



(51) МПК  
*G09B 23/28* (2006.01)  
*A61B 5/026* (2006.01)  
*A61B 8/06* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*G09B 23/28 (2019.05); A61B 5/026 (2019.05); A61B 8/06 (2019.05)*

(21)(22) Заявка: 2018143432, 07.12.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 07.12.2018

Дата регистрации:  
 11.06.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 07.12.2018

(45) Опубликовано: 11.06.2019 Бюл. № 17

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6-8,  
 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, отдел правовой  
 охраны объектов интеллектуальной  
 собственности

(72) Автор(ы):

Петросян Александр Львович (RU),  
 Власов Тимур Дмитриевич (RU),  
 Яременко Андрей Ильич (RU),  
 Кутукова Светлана Игоревна (RU),  
 Чефу Светлана Григорьевна (RU),  
 Косач Герман Александрович (RU),  
 Косач Серафим Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

федеральное государственное бюджетное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Первый Санкт-Петербургский  
 государственный медицинский университет  
 имени академика И.П. Павлова"  
 Министерства здравоохранения Российской  
 Федерации (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: RU 2161913 C1, 20.01.2001. RU  
 2164084 C2, 20.03.2001. RU 2210984 C1,  
 27.08.2003. RU 2568583 C1, 20.11.2015.

Кречина Е.К. и др. Нарушения  
 микроциркуляции в тканях пародонта у  
 пациентов с хроническим генерализованным  
 пародонтитом в сочетании с  
 метаболическим синдромом. // *Стоматология*. 2016; 1: 27-30. Симаненкова  
 А.В. и др. Допплерография (см. прод.)

(54) СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ КРОВОТОКА КОСТИ ПАРОДОНТА КРЫСЫ В  
 ЭКСПЕРИМЕНТЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к экспериментальной  
 медицине и может быть использовано для  
 определения скорости кровотока кости пародонта  
 крысы в эксперименте. Определяют скорость  
 кровотока исследуемого участка пародонта  
 методом лазерной доплеровской флоуметрии  
 (ЛДФ) и методом ультразвуковой  
 доплерографии (УЗДГ). Проводят пробу  
 ацетилхолина хлорида (АХ) на исследуемом

участке пародонта с экспозицией 1 мин. Затем  
 определяют максимальное значение скорости  
 кровотока пародонта методами ЛДФ и УЗДГ.  
 Далее определяют скорость кровотока кости  
 пародонта по формуле  $U_{кости} = U1 - (U2 - U1) \times L1 / (L2 - L1)$ , где  $U_{кости}$  – значение скорости  
 кровотока кости пародонта, мл/с/см<sup>3</sup>; L1 –  
 значение скорости кровотока пародонта до

пробы с АХ, измеренное методом ЛДФ, перфузионные единицы; U1 – значение скорости кровотока пародонта до пробы с АХ, измеренное методом УЗДГ, мл/с/см<sup>3</sup>; L2 – максимальное значение скорости кровотока пародонта после пробы с АХ, измеренное методом ЛДФ, перфузионные единицы; U2 – максимальное значение скорости кровотока пародонта после

пробы с АХ, измеренное методом УЗДГ, мл/с/см<sup>3</sup>. Способ обеспечивает неинвазивное проведение исследований по изучению динамики кровотока кости пародонта с нормальной и нарушенной микроциркуляцией путем определения скорости кровотока кости пародонта при помощи математического выражения. 2 ил.

(56) (продолжение):

микроциркуляторного русла как способ оценки эндотелиопротективных свойств лекарственных препаратов у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Регионар. кровообращение и микроциркуляция. 2018; 17 (3 (67)): 120-8; поступила в ред. 26.05.2018. Sameera S. et al. ENAP vs LANAP: assessment of revascularization using ultrasound Doppler flowmetry-a split-mouth randomized controlled clinical trial. // Lasers Med Sci. 2018 Aug; 33 (6): 1181-8.

R U 2 6 9 1 3 0 5 C 1

R U 2 6 9 1 3 0 5 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*G09B 23/28* (2006.01)  
*A61B 5/026* (2006.01)  
*A61B 8/06* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*G09B 23/28 (2019.05); A61B 5/026 (2019.05); A61B 8/06 (2019.05)*(21)(22) Application: **2018143432, 07.12.2018**(24) Effective date for property rights:  
**07.12.2018**Registration date:  
**11.06.2019**

Priority:

(22) Date of filing: **07.12.2018**(45) Date of publication: **11.06.2019 Bull. № 17**

Mail address:

197022, Sankt-Peterburg, ul. L. Tolstogo, 6-8,  
PSPbGMU im. I.P. Pavlova, otdel pravovoj  
okhrany obektov intellektualnoj sobstvennosti

(72) Inventor(s):

**Petrosyan Aleksandr Lvovich (RU),  
Vlasov Timur Dmitrievich (RU),  
Yaremenko Andrej Ilich (RU),  
Kutukova Svetlana Igorevna (RU),  
Chefu Svetlana Grigorevna (RU),  
Kosach German Aleksandrovich (RU),  
Kosach Serafim Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniya "Pervyj Sankt-Peterburgskij  
gosudarstvennyj meditsinskij universitet imeni  
akademika I.P. Pavlova" Ministerstva  
zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii (RU)**

**(54) METHOD FOR RAT PERIODONTIUM BONE BLOOD FLOW VELOCITY DETERMINATION IN EXPERIMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to experimental medicine and can be used to determine rat periodontium bone blood flow velocity in experiment. Blood flow velocity of the analysed periodontium segment is determined by laser Doppler flowmetry (LDF) and ultrasonic dopplerography (USDG). Acetylcholine chloride (AC) on the analysed periodontium section with exposure of 1 min. That is followed by determining the maximum periodontium blood flow velocity by methods LDF and USDG. Further, the periodontal bone blood flow velocity is determined by the formula  $U_{bone} = U_1 - (U_2 - U_1) \times L_1 / (L_2 - L_1)$ , where  $U_{bone}$  is periodontal blood flow velocity value, ml/s/cm<sup>3</sup>;  $L_1$  – value of periodontium blood flow before

sample with AC, measured by method LDF, perfusion units;  $U_1$  is the periodontal blood flow velocity value before the sample with AC, measured by method USDG, ml/s/cm<sup>3</sup>;  $L_2$  – maximum value of periodontium blood flow after sample with AC, measured by method LDF, perfusion units;  $U_2$  – maximum value of periodontium blood flow after sample with AC, measured by method USDG, ml/s/cm<sup>3</sup>.

EFFECT: method provides non-invasive studies on the dynamics of periodontal bone blood flow with normal and disturbed microcirculation by determining the periodontium bone blood velocity using a mathematical expression.

1 cl, 2 dwg

Изобретение относится к экспериментальной медицине и может быть использовано для определения скорости кровотока кости пародонта крысы в эксперименте.

Одним из ведущих звеньев патогенеза заболеваний пародонта является нарушение микроциркуляции крови в его тканях (Кречина Е.К., Мустафина Ф.К., Ефремова Н.В., Ефимович О.И., Маслова В.В. Особенности микроциркуляторных нарушений при воспалительных заболеваниях пародонта. *Стоматология*. 2014; 6: 28).

Известен способ определения функционального состояния сосудов тканей пародонта (патент RU 2161913, опубл. 20.01.2001), при котором определяют среднюю линейную и среднюю объемную скорости кровотока путем ультразвуковой доплерографии (УЗДГ).

Недостатком способа является определение скорости суммарного кровотока во всех слоях пародонта, включая слизистую, надкостницу и кость. Не представляется возможным выделить из суммарного определения скорость кровотока кости пародонта.

Известен способ определения скорости кровотока пародонта методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с использованием красного лазера с длиной волны 550 нм, проникающего на глубину 0.1 мм, что соответствует слизистому слою пародонта (Кречина Е.К., Мустафина Ф.К., Ефремова Н.В., Ефимович О.И., Маслова В.В. Особенности микроциркуляторных нарушений при воспалительных заболеваниях пародонта. *Стоматология*. 2014; 6: 28).

Недостатком способа является невозможность определения скорости кровотока кости пародонта из-за малой глубины проникновения.

Необходимость определения скорости кровотока кости пародонта связана с различными заболеваниями пародонта, при которых страдает кровоток костной ткани пародонта, не всегда равномерно коррелирующий с кровотоком слизистой оболочки пародонта.

Техническим результатом изобретения является неинвазивное определение скорости кровотока кости пародонта, проведение исследований по изучению динамики кровотока кости пародонта с нормальной и нарушенной микроциркуляцией.

Указанный технический результат достигается в способе определения скорости кровотока кости пародонта крысы в эксперименте, в котором определяют скорость кровотока пародонта исследуемого участка методами ЛДФ и УЗДГ, проводят пробу ацетилхолина хлорида (АХ) на исследуемом участке пародонта с экспозицией 1 мин., затем определяют максимальное значение скорости кровотока пародонта методами ЛДФ и УЗДГ и определяют скорость кровотока кости пародонта по формуле:

$$U_{кости} = U_1 - (U_2 - U_1) \times L_1 / (L_2 - L_1),$$

где:

$U_{кости}$  - значение скорости кровотока кости пародонта, мл/с/см<sup>3</sup>;

$L_1$  - значение скорости кровотока пародонта до пробы с АХ, измеренное методом ЛДФ, перфузионные единицы;

$U_1$  - значение скорости кровотока пародонта до пробы с АХ, измеренное методом УЗДГ, мл/с/см<sup>3</sup>;

$L_2$  - максимальное значение скорости кровотока пародонта после пробы с АХ, измеренное методом ЛДФ, перфузионные единицы;

$U_2$  - максимальное значение скорости кровотока пародонта после пробы с АХ, измеренное методом УЗДГ, мл/с/см<sup>3</sup>.

Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла использовали пробу с вазоактивным веществом - АХ. АХ позволяет оценить эндотелий-зависимую

вазодилатацию, поскольку через воздействие АХ на мускариновые рецепторы эндотелия увеличивается образование вазодилататоров NO, PGI<sub>2</sub>, EDHF, информирующих о состоянии механизмов, определяющих как базальный тонус, так и расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки (Newton DJ. et al. Role of endothelium-derived hyperpolarising factor in acetylcholine-mediated vasodilatation in skin. *Int Angiol.* 2013 Jun; 32 (3): 312-8).

Известно также, что АХ при аппликации на слизистую оболочку влияет на артериолы подслизистого слоя, что подтверждает глубину проникновения АХ до надкостницы, не включая ее (Власов Т.Д. Механизмы гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Часть 2 // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002. №4. С. 68-73).

Таким образом, реакция сосудов на поверхностную аппликацию АХ возникает в сосудах слизистой оболочки и отсутствует в надкостничном и костном слоях пародонта.

Экспериментально установлено, что прирост скорости кровотока на воздействие АХ достигает максимального значения после аппликации АХ, затем снижается и достигает исходного уровня (фиг. 1, 2).

Разница в цифрах прироста кровотока на аппликацию АХ методом УЗДГ (фиг. 1) и методом ЛДФ (фиг. 2) связана с тем, что показатели кровотока, полученные с помощью УЗДГ, включают и кровоток в кости нижней челюсти, который не изменяется при аппликации АХ.

Измерение скорости кровотока пародонта методом ЛДФ сводится к измерению скорости кровотока в слизистом слое пародонта в условных перфузионных единицах.

Измерение скорости кровотока пародонта методом УЗДГ в соответствующих единицах измерения мл/с/см<sup>3</sup> позволяет измерить суммарный показатель скорости кровотока во всех слоях пародонта, включая слизистую, надкостницу и часть кости. При этом скоростью кровотока в надкостничном слое можно пренебречь.

Так как изменение скорости кровотока пародонта на воздействие АХ происходит только в слое слизистой пародонта, то прирост скорости кровотока при измерении различными методами ЛДФ и УЗДГ один и тот же, но выражен в разных единицах измерения.

Таким образом, формула для оценки скорости кровотока кости пародонта основана на следующих положениях:

$$L2 - L1 = U2 - U1, \quad (1)$$

Скорость кровотока пародонта U1 является суммой кровотоков Uкости и Uслизистой до воздействия АХ:

$$U1 = Uкости + Uслизистой\_до\ АХ. \quad (2)$$

Скорость кровотока пародонта U2 является суммой кровотоков Uкости и Uслизистой после воздействия АХ:

$$U2 = Uкости + Uслизистой\ после\ АХ, \quad (3)$$

тогда:

$$U2 - U1 = Uслизистой\ после\ АХ - Uслизистой\ до\ АХ. \quad (4)$$

Считаем, что ультразвук проникает в кость до и после воздействия АХ одинаково, а прироста кровотока в кости не появляется.

Относительным изменением скорости кровотока пародонта методом ЛДФ является отношение:

$$(L2 - L1) / L1: \quad (5)$$

Относительным изменением скорости кровотока пародонта методом УЗДГ является

отношение

$$\text{(Услизистой после АХ – Услизистой до АХ)} / \text{Услизистой до АХ. (6)}$$

Следовательно:

$$\begin{aligned} & \text{(Услизистой после АХ – Услизистой до АХ)} / \text{Услизистой до АХ} = \\ & = (L2-L1)/L1, \quad (7) \end{aligned}$$

откуда

$$\begin{aligned} \text{Услизистой до АХ} &= \text{(Услизистой после АХ – Услизистой до АХ)} \times \\ & \times L1/(L2-L1). \quad (8) \end{aligned}$$

Подставляя выражение (4) в выражение (8), получаем выражение (9)

$$\text{Услизистой до АХ} = (U2 - U1) \times L1/(L2-L1). \quad (9)$$

Из выражения (2) имеем:

$$\text{Укости} = U1 - \text{Услизистой до АХ} \quad (10)$$

Подставляя выражение (9) в выражение (10) получаем выражение (11)

$$\text{Укости} = U1 - (U2 - U1) \times L1/(L2-L1) \quad (11)$$

Полученная математическая формула позволяет определить скорость кровотока в кости пародонта в единицах измерения УЗДГ.

Сущность способа иллюстрируется фиг. 1,2,

где:

на фиг. 1 - динамика показателей скорости кровотока в пародонте крыс без патологии микроциркуляции пародонта на воздействие АХ методом УЗДГ в процентах к исходному значению;

на фиг. 2 - динамика показателей скорости кровотока в пародонте крыс без патологии микроциркуляции пародонта на воздействие АХ методом ЛДФ в процентах к исходному значению.

Способ осуществляют, например, следующим образом.

Исследование кровотока в пародонте крысы проводят под анестезией, для чего вводят смесь: золетил 50 (VIRBAC, Франция) и ксилазин (Interchemiewerken «DeAdelaar B.V.», Нидерланды) в равных объемах в дозе 0,5 мл/кг. Сразу после засыпания крысу помещают на термостатируемый столик TSCAT-2LV controller (Physitemp) с ректальным температурным датчиком. Температуру тела поддерживают в диапазоне  $37,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

Измеряют L1 методом ЛДФ. ЛДФ проводят с использованием лазерного флоуметра BLF21 фирмы «Transonic» (США) с иглообразным датчиком, тип N, длина волны  $\lambda=780$  нм). Этот прибор позволяет исследовать кровотоки в участке ткани, равном  $1 \text{ мм}^3$  на глубине исследуемого участка ткани до 1 мм. Датчик устанавливают перпендикулярно поверхности слизистой оболочки в области проекции бифуркации корней до соприкосновения без давления с помощью лабораторного штатива.

В виду анатомических особенностей крысы, таких как: мощная кортикальная пластинка с вестибулярной стороны, довольно узкая альвеолярная часть нижней челюсти, вытянутая в вестибуло-оральном направлении и полуэллипсоидной формы, хорошо развитая мышечная структура языка, для лучшей визуализации процессов, установки датчика и снятия данных используют стоматологические бинокуляры SANYO.

Измеряют U1 методом УЗДГ. УЗДГ проводят с помощью прибора «Минимакс-Доплер-К» с использованием двухэлементного высокочастотного ультразвукового датчика с частотой 25 МГц. Диаметр рабочей части датчика, находящейся в

непосредственном контакте с тканью, составляет 1,5 мм. Акустический гель не используют в виду предупреждения искусственного увеличения толщины слизистой оболочки и достаточного контакта датчика с поверхностью. Определяют тканевую перфузию слизистой оболочки и подлежащих тканей на глубине до 3,5 мм и регистрируют интегральную величину скорости кровотока. Угол установки датчика к исследуемой поверхности составляет 60°, что соответствует наилучшему акустическому и визуальному доплеровскому сигналу. Правильная установка датчика в зону локации подтверждается с помощью акустического и визуального сигналов (звуковое оборудование и спектрограммы на программном обеспечении обоих доплерографов).

После наложения на экватор первого премоляра нижней челюсти слева датчик УЗДГ продвигают книзу, в характерную область краевой десны в проекции бифуркации корней с язычной стороны.

Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла пародонта проводят функциональную пробу с АХ в виде аппликации с АХ на исследуемый участок пародонта.

Абсолютная доза апплицируемого АХ, полученная путем взвешивания аппликаторов из фильтровальной бумаги диаметром 6 мм на электронных весах OHAUS Adventurer без АХ и с нанесенным АХ, составляет 0,0118 мг 3% раствора АХ.

Аппликатор, смоченный АХ, накладывают на исследуемую область пародонта с экспозицией 1 мин, после чего его убирают, измеряют максимальную скорость измененного кровотока пародонта способами ЛДФ и УЗДГ. Получают значения L2 и U2 соответственно.

Определяют скорость кровотока кости пародонта по формуле:

$$U_{кости} = U1 - (U2 - U1) \times L1 / (L2 - L1),$$

Заявляемый способ дает возможность неинвазивного определения скорости кровотока кости пародонта крысы в эксперименте.

Сущность способа подтверждается следующим экспериментальным примером.

Пример. Определение скорости кровотока кости пародонта у крыс без патологии микроциркуляции пародонта и у крыс с медикаментозно-ассоциированным нарушением микроциркуляции пародонта. В исследование было взято 36 крыс самцов линии Вистар (ФГУП «питомник лабораторных животных «Рапполово») 6-месячного возраста со средними показателями веса 380-440 г. Животные содержались на неограниченном потреблении корма (стационарный рацион для лабораторных крыс К-120, ООО «Лаборатор-корм», РФ) и воды.

Часть крыс подверглись медикаментозному воздействию, вызывающему нарушение микроциркуляции пародонта. Скорость кровотока определяли у крыс в группе без патологии и в группе с патологией пародонта.

В обеих группах соответствии с заявленным способом были определены показатели L1 и U1 методами ЛДФ и УЗДГ до пробы с АХ. Затем проводили пробу с АХ на исследуемом участке с экспозицией 1 мин., после чего аппликацию удаляли и определяли показатели L2 и U2, соответствующие максимальному значению скорости измененного кровотока пародонта, методами ЛДФ и УЗДГ.

Произвели определение скорости пародонта  $U_{кости}$  по формуле:

$$U_{кости} = U1 - (U2 - U1) \times L1 / (L2 - L1),$$

где:

1. У крыс без патологии микроциркуляции пародонта были получены следующие показатели:

$$L1 = 8,6 \text{ перф. ед}; U1 = 1,0 \text{ мл/с/см}^3; L2 = 15,6 \text{ перф. ед}; U2 = 1,3 \text{ 0 мл/с/см}^3$$

$$U_{кости} = 1,0 - (1,30 - 1,0) \times 8,6 / (15,6 - 8,6) = 0,63 \text{ мл/с/см}^3$$

2. У крыс с медикаментозно-ассоциированным нарушением микроциркуляции пародонта:

$$L1 = 5,5 \text{ перф. ед}; U1 = 0,8 \text{ мл/с/см}^3; L2 = 9,8 \text{ перф. ед}; U2 = 1,1 \text{ мл/с/см}^3$$

$$U_{кости} = 0,8 - (1,1 - 0,8) \times 5,5 / (9,8 - 5,5) = 0,42 \text{ мл/с/см}^3$$

Заявляемый способ дает возможность неинвазивного определения скорости кровотока кости пародонта крысы в эксперименте, позволяет проводить исследования по изучению динамики кровотока кости пародонта с нормальной и нарушенной микроциркуляцией.

#### (57) Формула изобретения

Способ определения скорости кровотока кости пародонта крысы в эксперименте, отличающийся тем, что определяют скорость кровотока пародонта исследуемого участка методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и методом ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), проводят пробу ацетилхолина хлорида (АХ) на исследуемом участке пародонта с экспозицией 1 мин, затем определяют максимальное значение скорости кровотока пародонта методами ЛДФ и УЗДГ и определяют скорость кровотока кости пародонта по формуле

$$U_{кости} = U1 - (U2 - U1) \times L1 / (L2 - L1),$$

где

$U_{кости}$  - значение скорости кровотока кости пародонта,  $\text{мл/с/см}^3$ ;

$L1$  - значение скорости кровотока пародонта до пробы с АХ, измеренное методом ЛДФ, перфузионные единицы;

$U1$  - значение скорости кровотока пародонта до пробы с АХ, измеренное методом УЗДГ,  $\text{мл/с/см}^3$ ;

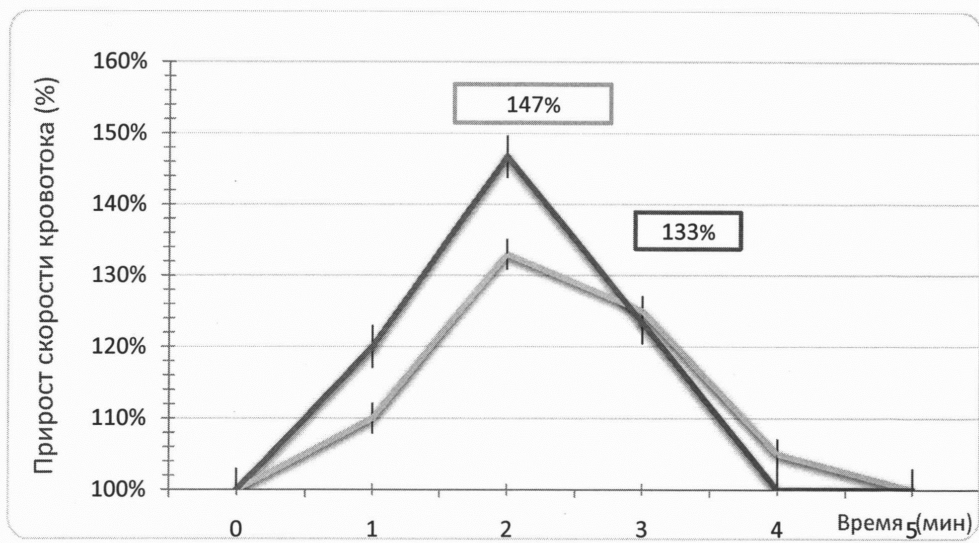
$L2$  - максимальное значение скорости кровотока пародонта после пробы с АХ, измеренное методом ЛДФ, перфузионные единицы;

$U2$  - максимальное значение скорости кровотока пародонта после пробы с АХ,

измеренное методом УЗДГ,  $\text{мл/с/см}^3$ .

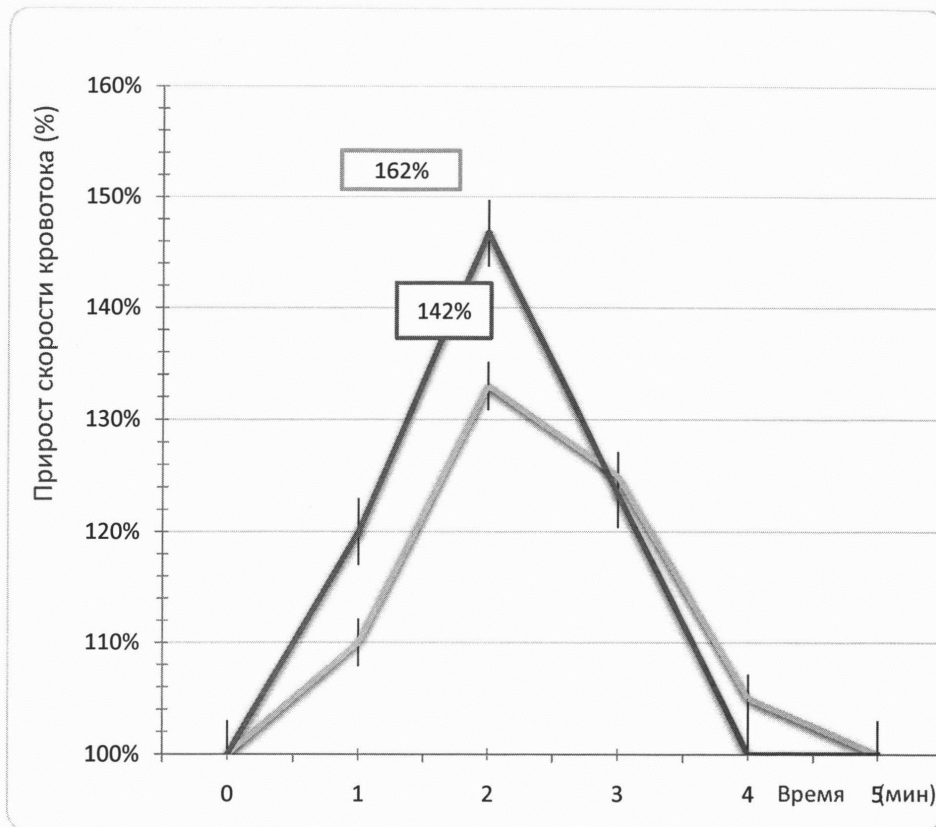


1



Фиг.1

2



Фиг.2