

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ОБЛАСТИ ПАРОДОНТА КРЫС ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. А. Л. Петросян¹*, С. И. Кутукова¹, С. Г. Чефу¹, С. А. Косач¹, Г. А. Косач¹,
А. И. Яременко¹, Т. Д. Власов¹

¹Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет
им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
*e-mail: 89119309875@mail.ru

Поступила в редакцию 29.11.2018 г.
Принята к публикации 02.12.2018 г.

В мире существует довольно высокая распространенность онкологических осложнений, в частности, развитие остеонекрозов на фоне применения препаратов группы бисфосфонатов. Описано несколько причин, способствующих их развитию. Перед нами была поставлена задача оценить микрогемодинамику в развитии медикаментозных остеонекрозов на экспериментальной модели крыс. В нашей работе проводилось введение золедроновой кислоты в течение 3 нед. крысам линии Вистар, исследование линейной скорости кровотока с помощью лазерной и высокочастотной ультразвуковой доплерографии в области пародонта удаленного зуба при аппликации вазоактивного вещества (3%-ный раствор ацетилхолина) в течение 1 мин. Оценка изменения структуры костной ткани проводилась посредством компьютерной томографии головы исследуемых групп крыс. Было выявлено резкое снижение микрогемодинамики на фоне применения золедроновой кислоты в течение 3 недель. Найдено снижение кровотока в слизистой оболочке и, в большей степени, в костной ткани. Полученные данные коррелировали с разными гипотезами воздействия бисфосфонатов на кровоток. Золедроновая кислота достоверно вызывала нарушения периостального кровотока слизистой оболочки за счет комплекса нарушений, в который входят как клеточный компонент (нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов слизистой оболочки), так снижение интенсивности микроциркуляции в слизистой оболочке и в костной ткани.

Ключевые слова: бисфосфонатный остеонекроз челюсти, ультразвуковая высокочастотная доплерография, лазерная доплеровская флоуметрия

DOI: 10.1134/S0869813919040083

В настоящее время одной из наиболее важных медицинских проблем являются онкологические заболевания в связи с их частой встречаемостью и социальной значимостью. Нередко лечение онкологических заболеваний сопровождается осложнениями, которые требуют профилактики и коррекции с целью их минимизации. Одним из таких осложнений является остеонекроз, который возникает на фоне применения бисфосфонатов. Бисфосфонаты применяются для профилактики остеопороза или патологических переломов костей, в том числе часто и при онкологических заболеваниях. При нанесении травмы (удалении зуба), на фоне развития иммунодефицита, вызванного опухолью или противоопухолевым лечением, у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, нередко развивается остеонекроз верхней или нижней челюсти как осложнение терапии бисфосфонатами. С момента

описания в 2003 г. [1] до настоящего времени механизм развития бисфосфонатного остеонекроза не изучен. Наиболее значимыми факторами, запускающими механизмы остеонекроза считаются: наследственный фактор [2], нарушение метаболизма костной ткани [3], нарушение иммунной регуляции и избыточное воспаление [4], ускорение апоптоза остеобластов и остеоцитов [5]. В то же время в некоторых работах отмечается патогенетическое значение нарушения кровообращения, связанного с тромбозом сосудов [6], а также повреждением эндотелия [7], что приводит к нарушению кровообращения в костной ткани. Перечисленные механизмы развития остеонекроза не являются взаимоисключающими, тем более что многие из них описаны на фоне комплексного применения противоопухолевой терапии.

В связи с этим целью настоящей работы явилось исследование локальной микрогемодинамики в пародонте крыс на фоне применения золедроновой кислоты для оценки возможного влияния действия бисфосфонатов на сосудистый компонент при развитии остеонекроза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на 36 крысах-самцах линии Вистар (ФГУП “питомник лабораторных животных “Рапполово”) 6-месячного возраста со средними показателями массы тела 380–440 г. Животные содержались при неограниченном потреблении корма (стационарный рацион для лабораторных крыс К-120, ООО “Лаборатор-корм”, РФ) и воды [8]. Все эксперименты на животных проводились в соответствии с принципами Базельской декларации, одобрения биоэтического комитета Института и рекомендациями, используемыми при проведении работ на животных (8).

Все животные были разделены на три основные группы:

1 – контрольная группа. Крысы не подвергались никакому воздействию в течение всего исследования;

2 – группа сравнения. Крысам 1 раз в неделю в течение 3 нед. внутривенно вводился физиологический раствор в объеме 0.5 мл, время инфузии составляло 1 мин;

3 – опытная группа. Крысам 1 раз в неделю в течение 3 нед. внутривенно вводилась золедроновая кислота – 0.18 мг/кг массы тела в объеме 0.5 мл, время инфузии составляло 1 мин.

Кровоток в пародонте крыс оценивали перед первой (0 неделя) и через 3 дня после последней инъекции препарата. Кровоток оценивался в условиях анестезии с помощью двух методов: высокочастотной ультразвуковой доплерографии и лазерной доплеровской флоуметрии.

Исследование кровотока в пародонте производилось под анестезией, которая воспроизводилась введением смеси золетила 50 + ксилазина в равных объемах в дозе 0.5 мл/кг массы тела. Использовали золетил 50 (VIRBAC, Франция) и ксилазин (Interchemie werken “De Adelaar B.V.”, Нидерланды). Сразу после засыпания крыс помещали на термостатируемый столик TCAT-2LV controller (Physitemp) с ректальным температурным датчиком. Температура тела поддерживалась в диапазоне $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$.

Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла пародонта проводилась функциональная проба с ацетилхолином (АХ).

АХ дает возможность оценить эндотелий-зависимую вазодилатацию, поскольку он через воздействие на рецепторы эндотелия увеличивает образование NO, PGI₂, EDHF [13].

Для стандартизации воздействующей дозы АХ его 3%-ный раствор наносили с помощью аппликаторов из фильтровальной бумаги диаметром $\phi = 6$ мм.

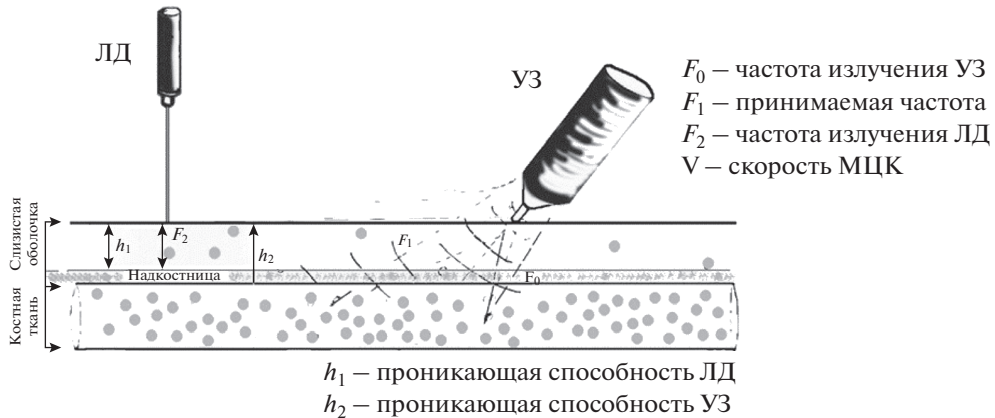


Рис. 1. Сравнительная характеристика проникающей способности доплерографов (схема).

В предварительной серии исследований аппликаторы взвешивали на электронных весах OHAUS Adventurer без и с АХ, получали абсолютные показатели дозы апплицируемого АХ (0.0118 мг 3%-ного раствора).

Ультразвуковая высокочастотная доплерография (УЗВЧ) проводилась 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, составлял 1.5 мм. Акустический гель не использовался ввиду предупреждения искусственного увеличения толщины слизистой оболочки и достаточного контакта датчика с поверхностью. Определялась тканевая перфузия слизистой оболочки и глублежащих тканей на глубине до 3.5 мм и регистрировалась интегральная величина кровотока [3]. Угол установки датчика к исследуемой поверхности составляет 60° , что соответствует наилучшему акустическому и визуальному доплеровскому сигналу. Правильная установка датчика в зону локации подтверждалась с помощью визуального и акустического сигнала. После наложения на экватор премоляров 4 сегмента, датчик ультразвукового доплерографа продвигался книзу, в характерную область краевой десны в проекции бифуркации корней с язычной стороны.

После проведения качественной оценки доплерограммы по форме огибающей спектра определялся количественный показатель Q_{as} – систолическая объемная скорость по кривой средней скорости.

Аппликаторы, смоченные АХ, накладывали на исследуемую область пародонта на 1 мин, после чего в течение последующих 6 мин измеряли кровотоки и рассчитывали статистические данные показателей линейной и объемной скоростей кровотока, а также прирост в скорости в процентах к исходному уровню.

Лазерная доплеровская флоуметрия проводилась с использованием лазерного флоуметра BLF21 фирмы “Transonic” (США) с иглообразным датчиком (тип N). Этот прибор позволяет исследовать кровотоки в участке ткани равном 1 мм^3 на глубине исследуемого участка ткани до 1 мм. Датчик (длина волны $\lambda = 780 \text{ нм}$) устанавливали перпендикулярно поверхности слизистой оболочки до соприкосновения без давления с помощью лабораторного штатива (рис. 1).

Датчик устанавливался перпендикулярно поверхности исследуемой ткани, в частности, в области проекции бифуркации корней. Ввиду анатомических особенностей крыс таких как: мощная кортикальная пластинка с вестибулярной стороны

[9], довольно узкая альвеолярная часть нижней челюсти [10], вытянутая в вестибуло-оральном направлении и полуэллипсовидной формы, хорошо развитая мышечная структура языка [11], для лучшей визуализации процессов установки датчика и снятия данных, были использованы стоматологические бинокляры SANYO.

Аналогично предыдущему опыту экспозиция дисков с АХ составляла 1 мин, снятие показателей продолжалось до полного восстановления контрольных значений скорости кровотока. Данные показателей фиксировались в компьютерной программе Biopac Student Lab PRO. Показатели регистрировали в перфузионных единицах, после чего производили расчеты в условных единицах.

При оценке динамики изменений кровотока после ацетилхолин-стимулированной вазодилатации сосудов слизистой оболочки пародонта крыс с помощью обоих методов оценивались следующие показатели:

- T_1 – время начала реакции (мин); где T_1 представляет собой время, которое прошло от аппликации ацетилхолина до начала изменений в скорости кровотока;
- T_{\max} – время наступления максимума реакции (мин); где T_{\max} представляет собой время, которое прошло от аппликации ацетилхолина до достижения максимального изменения скорости кровотока;
- A – амплитуда реакции (в % к исходному уровню); где A – отношение разности между первоначальными показателями уровня кровотока и измененным уровнем к изначальному уровню кровотока, умноженное на 100%;
- T_2 – время восстановления кровотока к исходному уровню (мин); где T_2 – время, которое прошло от начала фиксации изменений в скорости кровотока до возврата к первоначальным показателям. Кроме того, применялся расчетный показатель площадь под кривой (AUC, area under curve), динамики сосудистых реакций, выраженной в процентах к исходному кровотоку в разные временные интервалы.

Мы использовали два метода, дублирующих друг друга, для получения более объективной информации, поскольку показано, что при измерении кровотока в мягких тканях сравнение двух методов доплерографии дает сходные результаты в относительных единицах и степень прироста кровотока на один и тот же стимул была одинаковой, как было показано в работе Н. Lenasi и соавт. [12].

Площади под кривой, рассчитывались методом Симпсона–Ньютона. Использование рангового критерия Манна и Уитни подтвердило статистическую достоверность различий между группами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При исследовании кровотока в пародонте крыс до начала введения препаратов золедроновой кислоты была отмечена следующая динамика на аппликацию ацетилхолина: прирост кровотока начинался на 1-й минуте после окончания воздействия ацетилхолина, на второй минуте достигал максимальных значений прироста, после чего снижался и достигал исходного уровня к 5-й минуте (табл. 1, 2). Введение физиологического раствора в течение 3-х недель не изменило характер реактивности сосудов пародонта крысы на аппликацию ацетилхолина, что было подтверждено с помощью обеих методик регистрации кровотока. В то же время амплитуда ацетихолиновой стимуляции прироста объемного кровотока в пародонте, выявленная методом лазерной доплерографии во всех исследованиях была выше, чем при измерении методом ультразвуковой доплерографии.

После 3-недельного применения золедроновой кислоты, динамика реакции сосудов МЦР пародонта изменилась. Так, при исследовании методом ультразвуковой доплерографии максимальный прирост кровотока (A) отмечался также на второй минуте и составил $133 \pm 5\%$, что достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. При этом скорость прироста кровотока также была ниже в

Таблица 1. Динамика реакции сосудов пародонта крыс на аппликацию АХ, определенная методом ультразвуковой доплерографии – мл/с/см³

Показатели	Гр. 1 Контрольная	Гр. 2 Золедроновая кислота	Вероятность различий
			<i>p</i>
Исходно	1.0 (0.7–1.2)	0.8 (0.6–1.1)	0.22
1 мин	1.2 (1.1–1.3)	1.1* (0.8–1.1)	0.01
2 мин	1.5 (1.3–1.8)	1.2* (1.1–1.4)	0.01
3 мин	1.2 (1.0–1.2)	1.0 (0.8–1.6)	0.71
4 мин	1.1 (0.8–1.3)	0.9 (0.9–1.3)	1.0
5 мин	1.0 (0.7–1.1)	0.8 (0.7–1.1)	0.8
T_1	1.0 (0.5–1)	0.8 (0.6–1.1)	0.01
T_{\max}	1.5 (1.3–1.8)	1.2* (1.1–1.4)	0.01
<i>A</i>	147.00 (140.05–164.64)	133 (125–155)	0.51
T_2	1.0 (0.7–1.1)	0.8 (0.7–1.1)	0.8

Данные представлены в виде: Медиана (Q1–Q3) где Q1 – 1-й квартиль (25%), Q3 – 3-й квартиль (75%).

Таблица 2. Динамика реакции сосудов пародонта крыс на аппликацию АХ, определенная методом лазерной доплерографии (перф. Ед.)

Показатели	Гр. 1. Контрольная	Гр. 2. Золедроновая кислота	Вероятность различий <i>p</i>
Исходно	8.6 (7.6 – 9.1)	5.5* (5.0–7.5)	0.03
1 мин	12.0 (10.39–14.3)	8.2 (8.0–10.0)	0.51
2 мин	13.6 (11.3–14.8)	9.8* (8.8–11.0)	0.04
3 мин	9.7 (8.1–10.2)	8.0 (7.4–9.0)	0.3
4 мин	9.0 (8.4–9.8)	9.0 (7.2–10.0)	0.1
5 мин	8.8 (7.8–9.4)	7.2 (6.8–9.2)	0.43
T_1	8.6 (7.6 – 9.1)	5.5* (5.0–7.5)	0.03
T_{\max}	13.6 (11.3–14.8)	9.8* (8.8–11.0)	0.04
<i>A</i>	164.26 (150.00–184.22)	148 (125–155)	0.61
T_2	8.8 (7.8–9.4)	7.2 (6.8–9.2)	0.43

Обозначения те же, что и в табл. 1.

группе с введением золедроновой кислоты по сравнению с контролем, что отмечалось на 1-й минуте исследования. Изменения АХ-индуцированной реакции сосудов пародонты крысы, полученные с помощью метода лазерной доплерографии, имели такую же динамику: отмечалось снижение амплитуды реакции и замедление начала реакции по сравнению с контрольной группой животных.

Мы проанализировали механизмы, лежащие в основе различной степени прироста кровотока, измеряемого с помощью двух методов доплерографии. Известно, что глубина измерения, проводимого с помощью лазерной доплерографии составляет около 1 мм в объеме ткани 1 мм³. Это означает, что метод лазерной доплерографии позволяет определять показатели кровотока только в толще слизистой оболочки, но не в кости нижней челюсти. Кроме того, оптические методы оценки кровотока в костной ткани затруднительны в связи с ее плотными оптическими свойствами. Ультразвуковое исследование, напротив, с учетом выбора датчика 25 МГц,

имеет возможность фиксировать кровоток на глубину до 3.5 мм, и оптическая плотность для данного метода не имеет значения. Следовательно, мы измеряли кровоток как в слизистой, так и в надкостнице и кости. В то же время, реакция сосудов на поверхностную аппликацию ацетилхолина возникает преимущественно в сосудах слизистой оболочки. С учетом того, что была получена разница в цифрах прироста кровотока на аппликацию ацетилхолина при применении доплерографии, мы решили, что эта разница связана с тем, что показатели кровотока, полученные с помощью ультразвуковой доплерографии, включают и кровоток в кости нижней челюсти, который не изменяется при аппликации АХ. Это приводит к тому, что процент прироста кровотока при реакции на АХ, измеренный методом ультразвуковой доплерографии ниже, чем при измерении методом лазерной доплерографии. Используя эту разницу, мы рассчитали показатели кровотока подслизистых структурах (надкостница и кость) нижней челюсти крысы (заявка на патент “Способ неинвазивной оценки скорости кровотока кости” – 2018143432 от 07.12.2018.).

Для расчета использовалась формула:

$$(U_{\text{вк}}) = U_1 - L_1 \frac{(U_2 - U_1)}{(L_2 - L_1)},$$

где $U_{\text{вк}}$ – значения МЦК толщины слоя кости, полученные УЗ; L_1 – исходные показатели методом ЛДФ; U_1 – исходные показатели УЗВД; L_2 – показатели ЛДФ после аппликации АХ; U_2 – показатели УЗВД после аппликации АХ.

Исходя, из полученных расчетов, показатели кровотока в костной ткани составили:

- группы Контроля: $U_{\text{вк1}} = 1.0U - 8.6L \frac{|1.5 - 1.0|U}{|13.6 - 8.6|L} = 0.71 \pm 0.1$ [мл/с/см³],
- группы Золедроната: $U_{\text{вк2}} = 0.7U - 5.51L \frac{|1.2 - 0.7|U}{|9.8 - 5.51|L} = 0.52 \pm 0.2$ [мл/с/см³],

Данные выражались в абсолютных значениях (мл/с/см³), полученных методом УЗВД.

Таким образом, мы получили данные, что на фоне введения золедроновой кислоты происходит уменьшение кровотока не только в слизистой оболочке, но также и в костной ткани нижней челюсти крысы.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Получены данные, что в ответ на аппликацию ацетилхолина у крыс, которым вводилась золедроновая кислота, отмечалась менее выраженная реакция сосудов пародонта. Хорошо известно, что увеличение притока крови на воздействие ацетилхолина связано с эндотелий-зависимой вазодилатацией. После трехкратного введения золедроновой кислоты у крыс наблюдалось достоверное снижение эндотелий-зависимой дилатации сосудов пародонта крысы. Это может быть важным патогенетическим фактором в развитии бисфосфонатного остеонекроза, поскольку предполагает нарушение сосудистых реакций при развитии воспаления, сопровождающего любое повреждение тканей, в том числе и после удаления зуба. Данные о нарушении сосудистой реактивности при воздействии бисфосфонатов согласуются с данными литературы.

Так, в присутствии бисфосфонатов усиливалась экспрессия генов, отвечающих за остеогенез в совместной культуре эндотелиоцитов и мезенхимальных стволовых клеток, при этом в монокультуре эндотелиоцитов отмечалось снижение экспрессии ряда эндотелиальных генов (CD31, VE-кадгерин и VEGFR2), что сопровождалось развитием клеточной дисфункции [10, 13]. Еще одним механизмом повреждающего действия бисфосфонатов на эндотелиальные клетки может быть активация

апоптоза и угнетение подвижности эндотелиальных клеток, а также нарушение пролиферативной активности эндотелия. Дисфункция эндотелия также приводит и к нарушению реакций сосудов на повреждение. Так, введение золедроновой кислоты крысам сопровождалось повышением адгезии лейкоцитов, обнаружившихся в зоне некроза [1, 7], что утяжеляет расстройства кровообращения при воспалении и вносит свой негативный вклад в повреждение. Кроме того, бисфосфонаты приводят к усилению тромбоза сосудов в очаге повреждения [6].

Мы полагаем, что нарушение реактивности сосудов слизистой оболочки отражает и нарушение реактивности в других тканях, в частности в костной ткани. При расчете кровотока в кости нижней челюсти крыс мы получили подтверждение, что сосудистые нарушения отмечаются не только в слизистой оболочке, но также и в кости. Так, объемная скорость кровотока в кости крыс после введения золедроновой кислоты достоверно снижалась по сравнению с контрольной группой. Это хорошо согласуется с данными А. Janovszky и соавт. [7], которые обнаружили сосудистые нарушения периостального кровотока в нижней челюсти крысы, при том что периостальный кровоток в большеберцовой кости был интактным.

Таким образом, наши данные свидетельствуют о достоверных сосудистых нарушениях, возникающих в пародонте при введении животным золедроновой кислоты, которые проявляются как в нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации сосудов слизистой оболочки, так и в снижении интенсивности микроциркуляции в слизистой оболочке и в костной ткани. В условиях повреждения, например, при удалении зуба, или при наличии хронического процесса в области корня зуба сосудистые нарушения могут быть важным патогенетическим звеном развития остео-некроза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 61. 1115–1117. 2003.
2. Ruggiero S.L. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics.* 2013-02-01. V. 25. Issue 1. P. 11–20
3. Bartl R., Mast G. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A pathophysiologic approach. *Bone.* 42: S92–S92. 2008.
4. Andrew E., Rosenberg A., Khurana J.S. Osteomyelitis and osteonecrosis. *Diagnostic Histopathology.* 22(10): 355–368. 2016.
5. Green J.R. Bisphosphonates: Preclinical review. *Oncologist.* 9: 3–13. 2004.
6. Marx R.E., Tursun R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: A blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*: 41(3): 283–289. 2012. doi 10.1016/j.ijom.2011.12.016
7. Janovszky A., Szabó A., Varga R., Garab D., Boros M., Mester C., Beretka N., Zombori T., Wiesmann H.P., Bernhardt R., Ócsosvzski I., Balázs P., Piffkó J. Periosteal microcirculatory reactions in a zoledronate-induced osteonecrosis model of the jaw in rats. *Clin. Oral Investig.* 19(6): 1279–1288. 2015. doi 10.1007/s00784-014-1347-6
8. Белозерцева И.В., Драволина О.А., Тур М.А. Руководство по использованию лабораторных животных для научных и учебных целей в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. СПб. Изд-во СПбГМУ. 2014. [*Belozereva I.V., Dravolina O.A., Tur M.A. Rukovodstvo po ispolzovaniyu laboratornykh zhivotnykh dlya nauchnykh i uchebnykh tseley v PSPbMU im. Akad. I.P. Pavlova. [Guidelines for the use of laboratory animals for scientific and educational purposes in St. Petersburg state medical University akad. I.P. Pavlov.] St. Petersburg. 2014.*]
9. Rabelo G.D., Travençolo B.A., Oliveira M.A., Beletti M.E., Gallottini M., Silveira F.R. Changes in cortical bone channels network and osteocyte organization after the use of zoledronic acid. *Arch. Endocrinol. Metab.* 59(6): 507–514. 2015. doi 10.1590/2359-3997000000097
10. Furfaro F. A histological and micro-CT investigation in to the effect of NGF and EGF on the periodontal, alveolar bone, root and pulpal healing of replanted molars in a rat model – a pilot study. *Prog. Orthod.* 6: (15): 2. 2014. doi 10.1186/2196-1042-15-2
11. Barlagiannis D., Dietrich E., Papaliagkas V., Makri S., Toskas A., Papamitsou T. Ultrastructural aspects of the effects of L-carnitine administration on epithelial cells in the aging rat tongue. *Hippokratia.* 18(1): 32–36. 2014.

12. *Lenasi H., Potočnik N., Petrishchev N., Papp M., Egorkina A., Girina M., Skedina M., Kovaleva A.* The measurement of cutaneous blood flow in healthy volunteers subjected to physical exercise with ultrasound Doppler imaging and laser Doppler flowmetry. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 65(4): 373–381. 2017.
13. *Newton D.J., Davies J., Belch J.J., Khan F.* Role of endothelium-derived hyperpolarising factor in acetylcholine-mediated vasodilatation in skin. *Int. Angiol.* 32(3): 312–318. 2013.

Changes of Microcirculation in the Periodontal Area of Rats under the Influence of Zoledronic Acid

**A. L. Petrosyan^{a, *}, S. I. Kutukova^a, S. G. Chefu^a, S. A. Kosach^a,
G. A. Kosach^a, A. I. Yaremenko^a, T. D. Vlasov^a**

^a*Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

**e-mail: 89119309875@mail.ru*

Abstract—There is a rather high prevalence of oncological complications in the world, in particular, the development of osteonecrosis while using bisphosphonate drugs. There are several reasons for their development. We had a task to evaluate microcirculation in the development of medication-related osteonecrosis in an experimental model of rats. We administered the Zoledronic acid for 3 weeks to rats, and studied the line rate of blood flow using laser and high-frequency Doppler ultrasound in the periodontal area of an extracted tooth in rats with application of vasoactive substance Acetylcholine 3% for 1 min. The changes in the bone structure were assessed using computer tomography of the head of the examined rats. The results revealed a quick decrease in microcirculation against the background of the use of Zoledronic acid for 3 weeks. A decrease in blood flow in the mucous membrane and bone tissue was detected. The obtained data correlated with different hypotheses of the effect of bisphosphonates on the blood flow. Zoledronic acid causes a statistically significant impairment of the periosteal blood flow, the mucous membrane due to a complex of disorders, which includes the cellular component (impaired endothelium-dependent vasodilation of the mucous membrane vessels) and the reduction of microcirculation in the mucous membrane and bone tissue.

Keywords: bisphosphonate osteonecrosis of the jaw, model, ultrasonic, laser Doppler sonography

ЦИТИРОВАТЬ:

Петросян А.Л., Кутукова С.И., Чефу С.Г., Косач С.А., Косач Г.А., Яременко А.И., Власов Т.Д. Изменения микроциркуляции в области пародонта крыс под воздействием золедроновой кислоты. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 105(4): 473—480.

DOI: 10.1134/S0869813919040083

TO CITE THIS ARTICLE:

Petrosyan A.L., Kutukova S.I., Chefu S.G., Kosach S.A., Kosach G.A., Yaremenko A.I., Vlasov T.D. Changes of Microcirculation in the Periodontal Area of Rats under the Influence of Zoledronic Acid. *Russian Journal of Physiology.* 105(4): 473—480.

DOI: 10.1134/S0869813919040083