

Электрические импульсы тормозят развитие атеросклероза.

В. С. Чеканов¹
Институт Сердца, Милуоки, США

ВВЕДЕНИЕ

Поиску методов наиболее эффективного лечения атеросклероза посвящено огромное количество исследований, но это заболевание, приводящее к инсульту и инфаркту миокарда, до сих пор остается одной из ведущих причин смертности и заболеваемости в странах Запада (1). Текущие рекомендации предусматривают медикаментозное лечение и/или хирургическое вмешательство. Медикаментозное лечение основывается на лекарствах, которые тормозят утолщение интимы, с целью уменьшить сужение просвета сосуда (2), и на ограничениях диеты и/или препаратах, снижающих концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Пациентам, нуждающимся в хирургическом вмешательстве, производят чрескожную баллонную ангиопластику с установкой стента, коронарную атерэктомию или шунтирование артерий. Наши предыдущие исследования показали, что применение низкочастотных электрических импульсов (ЭИ) с последующим наложением электрического поля у кроликов с ранними стадиями атеросклероза может тормозить утолщение интимы, уничтожать недавно образовавшиеся атеросклеротические бляшки в интимае сосудов и уменьшать выраженность предшествующих патологических изменений в этих структурах (3, 4 и 5). Мы использовали различное напряжение (2, 3, 4 В) и различную частоту импульсов (30, 60, 120 импульсов в минуту). Наилучшие результаты получены при использовании напряжения 3 В и частоты 30 импульсов в минуту. В настоящем исследовании проводилась оценка воздействия ЭИ на разных стадиях атеросклероза.

МЕТОДЫ

Исследования на животных в этой работе были одобрены Комитетом по обращению с животными нашего института, действующим в соответствии с «Принципами обращения с лабораторными животными», которые сформулированы Национальным обществом медицинских исследований в документе «Позиция Американской ассоциации сердца» (АНА position) и всеми федеральными законами. Все исследования на живот-

ных проводились в полном соответствии с одобренной Американской ассоциацией по аккредитации обращения с лабораторными животными (AAALAC) исследовательской лаборатории. Мы использовали новозеландских белых кроликов, разделенных на семь групп.

Популяция исследования:

- 1-я группа (6 кроликов): 8 недель диеты, богатой холестерином (ДБХ) без применения электрических импульсов (ЭИ);
- 2-я группа (6 кроликов): 11 недель ДБХ без ЭИ
- 3-я группа (6 кроликов): 8 недель ДБХ, с последующими 8 неделями нормальной диеты (НД)
- 4-я группа (6 кроликов): 8 недель ДБХ, с последующими 8 неделями НД с ЭИ
- 5-я группа (6 кроликов): 11 недель ДБХ с ЭИ
- 6-я группа (6 кроликов): 11 недель ДБХ, с последующими 8 неделями НД
- 7-я группа (6 кроликов): 11 недель ДБХ, с последующими 8 неделями НД с ЭИ.

Диета, богатая холестерином (ДБХ) и забор образцов крови

Все кролики получали пищу, содержащую 2% холестерина, и получали одинаковое количество пищи в одно и то же время. Образцы крови (2, 6 и 7-я группы) брали перед имплантацией и перед безболезненным умерщвлением для оценки уровней холестерина, триглицеридов и железа в крови. Кровь брали из периферической артерии уха.

МЕТОДИКА ОПЕРАЦИИ

Перед операцией кролики получали наркоз смесью кетамина (25 мг/кг в/м), ацепромазина (1 мг/кг в/м) и гликопиролата (0,02 мг/кг в/м). После седации кроликов переводили на полуоткрытую неререверсивную систему искусственной вентиляции легких, с подачей газообразного анестетика галотана (0,75-2%), смешанного с 2-3 л O₂ через маску. Затем с целью обезболивания им вводился бупренорфин (0,05 мг/кг в/м) (треть дозы после начала обезболивания и две трети – после операции). При необходимости применялось дополнительное обезболивание (бупренорфин 0,02 0,05 мг/кг два раза в сутки). С целью профилактического лечения послеоперационной инфекции вводили хлорамфеникола сукцинат (30 мг/кг в/м раз в сутки в течение 10 дней). Места разрезов проверялись как минимум раз в сутки с целью выявления признаков формирования абсцессов. По назначению ветеринара при

¹Адрес для переписки:
Prof. Valery S. Chekanov,
7693 Mission Woods Court, Franklin, Wisconsin 53132, USA
FIMEX, Foundation for International Medical Exchange, Vice President
E-mail: valerichekanov@yahoo.com
Phone 414-427-0056
Статья получена 21 октября 2008 г.
Принята в печать 07 декабря 2008 г.

необходимости проводились соответствующие мероприятия, в том числе дренаж, наложение дополнительных швов и лечение антибиотиками. Случаев инфицирования или коррозии стимуляторов или электродов не было.

Имплантация стимуляторов и электродов

Операция (группы 4, 5 и 7) проводилась с использованием строго стерильной методики. После индукции наркоза производился боковой разрез, и стимулирующий электрод имплантировали в левую большую поясничную мышцу, ближе к верхней части брюшной аорты. Электрод проводили через туннель позади позвоночного столба на правую сторону и подключали к водителю ритма (Thera 8966, Medtronic), который имплантировали между правой большой поясничной мышцей и косой мышцей живота, ближе к верхней части брюшной аорты. Водитель ритма был запрограммирован на 30 ударов в минуту, 0,5 Гц и 3 В в течение 24 часов в сутки. Разрез ушивали послойно.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования уровней железа и холестерина

Для оценки уровня железа крови использовался спектрофотометрический метод. Холестерин и триглицериды крови оценивались с использованием метода измерения скорости ферментативного окисления; эти исследования выполнялись в Marshfield Laboratories, Марсфилд, Висконсин.

Оценка площади атеросклеротического поражения

Аорты вскрывали продольным разрезом, растягивали на препаровальном столике и фиксировали 10%-ным формалином. После фиксации образцы в течение 24 часов вымачивались в 70%-ном этаноле. Образцы окрашивали 70%-ным этанолом с 2 г Судан IV в течение 24 часов и промывали 70%-ным этанолом. Аорту кролика фотографировали цифровой камерой. Для расчета площади области, пораженной атеросклерозом, и процента поражения аорты использовалось приложение ADOBE PhotoShop. Аорта делилась на два сегмента: грудной и брюшной. Общее количество пикселей для каждой области подсчитывалось с помощью инструмента выделения прямоугольной области. Из панели инструментов «ВЫДЕЛЕНИЕ» («ЦВЕТОВОЙ ДИАПАЗОН»), инструментом «пипетка» выбирали промежуточный цвет в выделенном сегменте. Для подсчета пикселей во всем сегменте мы выбрали размытие 200. Для подсчета количества пикселей использовали панель инструментов «ИЗОБРАЖЕНИЕ», выбрали «ГИСТОГРАММА» с каналом «ЯРКОСТЬ». Область, пораженная атеросклерозом, определялась для каждого сегмента, по показателям количества пикселей над атеромой и количества пикселей над целым сегментом. Процент поражения аорты рассчитывали путем деления количества пикселей в изображении атеромы на

количество пикселей в целом сегменте. Эти шаги повторяли для всех сегментов, полученных от всех кроликов в данном исследовании.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Результаты представлены в виде среднего показателя \pm стандартное отклонение от среднего. Все анализы были произведены с использованием соответствующего программного обеспечения (SAS Institute, Inc, Версия 8.0, приложение для Windows). Различия результатов считались значимыми при $p < 0,05$ при анализе по t-критерию при сравнении средних значений для двух групп (контрольной и экспериментальной).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни одно животное не потеряло в весе. В контрольной группе кроликов, не получавших электрическую стимуляцию, до перевода на ДБХ, вес составлял $3,6 \pm 0,3$ кг. Через 8 недель пребывания на диете, богатой холестерином (ДБХ), без воздействия электрическими импульсами (ЭИ), вес составил $3,7 \pm 0,2$ кг (1-я группа); через 11 недель ДБХ без ЭИ – $3,6 \pm 0,4$ кг (2-я группа); через 11 недель ДБХ с ЭИ – $3,5 \pm 0,1$ кг (5-я группа); через 8 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД – $3,7 \pm 0,2$ кг (3-я группа); через 8 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД с ЭИ – $3,5 \pm 0,3$ кг (4-я группа); через 11 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД – $3,6 \pm 0,1$ кг (6-я группа); и через 11 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД с ЭИ – $3,7 \pm 0,3$ кг (7-я группа) (для всех $p > 0,05$)

Вес сердца, печени и селезенки

Вес сердца, печени и селезенки (2, 6 и 7-я группы) измерялся после безболезненного умерщвления животных. Вес сердца через 11 недель ДБХ (2-я группа) составил $7,0 \pm 0,4$ г, через 11 недель ДБХ, с последующими 8 неделями НД (6-я группа) составил $6,9 \pm 0,3$ г ($p > 0,05$) и через 11 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД с ЭИ (7-я группа) составил $6,3 \pm 0,2$ г ($p < 0,05$). Вес печени через 11 недель ДБХ (2-я группа) составил $152,9 \pm 9,3$ г; через 11 недель ДБХ, с последующими 8 неделями НД (6-я группа) составил $149,7 \pm 7,4$ г ($p > 0,05$); и через 11 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД с ЭИ (7-я группа) составил $136,7 \pm 5,1$ г ($p < 0,05$). Вес селезенки через 11 недель ДБХ (2-я группа) составил $2,9 \pm 0,3$ г; через 11 недель ДБХ, с последующими 8 неделями НД (6-я группа) составил $3,1 \pm 0,4$ г ($p > 0,05$) и через 11 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД с ЭИ (7-я группа) составил $2,9 \pm 0,5$ г ($p < 0,05$).

Уровень холестерина в крови

Уровень холестерина в крови исследовали во 2, 6 и 7-й группах. Перед началом исследования сывороточный холестерин у всех кроликов составил $71,8 \pm 32,4$ мг/дл. Через 11 недель ДБХ (2-я группа) этот показатель повысился до $1449,6 \pm 419,1$ мг/дл ($p < 0,001$). В 6-й группе кроли-

ков после дополнительных 8 недель нормальной диеты уровень холестерина снизился до $501,8 \pm 196,3$ мг/дл ($p < 0,001$ по сравнению с показателем после 11 недель ДБХ). В 7-й группе кроликов после дополнительных 8 недель нормальной диеты с ЭИ уровень холестерина снизился до $208,4 \pm 47,8$ мг/дл ($p < 0,001$ по сравнению с показателем после 11 недель одной только ДБХ в гр. 6 и $p < 0,05$ по сравнению с показателем после 11 недель ДБХ с последующими 8 неделями нормальной диеты, гр. 2).

Уровень железа в крови

Уровень железа в крови исследовали во 2, 6 и 7-й группах. Исходный уровень железа в крови составил $165,2 \pm 27,8$ мкг/дл. Через 11 недель ДБХ (2-я группа) уровень железа в крови значительно не отличался ($154,4 \pm 28,5$ мкг/дл, $p > 0,05$). В 6-й группе у кроликов, получавших нормальную диету после ДБХ, уровень железа в крови значительно не отличался ($163,0 \pm 16,7$ мкг/дл, $p > 0,05$). Однако в 7-й группе кроликов, находившихся 8 недель на нормальной диете и ЭИ, уровень железа в крови снизился до $116,0 \pm 16,4$ мкг/дл ($p < 0,001$ по сравнению с исходным значением, $p < 0,05$ по сравнению с 11 неделями ДБХ и по сравнению с гр. 2 и 6).

Уровень железа в стенке аорты

Уровень железа в стенке аорты исследовали во 2, 6 и 7-й группах. Наши данные, касающиеся уровня ионизированного железа в стенке аорты в области воздействия электрического поля, оказались более информативными. Для определения уровня железа мы исследовали участки аорты непосредственно между грудной и брюшной частями аорты. В предыдущем исследовании у 5 кроликов, находившихся на нормальной диете, уровень железа в том же сегменте аорты составил $220 \pm 59,5$ мкг/г (неопубликованные данные). В текущем исследовании через 11 недель ДБХ (гр. 2) уровень железа снизился до $128,8 \pm 57,5$ мкг/г. В гр. 6 у кроликов, получавших нормальную диету в течение 8 недель после 11 недель ДБХ, уровень железа достоверно не отличался ($145,2 \pm 34,6$ мкг/г). В гр. 7 у кроликов после 11 недель ДБХ с последующей 8-недельной нормальной диетой на фоне ЭИ, уровень железа снизился до $82,8 \pm 34,5$ мкг/г ($p < 0,05$ по сравнению с гр. 6).

Площадь атеросклеротического поражения Грудная аорта

После 8 недель ДБХ (1-я группа) площадь, покрытая атеросклеротическими бляшками, составила $46,9 \pm 7,5\%$. Через 11 недель ДБХ (2-я группа) этот показатель повысился до $57,5 \pm 5,0\%$ ($p > 0,05$). Если электрическая стимуляция применялась одновременно с ДБХ (5-я группа), через 11 недель в грудной аорте отмечалось в 6 раз меньше атеросклеротических бляшек ($7,6 \pm 7,2\%$ по сравнению с $57,5 \pm 5,0\%$, $p < 0,0001$).

Когда после предшествующих 8 или 11 недель ДБХ применяли нормальную диету, в течение 8 недель статистически значимого уменьшения области поражения атеросклерозом не наблюдалось. В 3-й группе эта область уменьшилась до $40,6 \pm 6,1\%$ (против $46,9 \pm 7,5\%$, $p > 0,05$), а в 6-й группе до $49,1 \pm 7,9\%$ (против $57,5 \pm 5,0\%$, $p > 0,05$).

Результаты кардинально изменялись при применении электрических импульсов. В 4-й группе (8 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД плюс ЭИ) область, покрытая атеросклеротическими бляшками, уменьшилась до $18,4 \pm 6,3\%$ ($p < 0,001$ против 1-й и 3-й группы), а в 7-й группе (11 недель ДБХ с последующими 8 неделями НД плюс ЭИ) до $31,0 \pm 5,8\%$ ($p < 0,001$ против 2-й и 6-й групп).

Брюшная аорта

После 8 недель ДБХ (1-я группа) площадь поверхности брюшной аорты, покрытой атеросклеротическими бляшками, составила $24,7 \pm 3,7\%$, а через 11 недель ДБХ (2-я группа) – $32,5 \pm 4,2\%$ ($P < 0,05$). Когда электрические импульсы применялись одновременно с ДБХ, область, пораженная атеросклерозом, уменьшалась в 10 раз ($3,0 \pm 2,2\%$, $p < 0,0001$). Когда после 8 недель ДБХ применяли нормальную диету в течение 8 недель (3-я группа), область, пораженная атеросклерозом, была статистически значимо меньше, чем только после ДБХ ($13,3 \pm 2,3\%$ против $24,7 \pm 3,7\%$, $p < 0,05$). Однако при добавлении электрических импульсов к нормальной диете (4-я группа) результаты были лучше: $3,0 \pm 2,9\%$ против $13,3 \pm 2,3\%$ ($p < 0,001$). Аналогичные результаты наблюдалось и после 8 недель пребывания только на нормальной диете ($19,6 \pm 4,8$ против $32,5 \pm 4,2\%$, $p < 0,05$) или при применении нормальной диеты с ЭИ ($10,1 \pm 2,9\%$ против $19,6 \pm 4,8\%$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Главной целью нашего исследования была оценка влияния электрических импульсов на атеросклеротический процесс. Первый вопрос касался изменений уровня холестерина в крови. Как и ожидалось, через 11 недель нахождения на ДБХ он повысился более чем в 10 раз, до $1449,6 \pm 419,1$ мг/дл. Также, в соответствии с нашими ожиданиями, при возвращении к нормальной диете уровень холестерина падал до $501,8 \pm 196,7$ мг/дл в течение 8 недель. Мы можем предполагать, что продолжение пребывания на нормальной диете привело бы к полной нормализации уровня холестерина в крови. Что еще более важно, электрические импульсы повышали скорость нормализации уровня холестерина в крови. Различие ($208,4 \pm 47,8$ по сравнению с $501,8 \pm 196,7$) было статистически значимым. Это первое совершенно объективное доказательство влияния электрических импульсов на атеросклеротический процесс. В литературе можно найти данные об

аналогичном возвращении уровня холестерина к нормальному уровню после применения диеты с низким уровнем холестерина (6, 7, 8 и 9). Однако никто кроме нас не использовал электрические импульсы для ускорения этого процесса.

В попытке выявить механизм, посредством которого ЭИ воздействуют на область, пораженную атеросклерозом, мы проверили нашу гипотезу о том, что изменение концентрации ионов (например, железа) в стенке аорты под воздействием электрического поля влияет на прогрессирование атеромы. Было выявлено, что ДБХ вызывает у кроликов гемолитическую анемию (10, 11). Это, в свою очередь, может стимулировать костный мозг к образованию большего количества эритроцитов и опустошать запасы железа. В нашем эксперименте уровень железа в крови у кроликов с вживленными стимуляторами был статистически меньшим по сравнению с животными без стимуляторов ($116,0 \pm 16,4$ мкг/дл против $163,0 \pm 16,7$ мкг/дл). Аналогичные данные были получены для уровня ионов железа в стенке аорты ($82,8 \pm 34,5$ мкг/дл против $145,2 \pm 34,6$ мкг/дл). Железо, как известно, стимулирует перекисное окисление липопротеинов низкой плотности и липидов мембран (12, 13), а ионы этого переходного металла присутствуют в атеросклеротических очагах в количествах, достаточных для катализа этой реакции (14). Duffy и соавт. (15) сообщают, что не связанное с белками железо может прямо инактивировать оксид азота, и что железо может высвобождаться из связи с ферритином под действием супероксида (16); это явление усиливается при атеросклерозе. Поэтому, если дефероксамин (хелатор железа) уменьшает атеросклеротические поражения путем хелатирования железа (17), электрические импульсы низкой частоты, создавая вокруг крупных сосудов электрическое поле, также могут уменьшать атеросклеротические поражения или даже предотвращать их возникновение, удаляя ионы железа из крупных сосудов. Данные, которые мы получили, весьма впечатляющи, но мы должны перепроверить их в дополнительных сериях экспериментов.

Другое возможное объяснение полученных результатов может заключаться в изменениях концентрации ионов кальция. В атеросклеротических бляшках имеются кальциевые гранулы, располагающиеся внутриклеточно и выходящие в межклеточное пространство после гибели клеток. Внеклеточные гранулы объединяются и растут, образуя крупные структуры, расположенные посреди большого количества внеклеточных жировых капель и остатков клеток, образующих ядро бляшки (18, 19, 20 и 21). В ответ на приложение электрических импульсов ионы кальция могут выходить из атеромы и стабилизировать процесс воспаления. Такой процесс может представлять собой механизм регрессии атеросклероза. Необходимо проведение дополнительно-

го исследования, оценивающего влияние ЭИ на содержание кальция в атероме.

Дополнительные интересные данные были получены нами после оценки веса печени. Он не изменялся после 11 недель ДБХ и после 11 недель ДБХ с последующими 8 неделями нормальной диеты. Однако когда к нормальной диете присоединяли ЭИ, вес печени статистически значимо уменьшался ($136,7 \pm 5,1$ г против $152,9 \pm 9,3$ г). Мы осторожны в выводах, но можем предположить, что для объяснения такого воздействия электрического поля (локализованного вблизи печени) на липидный обмен в печени потребуются провести больше биохимических и морфологических исследований.

Морфологические исследования поверхности, покрытой атеросклеротическими бляшками, были более информативными, и подтвердили некоторые хорошо известные факты об атеросклерозе у кроликов, а также подтвердили нашу гипотезу о том, что электрические импульсы могут предотвращать развитие атеросклероза или уменьшать размеры уже существующих бляшек, находящихся на промежуточной или поздней стадиях развития.

Во всех группах (как у животных со стимуляторами, так и без них) площадь поверхности, пораженной атеросклерозом, была больше в грудной аорте по сравнению с брюшной аортой. Площадь поверхности, покрытой бляшками, была наибольшей после 11 недель ДБХ по сравнению с 8 неделями ДБХ. Площадь поражения уменьшалась во всех случаях перевода с ДБХ на нормальную диету. Однако скорость исчезновения или уменьшения размеров атеросклеротических бляшек в брюшной аорте была выше, чем в грудной аорте. Здесь приводятся данные по грудной аорте. Площадь поражения составила $46,9 \pm 7,5\%$ спустя 8 недель ДБХ и снизилась до $40,6 \pm 6,1\%$ (уменьшилась на 6,3%) спустя 8 недель нормальной диеты. Площадь поражения составила $46,9 \pm 7,5\%$ спустя 11 недель ДБХ и снизилась до $40,6 \pm 6,1\%$ (уменьшилась на 6,4%) спустя 8 недель нормальной диеты. В обеих группах наблюдалась одинаковая скорость исчезновения бляшек.

Ниже приводятся данные по брюшной аорте. Площадь поверхности, пораженной атеросклерозом, составила $24,7 \pm 3,7\%$ спустя 8 недель ДБХ и снизилась до $13,3 \pm 2,3\%$ (уменьшилась на 11,4%) спустя 8 недель нормальной диеты. Через 11 недель ДБХ площадь поверхности, пораженной атеросклерозом, составила $32,5 \pm 4,2\%$ и уменьшилась до $19,6 \pm 4,8\%$ (уменьшилась на 12,9%) спустя 8 недель нормальной диеты. Скорость устранения атеросклеротических бляшек была практически одинаковой в обеих группах и почти в два раза выше, чем в грудной аорте. Эти данные подтверждают мнение о том, что атеросклеротические бляшки, возникающие у кроликов при нахождении на ДБХ, в грудной аорте более стабильны, чем в брюшной, и хуже устраняются под воздействием нормальной диеты.

Было показано, что электрические импульсы в значительной мере способствуют уменьшению и даже исчезновению атеросклеротических бляшек.

Когда электрические импульсы применяли одновременно с ДБХ, спустя 11 недель только $7,6 \pm 7,2\%$ площади поверхности грудной аорты и $3,0 \pm 2,9\%$ поверхности брюшной аорты были поражены атеросклеротическими бляшками (против $57,2 \pm 5,0\%$ и $32,5 \pm 4,2\%$ без ЭИ соответственно). Эти данные позволяют нам сделать вывод о том, что электрические импульсы предотвращают развитие атеросклероза.

Когда электрические импульсы применяли в течение 8 недель после 8 недель ДБХ (умеренный атеросклероз), площадь поверхности, покрытой атеросклеротическими бляшками, составила $18,4 \pm 6,3\%$ в грудной аорте и $3,0 \pm 2,9\%$ в брюшной аорте (против $46,9 \pm 7,5\%$ и $24,7 \pm 3,7\%$ после одной ДБХ соответственно). Эти данные позволяют нам сделать вывод о том, что в случае умеренного, не стабилизировавшегося атеросклеротического процесса электрические импульсы могут практически полностью устранять атеросклеротические бляшки в брюшной аорте и значительно снижать их количество и размер в грудной аорте. Как мы упоминали ранее, бляшки в грудной аорте более стабильны, но мы должны принять во внимание и то, что в наших экспериментах место приложения электрических импульсов находилось ближе к брюшной аорте, чем к грудной.

Когда электрические импульсы использовали спустя 11 недель ДБХ (выраженный атеросклероз), в течение следующих 8 недель, площадь, покрытая атеросклеротическими бляшками, составила $31,0 \pm 5,8\%$ в грудной аорте и $10,1 \pm 2,9\%$ в брюшной аорте (против $57,5 \pm 5,0\%$ и $32,5 \pm 4,2\%$ без ЭИ соответственно). Площадь поражения оставалась большей, чем после 8 недель ДБХ с последующими 8 неделями ЭИ, а атеросклероз был более выраженным. Возможно, что в данном случае 8 недель ЭИ было недостаточно для полного устранения атеросклероза у кроликов. Мы полагаем, что продолжение ЭИ еще на несколько недель будет эффективнее очищать поверхность аорты от атеросклеротических бляшек. Для подтверждения этого предположения необходимы новые экспериментальные исследования.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничением данного исследования является то, что нам еще лишь предстоит прояснить механизм, посредством которого ЭИ предотвращают образование атеросклеротических бляшек и отложение жира. Для подтверждения того, что ЭИ вызывают изменения концентрации ионов железа в стенке аорты, требуется проведение гистологических и биохимических исследований стенки аорты. Мы также осознаем, что необходимо исследовать отложение холестерина в стенке аорты в участках воздействия электрического поля.

Хотя нижеприведенное и не является в точном смысле слова ограничением, а лишь указанием направления для будущих работ, остались нерешенными следующие вопросы: влияет ли ЭИ на скопление макрофагов и лейкоцитов в интиме аорты; предотвращают ли ЭИ отложение липидного материала, образование пространств вследствие растворения кристаллов холестерина, клеточного детрита, нагруженных липидами пенистых клеток, фибрина и тромбов; повышают ли ЭИ проницаемость эндотелия для липидов плазмы, предотвращая таким образом адгезию моноцитов и тромбоцитов крови на поверхности эндотелия; предотвращают ли ЭИ миграцию гладкомышечных клеток из медиа в интиму; подавляют ли ЭИ рецепторы к ЛПНП, так, что они уже не могут более распознавать и находить ЛПНП?

Мы поняли также, что применяемые нами подходы (даже с использованием внутривенных катетеров) все еще далеки от полной доступности для клинического применения. Более того, необходимо выяснить, будут ли ЭИ так же эффективны при чрескожном применении.

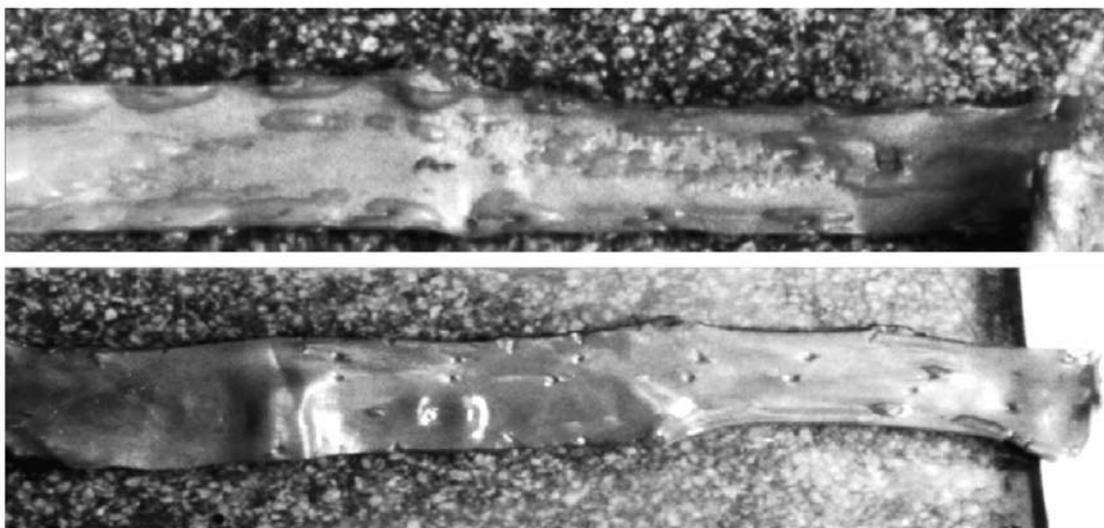
Еще одним ограничением является сложность применения данного метода у пациентов, страдающих коронарным атеросклерозом. Мы начали изучение воздействия ЭИ на коронарный атеросклероз, но получили только предварительные результаты.

Список литературы

1. Reynolds, G.A. Rational therapy of familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 1989, 79: 1146-1148.
2. Reikhter M.D. Collagen synthesis in atherosclerosis: too much and not enough. *Cardiovasc. Res.*, 1999, 41, 376-384.
3. Chekanov V., Tchekanov G., Mortada M.E. et al. Use of electrical stimulation to prevent atherosclerosis in the abdominal aorta: experimental study [abstract]. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 35 (suppl A), 1022.
4. Chekanov V.S., Mortada M.E., Tchekanov G.V. et al. Pathologic and histologic results of electrical impulses in a rabbit model of atherosclerosis: 24-hour versus 8-hour regimen. *J. Vasc. Surg.*, 2002, 35, 554-562.
5. Chekanov V., Mortada M., Maternowski M. et al. Slowed progression or elimination of atherosclerosis by low-frequency electrical impulses. *J. Card. Surg.*, 2003, 18, 47-58.
6. Martins e Silva J., Saldanha C. Diet, atherosclerosis and atherothrombotic events. *Rev. Port. Cardiol.*, 2007, 26 (3), 277-94.
7. Saleh S.A., El-Kemery T.A., Farrag K.A. et al. Ramadan fasting: relation to atherogenic risk among obese Muslims. *J. Egypt. Public Health Assoc.*, 2004, 79(5-6), 461-83
8. Roberts C.K., Chen A.K., Barnard R.J. Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. *Atherosclerosis*, 2007, 191 (1), 98-106.
9. Thijssen M.A., Mensink R.P. Fatty acids and atherosclerotic risk. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2005, (170), 165-94.
10. Akahane K., Furuhashi K., Onodera T. Simultaneous occurrence of hypercholesterolemia and hemolytic anemia in rats fed cholesterol diet. *Life science*, 1985, 39, 499-505

11. Pessina GP, Paulesu L, Bocci V. Red cell modifications in cholesterol-fed rabbits. *Int. J. Biochem.*, 1986,13,805-810
12. Diaz M, Frei B, Vita J, et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 337, 408-16.
13. Smith C., Mitchinson M., Arnoma O. et al. Stimulation of lipid peroxidation and hydroxyl-radical generation by the contents of human atherosclerotic lesions. *Biochem. J.*, 1992, 286,901-905.
14. Cooper E. Nitric oxide and iron proteins. *Biochem. Biophys. Acta.*, 1999, 1411, 290-309.
15. Duffy S., Biegelsen E., Holbrook M. et al. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, 103, 2799-804.
16. Biemond P., Swaak A., Beindorff C., et al. Superoxide-dependent and independent mechanisms of iron mobilization from ferritin by xanthine oxidase. *Biochem. J.*, 1986, 239, 169-73.
17. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340,115-26.
18. Stany H.C. Natural history of calcium deposits in atherosclerosis progression and regression. *Z. Kardiol.*, 2000, 89(suppl 2), 28-35.
19. Farb A., Burke A.P., Tang A.L. et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*, 1996, 93, 1354-1363
20. Burke A.P., Taylor A., Farb A., Malcom G.T., Virmani R. Coronary calcification: insights from sudden coronary death victims. *Z. Kardiol.*, 2000, 89(suppl 2), 49-53
21. Schmermund A., Schwartz R.S., Adamzik M. et al. Coronary atherosclerosis in unheralded sudden coronary death under age 50: histopathologic comparison with "healthy" subjects dying out of hospital. *Atherosclerosis*, 2001,155, 499-608

8 недель ДБХ: поверхность, пораженная атеросклерозом
 Брюшная аорта (А – контроль, Б – электрическая стимуляция)



11 недель ДБХ: поверхность, пораженная атеросклерозом
 Брюшная аорта (А – контроль, Б – электрическая стимуляция)

