска кровотечений без потери эффективности такой терапии, требуются дальнейшие исследования. В перспективе, в случае подтверждения этого предположения при клинических испытаниях, можно ожидать существенного повышения эффективности ангиопластики. ☞

Литература

1. Nuccitelli R. A role for endogenous electric fields in wound healing. *Curr Top Dev Biol.* 2003;58:1–26. doi: 10.1016/S0070-2153(03)58001-2.
2. Кириллов СК. Изменение сосудистых потенциалов под воздействием низкочастотного ультразвука. Биоэлектрические основы применения низкочастотного ультразвука для лечения острой непроходимости кровеносных сосудов. Смоленская медицинская академия; 1996 [Интернет]. Доступно на: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-1.html/12.htm>.
3. Bai H, McCaig CD, Forrester JV, Zhao M. DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(7):1234–9. doi: 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a.
4. Liani M, Trabassi E, Cusaro C, Zoppis E, Maduli E, Pezzato R, Piccoli P, Maraschin M, Bau P, Cortese P, Cogo A, Salvati F, Liani R. Effects of a pulsatile electrostatic field on ischemic injury to the diabetic foot: evaluation of refractory ulcers. *Prim Care Diabetes.* 2014;8(3):244–9. doi: 10.1016/j.pcd.2013.11.009.
5. Electrostatic field therapy. Prospect of Conexional [Internet]. Available from: http://www.conexionvital.org/conexionvital/conexionvital_high_potencial_therapy_.pdf.
6. Kloth LC. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4(1):23–44. doi: 10.1177/1534734605275733.
7. Messerli MA, Graham DM. Extracellular electrical fields direct wound healing and regeneration. *Biol Bull.* 2011;221(1):79–92. doi: 10.1086/BBLv221n1p79.
8. Electric field therapy. Materials of LK Ayurveda Research Training Centre & Pusat Rawatan Naturopati [Internet]. Available from: http://munu2u.com/v0/index.php?route=information/information&information_id=11.
9. Li L, Gu W, Du J, Reid B, Deng X, Liu Z, Zong Z, Wang H, Yao B, Yang C, Yan J, Zeng L, Chalmers L, Zhao M, Jiang J. Electric fields guide migration of epidermal stem cells and promote skin wound healing. *Wound Repair Regen.* 2012;20(6):840–51. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00829.x.
10. Thakral G, Lafontaine J, Najafi B, Talal TK, Kim P, Lavery LA. Electrical stimulation to accelerate wound healing. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.22081.
11. Lan H, Mingli Z, Jian J, Zhenzhong W. The experimental research on the effect of electret on wound healing. *Academic Journal of Second Military Medical University.* 1996;05 [Internet]. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJF-DTOTAL-DEJD605.030.htm.
12. The mechanism and function of high-voltage and low-voltage electrostatic field energy. Cobjack (Hong Kong) Industrial Corporation Limited. TCM Therapy Series. CK-XL-YQ-49C [Internet]. Available from: http://www.cobjack.com/cc?ID=therapy,2844&url=_print.
13. Sheikh AQ, Taghian T, Hemingway B, Cho H, Kogan AB, Narmoneva DA. Regulation of endothelial MAPK/ERK signalling and capillary morphogenesis by low-amplitude electric field. *J R Soc Interface.* 2013;10(78):20120548. doi: 10.1098/rsif.2012.0548.
14. Kestelman VN, Pinchuk LS, Goldade VA. *Electrets in engineering: fundamentals and applications.* Springer Science & Business Media; 2000. 281 p.
15. Копышев МА. Применение электретов в медицине. СПб.: НПФ «ЭЛМЕТ»; 2006.
16. Быстров ЮА, Комлев АЕ. Получение пленок оксида тантала с электретными свойствами [Интернет]. Доступно на: <http://fep-tti-sfedu.ru/books/conferenc/pem2004/part2/041.pdf>.
17. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952;117(4):500–44. doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
18. Sawyer PN, Himmelfarb E, Lustrin I, Ziskind H. Measurement of streaming potentials of mammalian blood vessels, aorta and vena cava, in vivo. *Biophys J.* 1966;6(5):641–51. doi: 10.1016/S0006-3495(66)86683-3.
19. Zimmerman WBJ. *Process modelling and simulation with finite element methods.* Singapore: World Scientific; 2004. 396 p.
20. Pryor RW. *Multiphysics modeling using COMSOL v. 4.* Jones & Bartlett Learning; 2011. 852 p.

References

1. Nuccitelli R. A role for endogenous electric fields in wound healing. *Curr Top Dev Biol.* 2003;58:1–26. doi: 10.1016/S0070-2153(03)58001-2.
2. Kirillov SK. Changes of vascular potentials under the influence low-frequency ultrasound. Bioelectric basis of application low-frequency ultrasound to treat acute blood vessels obstruction. Smolensk State Medical Academy; 1996 [Internet]. Available from: <http://www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-1.html/12.htm>. Russian.
3. Bai H, McCaig CD, Forrester JV, Zhao M. DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24(7):1234–9. doi: 10.1161/01.ATV.0000131265.76828.8a.
4. Liani M, Trabassi E, Cusaro C, Zoppis E, Maduli E, Pezzato R, Piccoli P, Maraschin M, Bau P, Cortese P, Cogo A, Salvati F, Liani R. Effects of a pulsatile electrostatic field on ischemic injury to the diabetic foot: evaluation of refractory ulcers. *Prim Care Diabetes.* 2014;8(3):244–9. doi: 10.1016/j.pcd.2013.11.009.
5. Electrostatic field therapy. Prospect of Conexional [Internet]. Available from: http://www.conexionvital.org/conexionvital/conexionvital_high_potencial_therapy_.pdf.
6. Kloth LC. Electrical stimulation for wound healing: a review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials. *Int J Low Extrem Wounds.* 2005;4(1):23–44. doi: 10.1177/1534734605275733.
7. Messerli MA, Graham DM. Extracellular electrical fields direct wound healing and regeneration. *Biol Bull.* 2011;221(1):79–92. doi: 10.1086/BBLv221n1p79.



8. Electric field therapy. Materials of LK Ayurveda Research Training Centre & Pusat Rawatan Naturopati [Internet]. Available from: http://munu2u.com/v0/index.php?route=information/information&information_id=11.
9. Li L, Gu W, Du J, Reid B, Deng X, Liu Z, Zong Z, Wang H, Yao B, Yang C, Yan J, Zeng L, Chalmers L, Zhao M, Jiang J. Electric fields guide migration of epidermal stem cells and promote skin wound healing. *Wound Repair Regen.* 2012;20(6):840–51. doi: 10.1111/j.1524-475X.2012.00829.x.
10. Thakral G, Lafontaine J, Najafi B, Talal TK, Kim P, Lavery LA. Electrical stimulation to accelerate wound healing. *Diabet Foot Ankle.* 2013;4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.22081.
11. Lan H, Mingli Z, Jian J, Zhenzhong W. The experimental research on the effect of electret on wound healing. *Academic Journal of Second Military Medical University.* 1996;05 [Internet]. Available from: http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTOTAL-DEJD605.030.htm.
12. The mechanism and function of high-voltage and low-voltage electrostatic field energy. Cobjack (Hong Kong) Industrial Corporation Limited. TCM Therapy Series. CK-XL-YQ-49C [Internet]. Available from: http://www.cobjack.com/cc?ID=therapy,2844&url=_print.
13. Sheikh AQ, Taghian T, Hemingway B, Cho H, Kogan AB, Narmoneva DA. Regulation of endothelial MAPK/ERK signalling and capillary morphogenesis by low-amplitude electric field. *J R Soc Interface.* 2013;10(78):20120548. doi: 10.1098/rsif.2012.0548.
14. Kestelman VN, Pinchuk LS, Goldade VA. Electrets in engineering: fundamentals and applications. Springer Science & Business Media; 2000. 281 p.
15. Kopyshv MA. The use of electrets in medicine. Saint Petersburg: ELMET; 2006. Russian.
16. Bystrov YuA, Komlev AE. Preparation of tantalum oxide film coating with electret properties [Internet]. Available from: <http://fep-tti-sfedu.ru/books/conferenc/pem2004/part2/041.pdf>. Russian.
17. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952;117(4):500–44. doi: 10.1113/jphysiol.1952.sp004764.
18. Sawyer PN, Himmelfarb E, Lustrin I, Ziskind H. Measurement of streaming potentials of mammalian blood vessels, aorta and vena cava, in vivo. *Biophys J.* 1966;6(5):641–51. doi: 10.1016/S0006-3495(66)86683-3.
19. Zimmerman WBJ. Process modelling and simulation with finite element methods. Singapore: World Scientific; 2004. 396 p.
20. Pryor RW. Multiphysics modeling using COMSOL v. 4. Jones & Bartlett Learning; 2011. 852 p.

Reduction of the risk of thrombosis and restenosis with negatively charged electret covered stents

Fishman M.¹ • Knyazhansky M.² • Nemets A.³ • Tsun A.¹

Rationale: Endovascular implantation may lead to mechanical injury of the vessel walls, their inflammation and subsequent formation of a thrombus in the stented portion of the vessel, as well as to endothelial growth and restenosis. Intimal injury changes the potential of the damaged area from negative to positive. **Aim:** To demonstrate the efficacy of corrective negative charge on the stent surface after its endovascular implantation in the reduction of the risk of vessel thrombosis and restenosis. **Materials and methods:** With a terminal element technique we created a model for distribution of electrostatic potentials in a healthy and in a partially injured vessel, as well as in a vessel with a negatively charged electret stent. Trials of experimental and serial stents in animals were performed with stent placement into the pig neck arteries with subsequent (at day 21) histological examination of the areas of stent placement. Morphological abnormalities and vessel wall reactions after endovascular carotid stent implantation, such as clot formation and endothelial reaction were assessed. **Results:** Negatively charged electret cover of the stent produces corrective electrostatic field to prevent thrombus formation

and vascular intima reaction with subsequent restenosis. The use of the stent with negatively charged electret cover ensures a significant reduction of the risk for positive potential inside the injured vessel, thereby dramatically reducing the risk of vessel thrombosis and restenosis. After placement of stents with negatively charged electret cover to animals, there was very mild proliferation of endothelial cells of the vessel wall neointima, compared to that after placement of the reference stents; no thrombus formation was observed. If the reference uncovered stents were placed, there was a dramatic narrowing of the arterial lumen due to proliferation of endothelial neointimal cells, as well as full thrombotic closure of the vessel. **Conclusion:** The suggested technology allows for improvement of endovascular stent placement, for reduction of the risk of thrombosis and restenosis after endovascular interventions aimed at revascularization of arterial stenosis.

Key words: endovascular implantation, vascular thrombosis, vascular restenosis, stent, electret, correction

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-3-234-241

Fishman Michael – MD, General Manager¹

✉ 9/34 Anoar Aoved str., Ashkelon, 7875109, Israel. Tel.: 076 547 84 94. E-mail: isragardens@gmail.com

Knyazhansky Marina – PhD, Senior Lecturer, Software Engineering Department²

Nemets Anatoly – MD, Head of Department of Thrombosis and Hemostasis, Department of Hematology³

Tsun Alexander – PhD, Head of Research and Development Department¹

¹ Center for Medical Technology; 9/34 Anoar Aoved str., Ashkelon, 7875109, Israel

² Sami Shamoon Engineering College; 84 Jabotinsky str., Ashdod, 77245, Israel

³ Medical University Center Barzilai; 2 Histadrut str., Ashkelon, 7830604, Israel