



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2014138727/14, 26.03.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.03.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
26.03.2012 US 61/615,865

(45) Опубликовано: 10.03.2016 Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: CN 1806757 A, 26.07.2006. US 2011172749 A1, 14.07.2011. US 2004067270 A1, 08.04.2004. US 4859078 A, 22.08.1989. US 2009292222 A1, 26.11.2009. RU 2369328 C1, 10.10.2009.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 25.09.2014

(86) Заявка РСТ:  
CN 2013/073205 (26.03.2013)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2013/143444 (03.10.2013)

Адрес для переписки:

123242, Москва, Кудринская площадь, 1, а/я 35,  
"Михайлюк, Сороколат и партнеры-патентные  
поверенные"

(72) Автор(ы):

**ХУАН, Чун-Синь (CN),  
ЦАЙ, Юань-Фэнь (CN),  
ВАН, Шу-Фэнь (CN)**

(73) Патентообладатель(и):

**НЬЮ ЧАЙНИЗ БИОТЕКНОЛОДЖИ  
КОРПОРЕЙШН ЛТД. (CN)**

**(54) СПОСОБ И АППАРАТ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ДАННЫХ О РАСШИРЕНИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ, ПРЕДСТАВЛЯЮЩИХ КОЖНУЮ ЛОКАЛЬНУЮ ТЕПЛОВУЮ ГИПЕРЕМИЧЕСКУЮ РЕАКЦИЮ СУБЪЕКТА**

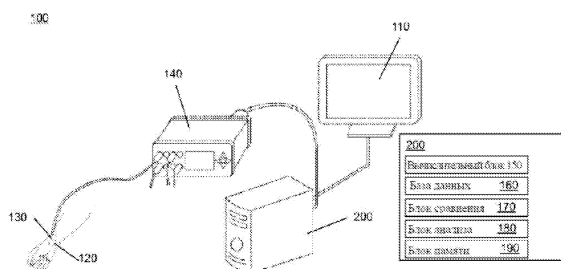
(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к средствам определения параметров расширения кровеносных сосудов. Способ получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию тела субъекта, включает выполнение базового измерения в первой области взятия проб субъекта при первой температуре и получение первого базового потока ( $RBCF_{BL}$ ) красных кровяных телец

области взятия проб и первого базового среднего артериального давления ( $P_{BL}$ ) субъекта, повышение температуры первой области взятия проб с первой температуры до второй температуры, поддержание второй температуры для начального периода нагрева, составляющего от 2 до 14 минут, и запись ряда первых начальных  $RBCF$  ( $RBCF_{I,1-n}$ ) первой области взятия проб при ряде моментов времени ( $T_{1-n}$ ) для определения первого начального максимального  $RBCF$  ( $RBCF_I$ ,

max) и запись первого начального среднего артериального давления (P<sub>1</sub>) субъекта во время начального периода нагрева, и вычисление значения параметра расширения кровеносных сосудов, где параметр расширения кровеносных сосудов равен или получен из первой начальной максимальной кожной сосудистой проводимости (CVC<sub>I, max</sub>), вычисленной по формуле:  $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_1$ , и при этом параметр расширения кровеносных сосудов, полученный из первой CVC<sub>I, max</sub>, является изменением (ΔCVC) первой начальной максимальной CVC или является начальной площадью под кривой (начальная AUC), при этом ΔCVC вычисляют по формуле:  $\Delta CVC = CVC_{I, max} - (RBCF_{BL} / P_{BL})$ , и для начальной AUC RBCF<sub>I, 1-n</sub> наносят в зависимости от T<sub>1-n</sub> для получения кривой, имеющей функцию

кривой F(X), и начальную AUC вычисляют по формуле:  $AUC = \int_0^t F(X) dX$ , где t равно или превышает время измерения RBCF<sub>I, max</sub>. Лазерный доплеровский аппарат содержит интерфейс пользователя, лазерный доплеровский детектор, нагревательный блок для нагрева области взятия проб, контроллер управления лазерным доплеровским детектором и нагревательным блоком на основе ввода пользователя или настроек по умолчанию, вычислительный блок, базу данных, содержащую нормативное значение параметра расширения кровеносных сосудов, полученного из группы здоровых субъектов, и блок сравнения значения параметра расширения кровеносных сосудов субъекта с нормативным значением. Использование изобретения позволяет повысить оперативность измерений. 2 н. и 8 з.п. ф-лы, 2 ил., 15 табл., 8 пр.



Фиг. 1

R U 2 5 7 6 5 0 5 C 1

R U 2 5 7 6 5 0 5 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014138727/14, 26.03.2013**(24) Effective date for property rights:  
**26.03.2013**

Priority:

(30) Convention priority:  
**26.03.2012 US 61/615,865**(45) Date of publication: **10.03.2016** Bull. № 7(85) Commencement of national phase: **25.09.2014**(86) PCT application:  
**CN 2013/073205 (26.03.2013)**(87) PCT publication:  
**WO 2013/143444 (03.10.2013)**

Mail address:

123242, Moskva, Kudrinskaja ploshchad, 1, a/ja 35,  
"Mikhajljuk, Sorokolat i partnery-patentnye  
poverennye"

(72) Inventor(s):

**HUANG, Chung-Shin (CN),  
TSAI, Yuan-Feen (CN),  
WANG, Shwu-Fen (CN)**

(73) Proprietor(s):

**NEW CHINESE BIOTECHNOLOGY  
CORPORATION LTD. (CN)**

(54) **METHOD AND APPARATUS FOR RECEIVING VASODILATION DATA AS INDIVIDUAL'S LOCAL COETANEOUS THERMAL HYPEREMIC RESPONSE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: method for evaluating at least one vasodilation parameter as an individual's local coetaneous thermal hyperemic response, involves taking a basic measurement in a first area of individual's samples taking at a first temperature and generating a first basic red blood cell flow ( $RBCF_{BL}$ ) of the sampling area and measuring an individual's first base mean arterial pressure ( $P_{BL}$ ), increasing a temperature of the first sampling area from the first temperature to the second temperature, maintaining the second temperature for the initial heating period making from 2 to 14 minutes, and recording a range of the first initial RBCFs ( $RBCF_{I,1-n}$ ) of the first sampling area in the range of time points ( $T_{1-n}$ ) to determine the first initial maximum RBCF ( $RBCF_{I,max}$ ), and recording the individual's first initial mean arterial pressure ( $P_I$ ) during the initial heating period, and calculating the vasodilation

parameter, wherein the vasodilation parameter equals to or originates from a first initial maximum coetaneous vascular conductivity ( $CVC_{I,max}$ ) calculated by formula:  $CVC_{I,max} = RBCF_{I,max}/P_I$ ; the vasodilation parameter derived from the first  $CVC_{I,max}$ , is a measurement ( $\Delta CVC$ ) of the first initial maximum CVC, or an initial area under curve (initial AUC);  $\Delta CVC$  is calculated by formula:  $\Delta CVC = CVC_{I,max} - (RBCF_{BL}/P_{BL})$ , and for initial AUC,  $RBCF_{I,1-n}$  is marked against  $T_{1-n}$  to plot a curve having a curve function of  $F(X)$ ; initial AUC is calculated by formula:

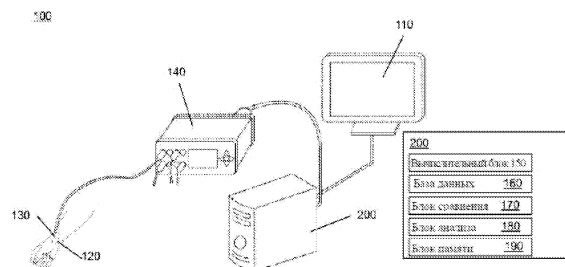
$$AUC = \int_0^t F(X)dX, \text{ wherein } t \text{ equals to or exceeds } RBCF_{I,max} \text{ measurement time.}$$

A laser Doppler apparatus comprises a user interface, laser Doppler detector, heating unit to heat the sampling area, laser Doppler detector and heating unit controller based on user input and default settings, computing unit, database

containing a standard vasodilation parameter measured in a group of healthy individuals, and a comparator unit used to compare the individual's vasodilation parameter to the standard value.

EFFECT: using the invention enables the higher measurement efficiency.

10 cl, 2 dwg, 15 tbl, 8 ex



Фиг. 1

R U 2 5 7 6 5 0 5 C 1

R U 2 5 7 6 5 0 5 C 1

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## [0001] ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Настоящее раскрытие относится к способу для получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта.

## [0003] ОПИСАНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

[0004] Предшествующие исследования показали, что определение микроциркуляторной части сосудистого русла в доступном участке тела может не только описать состояние локальной микроциркуляторной части сосудистого русла в области взятия проб, но она также хорошо согласовывается с различными расстройствами/заболеваниями, связанными с сосудистыми и неврологическими дисфункциями по всему телу. Кожная микроциркуляция, расположенная на 1-2 мм под поверхностью кожи, зачастую именуется кожным кровотоком (SkBF) и были разработаны различные методики для определения кожного кровотока.

[0005] Лазерные доплеровские методики наряду с прочими широко используются для изучения кожного кровотока. Лазерный доплеровский эффект основывается на отражении луча лазерного света. Свет подвергается изменениям длины волны (доплеровское смещение) при столкновении с движущимися кровяными тельцами. Амплитуда и распределение частот этих изменений длины волны связаны с количеством и скоростью кровяных телец. Существующие лазерные доплеровские методики включают без ограничения лазерную доплеровскую флоуметрию (LDF).

[0006] Методики LDF используют датчик, расположенный на коже, для записи скоростей и концентраций движущихся кровяных телец в небольшом объеме в 1 мм<sup>3</sup> или менее в зависимости от длины падающей волны. Может быть записано несколько различных сигналов, но чаще всего используется поток (RBCF, т.е. продукт скорости и концентрации движущихся кровяных телец в рамках зоны измерения) красных кровяных телец. Локальный нагрев кожи вызывает непосредственное и существенное расширение кровеносных сосудов в области нагрева, известное как локальная тепловая гиперемия (ЛТН). У здоровых людей постоянная локальная температура приблизительно в 42-44°C вызывает максимальное расширение кожных кровеносных сосудов. LDF, объединенная с ЛТН, является неинвазивным способом для оценивания микрососудистой реактивности и нервных и эндотелиальных функций, следовательно, ЛТН, определенная посредством LDF, была использована для исследования заболевания периферических сосудов, хронической почечной недостаточности и диабета. Кроме того, сниженная тепловая гиперемическая реакция была найдена в различных заболеваниях, таких как системная склеродермия, повреждение спинного мозга, периферическая невропатия и множественная системная атрофия.

[0007] Аксональный рефлекс человеческой кожи был предложен в качестве афферентной опосредованной реакции волокна группы С на механическое возбуждение, нагрев или химическое возбуждение. Аксональный рефлекс включает антидромное расширение кровеносных сосудов посредством высвобождения кокальцигенина и вещества Р. Блокада чувствительного нерва посредством локальных анестетиков снижает AR реакцию, вызываемую быстрым нагревом, приблизительно на 60%, указывая на то, что участие чувствительного нерва в обострении AR превышает другие факторы. Нарушения расширения кровеносных сосудов, связанного с аксональным рефлексом, могут повлиять на микроциркуляцию кожи у диабетика и при невропатии мелких нервных волокон. Аксональный рефлекс ухудшается при периферийной невропатии, при которой меньшие нервные волокна поражаются раньше больших волокон.

Поскольку невропатия проявляется раньше, чем васкулопатия при заболеваниях, связанных с периферийной невропатией, то тест, связанный с интегрированной эндотелиальной функцией, может являться не таким точным, как тест нейромедиаторной части эндотелиальной функции. Например, начальный пик под воздействием аксонального рефлекса является нейромедиаторным, тогда как максимальное расширение или начальный пик, выражаемый в виде процентного отношения максимального расширения, связывается с интегрированной нейромедиаторной и сосудисто-опосредованной эндотелиальной функцией. Следовательно, ЛГН кратковременного нагрева, которая фокусируется на нейромедиаторной части ЛГН, становится потенциальной целью и неинвазивным инструментом для сенсорного тестирования.

[0008] Дисфункция симпатической активности является широко распространенной при многих психологических, неврологических и общемедицинских заболеваниях. Количественное оценивание симпатической функции является необходимой для определения состояния заболевания и исхода лечения. За исключением исследований обобщенных симпатических функций, микронейрография является единственной методикой, которая может непосредственно записывать активность симпатического нерва в мышечной ткани, но этот инвазивный способ обычно не применяется, поскольку он сильно зависит от методики.

[0009] Улучшение аксонального рефлекса (AR) было продемонстрировано посредством норэпинефрина и другого  $\alpha$ -адреномиметического ионтофореза. Пресинаптическая блокада симпатических сосудосуживающих нервов прекращает реакцию AR на локальный нагрев кожи. Следовательно, тестирование локальной реакции кожи AR имеет возможность стать объективным способом для определения сложных воздействий острого химического и физического вмешательства на локальную симпатическую функцию и исследования факторов, связанных с симпатической активностью в здоровом и болезненном состояниях.

[0010] Изменение кожного кровотока во время ЛГН включает две главные независимые фазы, начальный максимум (т.е. начальная фаза), за которым следует низший уровень, а затем продолжительное плато (т.е. фаза плато). Начальный максимум обычно возникает в первые 5 минут после локального нагрева и, как было доказано, является первично медиаторным посредством аксонального рефлекса через антидромное возбуждение афферентного волокна группы C и находится под воздействием окиси азота и симпатических сосудосуживающих нервов. В противоположность этому, плато не возникает до тех пор, пока не пройдет 20-30 минут после локального нагрева, и в значительной степени является медиаторным посредством окиси азота (NO), которая может индуцировать непосредственное ослабление гладкой мышцы внутри стенки сосуда. Максимальное расширение кровеносных сосудов достигается непрерывным нагревом в течение по меньшей мере 35 минут. Большинство состояний техники использует данные, связанные с фазой плато (или максимальным расширением) для определения микрососудистого состояния субъекта; однако это требует больших затрат времени. Более того, продолжительный нагрев, необходимый для получения данных плато, приводит к сверх расширению кровеносных сосудов и для восстановления исходных состояний или состояний перед нагревом кровеносных сосудов обычно необходимо более 2 часов. Предшествующие исследования показали, что повторное применение локального теплового раздражителя относительно одной области взятия проб вызывает время-зависимое снижение сосудорасширяющей реакции на этот раздражитель. Этот эффект связан с временным снижением локальной чувствительности

микроциркуляции кожи до расширяющего действия NO. Соответственно, все исследования в этой области показывают, что повторное взятие проб не должно быть осуществлено до тех пор, пока не будут восстановлены исходные состояния кровеносных сосудов, или пока испытуемый не будет подвержен периоду восстановления; в ином случае полученные данные не будут отражать реальное микрососудистое состояние субъекта и являются бесполезными вследствие снижения чувствительности кровеносных сосудов. Кроме того, ранее используемые определения реакции LTN представляют интегрированные эффекты как нейро, так и эндотелиально-медиаторной функции, а не только нейромедиаторные эффекты; следовательно, они не могут быть использованы для определения локальной сенсорной и симпатической функции.

[0011] Кроме того, LDF точечного датчика была рассмотрена посредством предшествующего протокола в качестве слабо воспроизводимой. Отчасти это связано с минимальной областью записи и случайными областями записи наряду со значительной пространственной неоднородностью в плотности капилляров и крайней изменчивостью в сенсорном раздражителе. Исходя из вышеизложенного, огромные вариации в лазерном доплеровском потоке были обнаружены посредством сопоставимых областей между субъектами, посредством различных областей одного субъекта и даже посредством одной области одного человека с интервалами в минутах, часах или днях. Следовательно, эта методика не может быть использована в стандартном оценивании микрососудистой и неврологической функции и представляются альтернативные способы с большей областью записи, такие как LDI, LSCI и интегрированный датчик, однако они все еще являются времязатратными и вызывают другие ограничения. Поскольку размер держателя интегрированного датчика в сочетании с нагревательным датчиком или нагревательным датчиком LDI (а также LSCI) значительно превышает размер держателя точечного датчика в сочетании с нагревательным датчиком, то их сложно применить относительно многих расположений на теле, таких как пальцы рук, пальцы ног и неровные области на лице или суставах, что также ограничивает их использование.

[0012] Следовательно, существует неослабевающий интерес в разработке новых способов для неинвазивного получения значения параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта с достаточной воспроизводимостью данных посредством оперативного способа. Особый интерес вызывает разработка таких способов и аппаратов, при которых повторное взятие проб может быть выполнено за относительно короткий интервал по сравнению с традиционными методиками LDF/LTN.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Далее представляется упрощенное изложение раскрытия с целью предоставления читателю базового понимания. Это изложение не является широким обзором раскрытия и не определяет ключевые/критические элементы настоящего изобретения или описывает объем настоящего изобретения. Единственной его целью является представление некоторых концепций, раскрытых в данной заявке, в упрощенной форме в качестве вводной части для более подробного описания, которое представляется далее.

[0014] В одном аспекте настоящее раскрытие направлено на способ для получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта. В частности, вышеуказанная кожная локальная тепловая гиперемическая реакция субъекта относится к нервной функции (такой как сенсорная функция и симпатическая активность) субъекта, которая обычно возникает вследствие кратковременного нагрева.

Следовательно, кратковременный нагрев и соответствующий этап оценивания, предоставленный в данной заявке, являются преимущественными над долговременным нагревом при оценивании нервной функции субъекта. Более того, в клинической медицине зачастую необходимо получить информацию, связанную с сенсорной функцией и симпатической активностью. Однако долговременный нагрев, используемый традиционными способами, обычно приводит к снижению чувствительности воздействию на микрососудистую реакцию при последующем этапе взятия проб. Таким образом, настоящий способ является преимущественным, поскольку возможно минимизировать этот снижающий чувствительность эффект посредством использования информации, связанной с начальной фазой, которая требует только кратковременного нагрева.

[0015] В соответствии с вариантами осуществления настоящего способа значение параметра расширения кровеносных сосудов может быть вычислено посредством измерений, полученных в начальный период нагрева. Например, начальный период нагрева может включать первые 3-5 минут после того, как локальная температура достигнет 38-44°C. Таким образом, настоящий этап взятия проб не приведет к постоянному расширению кровеносных сосудов (или сверх расширению кровеносных сосудов) и, следовательно, повторное взятие проб может быть выполнено с интервалом менее 2 часов. Следовательно, настоящий способ является вполне оперативным по сравнению с традиционными методиками LDF/LTH. Далее полученная таким образом начальная максимальная кожная сосудистая проводимость (CVC) проявляет допустимую воспроизводимость и является подходящей для использования в качестве фактора в определении/оценивании кожной локальной тепловой гиперемической реакции субъекта.

[0016] В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего раскрытия способ включает следующие этапы. Выполнение базового измерения в первой области взятия проб при первой температуре. Во время периода базового измерения получают первый базовый поток ( $RBCF_{BL}$ ) красных кровяных телец области взятия проб и первое базовое среднее артериальное давление ( $P_{BL}$ ) субъекта. Первая базовая кожная сосудистая проводимость ( $CVC_{BL}$ ) вычисляется по следующей формуле:

$CVC_{BL} = RBCF_{BL} / P_{BL}$ . После базового измерения температура первой области взятия проб субъекта повышается от первой температуры до второй температуры и вторая температура поддерживается в течение начального периода нагрева, составляющего приблизительно 2-14 минут. Во время начального периода нагрева ряд первых начальных  $RBCF$  ( $RBCF_{I, 1-n}$ ) первой области взятия проб записывается при ряде моментов времени ( $T_{1-n}$ ) для определения первого начального максимального  $RBCF$  ( $RBCF_{I, max}$ ) области взятия проб. Тем временем, первое начальное среднее артериальное давление ( $P_I$ ) субъекта также записывается. Затем первая начальная максимальная кожная сосудистая проводимость ( $CVC_{I, max}$ ) вычисляется по следующей формуле:

$CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ . В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего раскрытия первая  $CVC_{I, max}$  используется в качестве параметра расширения кровеносных сосудов. В качестве альтернативы, параметр расширения кровеносных сосудов может быть получен из  $CVC_{I, max}$  посредством соответствующего вычисления.

[0017] В одном дополнительном варианте осуществления параметр расширения кровеносных сосудов, полученный из первой  $CVC_{I, max}$ , является изменением ( $\Delta CVC$ ) первой начальной максимальной  $CVC$ , которая получается по формуле:  $\Delta CVC = CVC_I$ ,



$\max - CVC_{BL}$ .

[0018] В другом дополнительном варианте осуществления начальная площадь под кривой зависимости концентрации от времени (начальная AUC), другой параметр расширения кровеносных сосудов, полученный из первой  $CVC_{I, \max}$ , вычисляется для

5 пояснения аккумуляирования потока крови во время первых 3-5 минут периода нагрева. Точнее говоря,  $RBCF_{I, 1-n}$  наносятся в зависимости от  $T_{1-n}$  для получения кривой,

10 имеющей функцию  $F(X)$ , и начальная AUC вычисляется по формуле  $AUC = \int_0^t F(X) dX$

, где  $t$  равняется или превышает время измерения  $RBCF_{I, \max}$ .

[0019] В дополнительных вариантах осуществления первая начальная максимальная CVC ( $CVC_{I, \max}$ ), изменение ( $\Delta CVC$ ) первой начальной максимальной CVC или начальная AUC затем отдельно или в сочетании используется для оценивания каждой локальной тепловой гиперемической реакции субъекта на конкретном участке тела.

15 [0020] В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящего раскрытия базовое измерение выполняется в течение приблизительно 2-5 минут. Однако настоящее раскрытие этим не ограничивается.

[0021] Настоящий способ является преимущественным, поскольку он главным образом основывается на измерениях сосудов, полученных во время начального периода

20 нагрева. В некоторых вариантах осуществления начальный период нагрева может составлять меньше 3 минут. Например, если область взятия проб нагревается до необходимой температуры с большей скоростью нагрева, тогда  $RBCF_{I, \max}$  может быть записан за 2 минуты. В других вариантах осуществления начальный период нагрева

25 составляет 3-10 минут, предпочтительно 3-5 минут. Однако настоящее изобретение этим не ограничивается и начальный период нагрева может быть задан в соответствии с требованием оператора; при этом для вычисления параметра (параметров) расширения кровеносных сосудов предпочтительными являются измерения, полученные во время

30 первых 10 минут, предпочтительнее во время первых 5 минут. В некоторых вариантах осуществления алгоритм, включающий  $CVC_{I, \max}$ , а также одно или несколько измерений сосудов, полученных во время более позднего времени начального периода нагрева, или один или несколько последующих этапов нагрева, следующих или непосредственно

35 следующих за начальным периодом нагрева, может быть использован для вычисления настоящего параметра расширения кровеносных сосудов. В других вариантах осуществления способ настоящего изобретения не требует дополнительного

последующего нагрева после начального этапа нагрева для предотвращения постоянного расширения кровеносных сосудов области взятия проб и, следовательно, при необходимости может быть выполнено повторное взятие проб в интервале менее 2 часов.

40 [0022] Далее варианты осуществления настоящего аспекта являются преимущественными, поскольку они являются оперативными и воспроизводимыми. Соответственно значения измерений/параметров, полученные из различных областей взятия проб в одно и то же время или в различное время, а также значения измерений/параметров, полученные одной областью взятия проб в различное время, для одного

45 субъекта также могут быть сравнены друг с другом. Более того, измерения/параметры, полученные от различных субъектов, также могут быть сравнены друг с другом.

[0023] В соответствии с вариантами осуществления настоящего раскрытия измерения сосудов, включающие первый базовый RBCF, первые начальные RBCF и первый начальный максимальный RBCF, измеряются с использованием лазерного доплеровского

датчика с диаметром менее 5 мм.

[0024] В дополнительных вариантах осуществления первая температура составляет приблизительно 28-35°C; а вторая температура составляет приблизительно 38-44°C. Все еще в качестве дополнения температура повышается со скоростью нагрева 0,02-0,2°C/сек. В различных вариантах осуществления настоящего изобретения тепло может быть непосредственно или удаленно приложено к области взятия проб.

[0025] В другом аспекте настоящее раскрытие направлено на лазерный доплеровский аппарат для реализации способа в соответствии с вышеупомянутым аспектом (асpekтами)/вариантом осуществления (вариантами осуществления).

[0026] В одном варианте осуществления система измерения включает интерфейс пользователя, лазерный доплеровский детектор, нагревательный блок, контроллер, вычислительный блок, базу данных и блок сравнения. Интерфейс пользователя настраивается на получение входных данных от пользователя и предоставление выходных данных пользователю. Лазерный доплеровский детектор настраивается на измерение по меньшей мере одного измерения сосудов в области взятия проб субъекта во время первой процедуры взятия проб. Измерение сосудов является любым из следующего: первым базовым потоком ( $RBCF_{BL}$ ) красных кровяных телец или первым базовым средним артериальным давлением ( $P_{BL}$ ), полученным во время базового измерения, или первым начальным  $RBCF$  ( $RBCF_{I, 1-n}$ ), первым начальным максимальным  $RBCF$  ( $RBCF_{I, max}$ ) или первым начальным средним артериальным давлением ( $P_I$ ), полученным во время начального периода нагрева, составляющего приблизительно 2-14 минут. Нагревательный блок настраивается на нагрев области взятия проб, а контроллер настраивается на управление лазерным доплеровским детектором и нагревательным блоком на основе введенных пользователем данных или настроек по умолчанию. Вычислительный блок настраивается на вычисление значения параметра расширения кровеносных сосудов из по меньшей мере одного измерения сосудов, где параметр расширения кровеносных сосудов равняется или получается из первой начальной максимальной кожной сосудистой проводимости ( $CVC_{I, max}$ ), вычисленной по формуле:  $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ . База данных включает нормативное значение параметра расширения кровеносных сосудов, полученного из популяции здоровых субъектов. Блок сравнения настраивается на сравнение значения расширения кровеносных сосудов субъекта с нормативным значением.

[0027] В дополнительных вариантах осуществления настоящий лазерный доплеровский аппарат может также включать блок анализа, который настраивается на оценивание функции чувствительного нерва и/или симпатической активности субъекта на основе результата сравнения из блока сравнения.

[0028] В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего раскрытия выходные данные, предоставленные интерфейсом пользователя, являются по меньшей мере одним из следующего: измерением (измерениями) сосудов, значением (значениями) параметра (параметров) расширения кровеносных сосудов, результатом сравнения из блока сравнения, результатом анализа из блока анализа.

[0029] Все еще в качестве дополнения настоящий лазерный доплеровский аппарат может также включать блок памяти, который настраивается на сохранение по меньшей мере одного дополнительного измерения сосудов, измеренного в одной области взятия проб или по меньшей мере одной отличной области взятия проб субъекта, одновременно с или после первой процедуры взятия проб. В этом случае вычислительный блок также настраивается на вычисление дополнительного значения по меньшей мере одного

параметра расширения кровеносных сосудов из по меньшей мере одного дополнительного измерения сосудов; блок сравнения также настраивается на сравнение дополнительного значения параметра расширения кровеносных сосудов субъекта с нормативным значением и/или с первым значением расширения кровеносных сосудов того же субъекта; и блок анализа также настраивается на оценивание функции чувствительного нерва и/или симпатической активности субъекта и/или реакции субъекта на вмешательство на основе результата сравнения из блока сравнения.

[0030] В различных вариантах осуществления параметр расширения кровеносных сосудов может равняться первой  $CVC_{I, \max}$ . В качестве альтернативы параметр расширения кровеносных сосудов может быть получен из первой  $CVC_{I, \max}$  в соответствии с вариантами осуществления и примерами, раскрытыми в данной заявке, а также их эквивалентами. Например, параметр расширения кровеносных сосудов, полученный из первой  $CVC_{I, \max}$  может равняться  $\Delta CVC$  или начальной AUC.

[0031] В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящего раскрытия лазерный доплеровский детектор включает датчик с диаметром менее 5 мм.

[0032] Многие сопутствующие особенности и преимущества настоящего раскрытия станут более понятны со ссылкой на следующее подробное описание.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0033] Настоящее описание станет более понятным при прочтении следующего подробного описания с учетом прилагаемых графических материалов, на которых:

[0034] на фиг. 1 показана схематическая диаграмма, иллюстрирующая лазерный доплеровский аппарат в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего раскрытия; и

[0035] на фиг. 2 показана схематическая диаграмма, иллюстрирующая области взятия проб в соответствии с одним рабочим примером настоящего раскрытия.

#### ОПИСАНИЕ

[0036] Подробное описание, предоставленное ниже, предполагается в качестве описание настоящих примеров и не предназначается для представления лишь форм, в которых настоящий пример может быть создан или использован. В описании излагаются функции примера и последовательность этапов для создания и работы примера. Однако подобные или эквивалентные функции и последовательности могут быть выполнены посредством различных примеров.

[0037] Настоящее раскрытие предоставляет неинвазивный и легко применимый способ для исследования кожной локальной тепловой гиперемической реакции субъекта из по меньшей мере одной области взятия проб в течение по меньшей мере одной сессии взятия проб. В частности, кожная локальная тепловая гиперемическая реакция связана с сенсорной функцией и/или симпатической активностью субъекта. Настоящий способ является преимущественным, поскольку он по меньшей мере является высоко воспроизводимым между различными измерениями и, следовательно, способ находит применение в областях диагностики и лечения сенсорных и/или симпатических расстройств. Например, значения одного параметра расширения кровеносных сосудов между субъектом, страдающим вышеупомянутым расстройством, и здоровым человеком существенно отличаются и последующий этап сравнения/оценивания, использующий вычисленное значение, введет полученные значения в практическое реальное использование. Настоящий способ также способен отслеживать изменения в ЛТН субъекта в течение продолжительного периода времени и определять его/ее реакции в ЛТН на возможные вредные или полезные вмешательства.

[0038] Варианты осуществления настоящего раскрытия предоставляют способы для получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта. Как было обсуждено в предпосылках создания изобретения, начальный максимум, определенный посредством точечной LDF на предплечье, не является воспроизводимым посредством существующих протоколов. В противоположность этому, измерения сосудов (и, как результат, значения параметров расширения кровеносных сосудов), полученные в соответствии со способами настоящего раскрытия, проявляют допустимые внутрисессионные и межсессионные воспроизводимости и соответственно эти значения измерений/параметров подходят для отслеживания изменений в ЛТН субъекта в течение продолжительного периода времени. Кроме того, поскольку параметр расширения кровеносных сосудов равняется или получается из первой начальной максимальной SVC, то это устраняет необходимость сбора данных из периода плато или максимума, как используется в традиционных методиках LDF/ЛТН, в которых SVC плато или максимальная SVC и другие параметры используются для последующего определения. Короткий период нагрева, приспособленный в настоящем изобретении, также является преимущественным, поскольку повторное взятие проб из одной области может быть выполнено уже через 30 минут после первого взятия проб, что дает врачу возможность выявить или определить реакции в ЛТН, которые являются результатом любого заданного лечения.

[0039] Микрососудистые дисфункции были замечены у пациентов с широким спектром расстройств. Например, повышение сенсорной чувствительности и повышение симпатической активности улучшают кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию, в то время как сенсорное нарушение и тормозящее действие со стороны симпатической нервной системы снижают кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию. Нарушения расширения кровеносных сосудов, связанного с аксональным рефлексом, также наблюдаются у пациентов, страдающих диабетом и невропатией, у которых поражена микроциркуляция кожи и меньших нервных волокон.

[0040] Невралгия тройничного нерва является невропатическим расстройством, которое вызывает гипералгезию. Чувствительный нерв субъекта, страдающего невралгией тройничного нерва, сенсibilизирован и, следовательно, улучшается кожная локальная тепловая гиперемическая реакция в конкретной области. В случае постгерпетической кожи повреждается чувствительный нерв в конкретной области и кожная локальная тепловая гиперемическая реакция снижается. Симпатический нерв пациентов, страдающих комплексным региональным болевым синдромом, находится в гиперактивном состоянии и, следовательно, может улучшить кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию в конкретной области.

[0041] Ввиду вышеизложенного, настоящее раскрытие также включает способы для оценивания/определения состояния здоровья и/или заболевания субъекта. Настоящий способ предоставляет субъективный и неинвазивный инструмент для сенсорного и симпатического тестирования и раннего оценивания периферийной невропатии посредством фокусировки на нейромедиаторной реакции кожной локальной тепловой гиперемии (или кожной ЛТН). Далее настоящий способ также является полезным для оценивания локальной симпатической активности и соматосимпатического рефлекса во время или после физических или химических вмешательств.

[0042] В одном примере это достигается путем установки нескольких нормативных значений параметра (параметров) расширения кровеносных сосудов, полученных из различных областей взятия проб популяции здоровых субъектов. Параметр расширения

кровеносных сосудов может равняться первой начальной максимальной CVC или другим полученным посредством этого параметрам; например, изменению первой начальной максимальной CVC и начальной AUC.

[0043] На практике, эти нормативные значения могут быть использованы в качестве эталонных значений для определения состояния здоровья/заболевания субъекта. Известно, что вегетативная дисфункция нервной системы может влиять на гиперемическую реактивность. Следовательно, начальные максимальные CVC, связанные с несколькими областями взятия проб, могут быть сравнены с нормативными значениями, соответственно связанными с областями взятия проб, для определения того, страдает ли субъект вегетативной дисфункцией нервной системы.

[0044] В другом примере способ оценивания/определения достигается путем сравнения начальной максимальной CVC субъекта с предыдущей или последней полученной начальной максимальной CVC для определения хода лечения или заболевания. Например, предыдущие исследования показали, что кожная локальная тепловая гиперемическая реакция ухудшается у субъектов с диабетом; в частности, вышеупомянутое нарушение обычно прогрессирует от периферийной до центральной части тела субъекта. Однако в случае субъекта с диабетом сравнение между начальными максимальными CVC, связанными с периферийной сосудистой системой и центральной сосудистой системой, является полезным для определения состояния заболевания. Также возможно использование этих нормативных значений в качестве эталонных для определения эффекта любой заданной терапии.

[0045] Правила эксплуатации настоящего изобретения описываются далее более подробно в отношении способов для получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта, способов для оценивания/определения кожной локальной тепловой гиперемической реакции субъекта, способов согласования кожной локальной тепловой гиперемической реакции с состоянием здоровья/заболевания субъекта и способов для оценивания/определения реакции субъекта на лечение. Результаты LDF/LTN, как описано ниже, указывают на то, что данные, полученные в соответствии с настоящим способом, проявляют допустимую межсессионную и/или внутрисессионную воспроизводимость и соответственно эти данные подходят для использования на этапе оценивания/определения и согласования, описанном в данной заявке.

[0046] В одном аспекте настоящее раскрытие направлено на способ для получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта.

[0047] В соответствии с одним вариантом осуществления настоящего раскрытия способ включает следующие этапы:

(a) выполнение базового измерения в первой области взятия проб субъекта при первой температуре и получение первого базового потока ( $RBCF_{BL}$ ) красных кровяных телец области взятия проб и первого базового среднего артериального давления ( $P_{BL}$ ) субъекта;

(b) повышение температуры первой области взятия проб с первой температуры до второй температуры;

(c) поддержание второй температуры для начального периода нагрева, составляющего приблизительно 2-14 минут, и запись ряда первых начальных  $RBCF$  ( $RBCF_{I, 1-n}$ ) первой области взятия проб при ряде моментов времени ( $T_{1-n}$ ) для

определения первого начального максимального RBCF ( $RBCF_{I, \max}$ ) и запись первого начального среднего артериального давления ( $P_I$ ) субъекта во время периода нагрева; и

(d) вычисление значения параметра расширения кровеносных сосудов, где параметр расширения кровеносных сосудов равняется или получается из первой начальной максимальной кожной сосудистой проводимости ( $CVC_{I, \max}$ ), вычисленной по формуле:

$$CVC_{I, \max} = RBCF_{I, \max} / P_I.$$

[0048] При практическом применении ЛТН субъекты размещаются в комнате с регулируемой температурой ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ) перед базовым измерением (этап (а)); этот этап называется акклиматизацией и предназначается для предотвращения проблем, связанных с измерением основного потока с использованием лазерной доплеровской флоуметрии. В соответствии с вариантами осуществления настоящего раскрытия период акклиматизации составляет приблизительно 30-60 минут; предпочтительно 60 минут. Далее весь этап нагрева/взятия проб, описанный в данной заявке, выполняется в одном состоянии с регулируемой температурой. В качестве дополнения в комнате также осуществляется регулировка влажности, составляющая 40-60% влажности.

[0049] В соответствии с вариантами осуществления настоящего раскрытия базовое измерение выполняется в течение по меньшей мере 2 минут. Например, период для базового измерения составляет приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 или 60 минут. Предпочтительно период для базового измерения составляет приблизительно 2-5 минут.

[0050] В одном варианте осуществления измерение потока красных кровяных телец на базовом и начальном этапах взятия проб (этапы (а) и (с)) выполняется посредством лазерной доплеровской флоуметрии точечного датчика.

[0051] На этапе (b) температура первой области взятия проб повышается путем приложения тепла непосредственно или удаленно к первой области взятия проб. Любые традиционные инструмент и методика, подходящие для предоставления тепла в область взятия проб, могут быть использованы в данной заявке. Например, по меньшей мере один термоэлектрический нагревательный элемент может быть прикреплен к датчику для предоставления тепла. В другом примере нагревательное устройство, такое как инфракрасная лампа или галогенная лампа, может быть удаленно размещено над областью взятия проб, таким образом, нагревая область взятия проб. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего раскрытия первая температура составляет приблизительно  $28-35^\circ\text{C}$ , а вторая температура составляет приблизительно  $38-44^\circ\text{C}$ . Предпочтительно, что первая температура составляет приблизительно  $33^\circ\text{C}$ , а вторая температура составляет приблизительно  $42^\circ\text{C}$  в соответствии с рабочими примерами, предоставленными ниже. Предпочтительно, что температура повышается со скоростью  $0,02-0,2^\circ\text{C}/\text{сек}$ ; предпочтительно  $0,1^\circ\text{C}/\text{сек}$ .

[0052] Не существует конкретных ограничений на области взятия проб при условии, что они доступны для взятия проб в соответствии со способами, предоставленными в данной заявке. Не имеющий ограничительного характера перечень примеров частей тела, подходящих для использования в данной заявке, включает лоб, лицо, шею, мочку уха, руку, предплечье, локоть, запястье, палец руки, грудную клетку, живот, спину, грудь, ногу, колено, лодыжку, ступню и палец ноги. Несмотря на то, что предыдущие исследования показали, что лазерные доплеровские данные, собранные с предплечья, проявляют слабую воспроизводимость вследствие значительной пространственной

неоднородности плотности капилляров предплечья, результаты нашего теста показали обратное и данные предплечья, полученные в соответствии со способами, предоставленными в данной заявке, проявляют допустимую воспроизводимость. Следовательно, в некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения первая область взятия проб располагается на одном из предплечий субъекта.

[0053] В соответствии с принципами и сущностями настоящего изобретения параметр расширения кровеносных сосудов, представляющий кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта, собирается во время первой фазы локальной тепловой гиперемической реакции. Экспериментальные результаты показали, что начальный максимальный RBCF достигается во время первых пяти минут нагрева в соответствии со способами, предоставленными в данной заявке. Следовательно, на этапе (с) вторая температура поддерживается в течение 3-5 минут, предпочтительно 3-4 минут, и поток красных кровяных телец области взятия проб во время этого периода отслеживается и записывается. Однако настоящее раскрытие этим не ограничивается. Например, более краткосрочный начальный период нагрева может быть достигнут посредством более высокой скорости нагрева и более продолжительный начальный период нагрева может быть необходим для более медленной скорости нагрева. Точнее говоря, начальный период нагрева может составлять 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 минут. Обычно начальный максимальный RBCF может быть вычислен из среднего значения данных в рамках 30 или 60 секунд в окрестности наблюдаемого пикового потока. Наши результаты, как обсуждается ниже, указывают на то, что не существует существенной разницы между средними начальными максимальными RBCF за 30 и 60 секунд и, следовательно, средний начальный максимальный RBCF за 30 секунд используется в настоящем раскрытии с целью обсуждения. В одном примере взятие проб из области взятия проб осуществляется посредством первого датчика с температурой в 32°C во время базового измерения, а затем во время начального периода нагрева первый датчик заменяется вторым датчиком с температурой в 42°C. В этом случае максимальный RBCF наблюдается приблизительно через 84,75 секунд (необработанные данные) после начала начального периода нагрева и средний начальный максимальный RBCF за 30 секунд записывается приблизительно через 104,25 секунд. Кроме того, артериальное давление субъекта во время этого периода также записывается и затем вычисляется среднее артериальное давление.

[0054] На этапе (d) вычисляется значение по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов. Параметр расширения кровеносных сосудов или другие параметры, полученные посредством этого, могут быть использованы для оценивания кожной локальной тепловой гиперемической реакции субъекта. Например, значение первой начальной максимальной кожной сосудистой проводимости ( $CVC_{I, \max}$ ) вычисляется путем деления первого начального максимального RBCF ( $RBCF_{I, \max}$ ) на первое начальное среднее артериальное давление ( $P_I$ ). В качестве другого примера изменение ( $\Delta CVC$ ) первой начальной максимальной CVC вычисляется сначала путем деления первого базового RBCF ( $RBCF_{BL}$ ) на первое базовое среднее артериальное давление ( $P_{BL}$ ) для получения первой базовой CVC ( $CVC_{BL}$ ), а затем вычитания первой базовой CVC ( $CVC_{BL}$ ) из первой начальной максимальной CVC ( $CVC_{I, \max}$ ). В соответствии с еще одним примером начальная площадь под кривой зависимости концентрации от времени (начальная AUC), в которой  $RBCF_{I, 1-n}$  наносятся в зависимости

от  $T_{1-n}$  для получения кривой, имеющей функцию  $F(X)$ , и начальная AUC вычисляется по формуле  $AUC = \int_0^t F(X) dX$ , где  $t$  равняется или превышает время измерения  $RBCF_{1, \max}$ . Например, время «t» может равняться 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 минутам в соответствии с некоторыми не имеющими ограничительного характера вариантами осуществления настоящего раскрытия.

[0055] Следует отметить, что различные известные параметры, способные представить аксональный рефлекс и/или эндотелиально-медиаторную функцию субъекта, были оценены во время экспериментов, обсужденных выше, и результаты показали, что полученная таким образом начальная максимальная SVC проявляет наиболее подходящую воспроизводимость при представлении кожных локальных тепловых гиперемических реакций по сравнению с другими параметрами, включая параметры, предложенные предыдущими исследованиями, такие как SVC плато или максимальная SVC.

[0056] Значение (значения) параметра (параметров) расширения кровеносных сосудов, полученное на этапе (d) является полезным во многих аспектах. В качестве не имеющего ограничительного характера примера осуществляется сравнение между первой начальной максимальной SVC и эталонной начальной максимальной SVC для определения того, существует ли между ними какая-либо существенная разница. Как может быть отмечено специалистами в данной области техники, также возможно установить эталонные данные относительно  $\Delta SVC$  или начальной AUC и может быть проведено оценивание на основе сравнения между данными в собранном виде и эталонными данными. Следует отметить, что с целью такого оценивания какая-либо информация, полученная во время последней части начального периода нагрева или одного или нескольких последующих этапов нагрева, следующих или непосредственно следующих за вышеупомянутым начальным периодом нагрева, не является необходимым компонентом в соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего раскрытия. Такая информация является скорее дополнительной.

[0057] В качестве дополнения отсутствует последующий нагрев после этапов (b) и (c). Таким образом, настоящий способ не приведет к постоянному расширению кровеносных сосудов области взятия проб и, следовательно, при необходимости может быть выполнено повторное взятие проб в интервале менее 2 часов.

[0058] В соответствии с различными вариантами осуществления настоящего раскрытия эталонное значение может являться нормативным значением начальных максимальных SVC, полученных из популяции здоровых субъектов или соотношения двух нормативных значений, каждое из которых связано с различной частью тела. В качестве альтернативы эталонное значение может являться по меньшей мере одной дополнительной начальной максимальной SVC, полученной от субъекта до, одновременно с или после первого этапа (этап (c)) взятия проб. Например, если первая область взятия проб располагается на первой части тела, тогда эталонная начальная максимальная SVC может равняться нормативному значению начальной максимальной SVC, связанной с первой частью тела, полученной из популяции здоровых субъектов. В этом случае будет осуществлен последующий этап сравнения/оценивания для сравнения первой начальной максимальной SVC, взятой из первой области взятия проб тестируемого субъекта, с нормативным значением начальной максимальной SVC, взятой из той же области взятия проб у здоровой популяции.

[0059] Настоящие способы также относятся к изобретению, поскольку повторное взятие проб может быть выполнено в течение двух часов после завершения первого



этапа взятия проб. Преимущественной является возможность выполнения кратковременного повторного взятия проб с использованием данных, которые не связаны с расширением кровеносных сосудов в фазе плато или максимального расширения. Следовательно, некоторые дополнительные варианты осуществления настоящего раскрытия предоставляют способы для получения второй начальной максимальной SVC одного субъекта на этапе повторного взятия проб.

[0060] Обычно этап повторного взятия проб может быть выполнен за интервал времени менее двух часов от начала первого этапа взятия проб. Точнее говоря, интервал взятия проб между любыми двумя этапами взятия проб может составлять 0,5-2 часа; предпочтительно 1 час; и предпочтительнее 45 минут. Например, интервал взятия проб может составлять 30-45 минут или 1, 1,5 или 2 часа.

[0061] В качестве дополнения физическое или химическое вмешательство может быть приложено к субъекту после завершения первого этапа взятия проб. Известно, что эти физические и химические вмешательства влияют на кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию и, таким образом, могут быть использованы для тестирования или лечения заболеваний/расстройств, связанных с микрососудистой или неврологической дисфункцией (дисфункциями). В этом случае данные, полученные при повторном взятии проб, могут быть использованы для оценивания/определения эффективности вышеупомянутого вмешательства. Пояснительные примеры физического вмешательства включают без ограничения применение тепловой энергии (тепла или криотерапии), давления, прижигания, электричества, радиочастотной (RF) энергии, лазера, радиоактивности, ультразвука, заполнения воздухом надувного баллона, вводимого в полость тела, физического трения, акупунктуры и прогревания. Не имеющий ограничительного характера перечень примеров химического вмешательства включает прием ацетилхолина, холинэргических агентов, антихолинэргических агентов, фенилэфрина, адреномиметика, адреноблокатора, никотина, нитроглицерина, ингибитора фосфодиэстеразы (такого как силденафил), противовоспалительного лекарственного средства (такого как статины), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ), простагландина, простаноидного вещества-антагониста, гистамина, антигистамина, нестероидного противовоспалительного препарата (NSAID) и анестетика.

[0062] В соответствии с вариантами осуществления настоящего раскрытия повторное взятие проб может быть выполнено во второй области взятия проб субъекта путем выполнения этапов (a) - (d), как описано выше, для получения второй начальной максимальной SVC, изменения ( $\Delta$ SVC) второй начальной максимальной SVC или второй начальной AUC, связанной со второй областью взятия проб. Затем кожная локальная тепловая гиперемическая реакция субъекта оценивается на основе по меньшей мере одной первой и второй начальных максимальных SVC или их сочетания. В качестве альтернативы, оценивание может быть проведено на основе по меньшей мере одного первого и/или второго  $\Delta$ SVC или первой и/или второй начальной AUC. Например, сравнение между первой и второй начальными максимальными SVC может быть осуществлено для определения того, существует ли между ними какая-либо существенная разница. В качестве альтернативы, первая и вторая начальные максимальные SVC могут быть сравнены с первым и вторым нормативными значениями начальных максимальных SVC, связанных с первой и второй частями тела, полученными от популяции здоровых субъектов. Все еще в качестве альтернативы, конкретное значение между первой и второй начальными максимальными SVC может быть вычислено для получения конкретного значения взятия проб; конкретное значение между первым и

вторым нормативными значениями может быть вычислено для получения нормативного конкретного значения; и может быть осуществлено сравнение между конкретным значением взятия проб и нормативным значением взятия проб для оценивания каждой локальной тепловой гиперемической реакции субъекта. Конкретное значение взятия проб может равняться соотношению первой и второй начальных максимальных SVC; и нормативное конкретное значение может равняться соотношению первого и второго нормативных значений. Следует отметить, что на этом этапе оценивания какая-либо информация, полученная во время последующего этапа нагрева, непосредственно следующего за вышеупомянутым периодом во время этапа оценивания, не является 5  
10

[0063] На практике вторая область взятия проб может располагаться в области, существенно схожей с первой областью взятия проб, хоть это и не требуется. В некоторых дополнительных вариантах осуществления вторая область взятия проб отличается от первой области взятия проб, но обе области взятия проб располагаются 15  
на одной части тела (например, голове, шее, туловище и конечностях). В качестве альтернативы две области взятия проб могут являться анатомически симметричными точками. Например, первая область взятия проб может располагаться на левом предплечье, в то время как вторая область взятия проб может располагаться на правом предплечье. Все еще в качестве альтернативы первая и вторая области взятия проб 20  
соответственно располагаются на первой части тела и второй части тела, отличной от первой части тела.

[0064] Другим аспектом настоящего раскрытия является предоставление машиновыполняемых команд, предназначенных для выполнения по меньшей мере одной задачи, связанной со способом, описанным выше. Обычно машиновыполняемые 25  
команды, такие как программные модули, включают подпрограммы, программы, объекты, компоненты, структуры данных и/или другие элементы, которые выполняют конкретные задачи или реализуют конкретные абстрактные типы данных. Как правило, в различных реализациях функциональность программных модулей может быть объединена или распределена при необходимости. В соответствии с вариантами 30  
осуществления настоящего раскрытия задачи, которые должны быть выполнены, включают повышение и поддержание температуры области взятия проб, получение начального максимального RBCF области взятия проб, вычисление начальной максимальной SVC, связанной с областью взятия проб, и сравнение начальной максимальной SVC с эталонным значением.

[0065] Настоящее раскрытие также включает лазерный доплеровский аппарат для реализации способа, описанного выше.

[0066] В соответствии с различными вариантами осуществления настоящего раскрытия лазерный доплеровский аппарат включает лазерное доплеровское устройство, приспособленное для реализации настоящего способа. Например, лазерное доплеровское 40  
устройство может быть основано на лазерной доплеровской флоуметрии (LDF).

[0067] На фиг. 1 схематически проиллюстрирован лазерный доплеровский аппарат 100 в соответствии с одним вариантом осуществления настоящего раскрытия. Обычно лазерный доплеровский аппарат 100 включает интерфейс 110 пользователя, лазерный доплеровский детектор 120, нагревательный блок 130, контроллер 140, вычислительный 45  
блок 150, базу данных 160 и блок 170 сравнения.

[0068] Интерфейс 110 пользователя настраивается на получение входных данных от пользователя и/или предоставление выходных данных пользователю. Интерфейс 110 пользователя, проиллюстрированный на фиг. 1, реализуется в качестве дисплея (или

монитора). Например, дисплей может являться сенсорным экраном, который может принимать сенсорный ввод данных и позволять пользователю выбирать определенные субъекты, изображенные на экране. Однако настоящее изобретение этим не ограничивается. Лазерный доплеровский аппарат 100 может также включать одно или несколько устройств вывода (таких как динамики, принтер и тому подобное) и/или устройств ввода (например, мышь, клавиатура или регулировочная ручка или кнопка), которые по отдельности или в сочетании друг с другом могут реализовывать интерфейс 110 пользователя.

[0069] Лазерный доплеровский детектор 120 настраивается на измерение по меньшей мере одного измерения сосудов в области взятия проб субъекта во время одной или нескольких процедур взятия проб. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления настоящего раскрытия лазерный доплеровский детектор включает датчик, который может являться точечным датчиком или интегрированным датчиком. В некоторых вариантах осуществления настоящего раскрытия датчик имеет диаметр менее 5 мм, предпочтительно менее 2,5 мм; предпочтительнее менее 1,5 мм. Использование датчиков с меньшим диаметром является чрезвычайно преимущественным в случае, если взятие проб должно быть осуществлено в меньших областях взятия проб, поскольку интегрированный датчик в сочетании с нагревательным датчиком обычно имеет слишком большой размер для размещения на многих участках тела.

[0070] Не имеющие ограничительного характера примеры измерений сосудов включают  $RBCF_{BL}$ ,  $P_{BL}$ ,  $RBCF_{I, 1-n}$ ,  $RBCF_{I, max}$  и  $P_I$ . В одном варианте осуществления измерения сосудов, записанные посредством лазерного доплеровского детектора 120, предоставляются пользователю через интерфейс 110 пользователя.

[0071] Нагревательный блок 130 настраивается на нагрев области взятия проб. Нагревательный блок 130, как проиллюстрировано на фиг. 1, нагревает область взятия проб путем непосредственного контакта с областью взятия проб. Однако настоящее раскрытие этим не ограничивается. В других вариантах осуществления нагревательный блок является удаленным средством нагрева, которое предоставляет тепловую энергию на область взятия проб без непосредственного контакта с ней.

[0072] Контроллер 140 настраивается на управление лазерным доплеровским детектором 120 и нагревательным блоком 130 на основе входных данных пользователя или настроек по умолчанию. Следует отметить, что несмотря на то, что контроллер 140 и интерфейс 110 пользователя иллюстрируются в качестве двух физически отдельных компонентов на фиг. 1, настоящее изобретение этим не ограничивается. Например, в некоторых вариантах осуществления часть или вся функциональность интерфейса 110 пользователя может быть реализована в качестве одной или нескольких регулировочных ручек или кнопок на контроллере 140, так что пользователь может предоставить входные данные на контроллер посредством регулировки ручки или кнопки.

[0073] Вычислительный блок 150, база данных 160 и блок 170 сравнения работают совместно для обработки измерений, полученных лазерным доплеровским детектором 120; процедура обработки преобразовывает абстрактные данные измерений в значения расширения кровеносных сосудов со значениями в диагностических и/или лечебных направлениях. Для облегчения понимания настоящего раскрытия компьютер 200 иллюстрируется на фиг. 1. Следует понимать, что компьютер 200 представляет собой лишь один пример подходящей рабочей среды и не предполагается в качестве ограничения объема использования или функциональности реализаций, описанных в данной заявке.

[0074] Точнее говоря, вычислительный блок 150 настраивается на вычисление значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов из измерения (измерений) сосудов. Например, параметр расширения кровеносных сосудов равняется или получается из первой начальной максимальной кожной сосудистой проводимости ( $CVC_{I,max}$ ), вычисленной по формуле:  $CVC_{I,max} = RBCF_{I,max} / P_I$ . Следующие примеры включают  $\Delta CVC$  и начальную AUC, которые получаются из первой  $CVC_{I,max}$ . В одном варианте осуществления значение параметра расширения кровеносных сосудов, вычисленное вычислительным блоком 150, предоставляется пользователю через интерфейс 110 пользователя.

[0075] База данных 160 включает по меньшей мере одно нормативное значение. Например, нормативное значение может быть получено из начальных максимальных  $CVC$ ,  $\Delta CVC$  или начальной AUC, полученной из популяции здоровых субъектов. Точнее говоря, нормативное значение может быть средним или медианным для популяции или другим полученным статистически значением, характерным для здоровой популяции.

[0076] Блок 170 сравнения настраивается на сравнение значения параметра расширения кровеносных сосудов субъекта с нормативным значением и генерирование результата сравнения. В одном варианте осуществления результат сравнения предоставляется пользователю через интерфейс 110 пользователя. Например, результат сравнения может указывать на то, что значение параметра расширения кровеносных сосудов субъекта превышает, равняется или меньше нормативного значения. Также результат сравнения может указывать величину, на которую значение расширения кровеносных сосудов субъекта отклоняется от нормативного значения.

[0077] В дополнительных вариантах осуществления лазерный доплеровский аппарат 100 может также включать блок 180 анализа, который настраивается на оценивание функции чувствительного нерва и/или симпатической активности субъекта на основе результата сравнения из блока 110 сравнения. Точнее говоря, блок 180 анализа может включать информацию относительно взаимоотношения между уровнем кожной локальной тепловой гиперемической реакции в одной или нескольких областях взятия проб и конкретным расстройством или аномалией. Следовательно, результат анализа может указывать на наличие или развитие конкретного расстройства у субъекта.

[0078] Все еще в качестве дополнения настоящий лазерный доплеровский аппарат 100 может также включать блок 190 памяти. Блок 190 памяти настраивается на хранение по меньшей мере одного дополнительного измерения сосудов, измеренного в одной области взятия проб или по меньшей мере одной отличной области взятия проб субъекта, одновременно с или после первой процедуры взятия проб. В этом случае вычислительный блок 150 также настраивается на вычисление дополнительного значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов из по меньшей мере одного дополнительного измерения сосудов; блок сравнения также настраивается на сравнение дополнительного значения параметра расширения кровеносных сосудов субъекта с нормативным значением и/или с первым значением расширения кровеносных сосудов; и блок анализа также настраивается на оценивание сенсорной нервной функции и/или симпатической активности субъекта и/или реакции субъекта на вмешательство на основе результата сравнения из блока сравнения.

[0079] Блок 190 памяти включает энергозависимые, энергонезависимые, съемные и несъемные носители, реализованные в любом способе или технологии для хранения информации. Примеры блока 190 памяти, подходящего для использования в данной заявке, включают без ограничения RAM, ROM, EEPROM, флэш память или другие технологии памяти, CD-ROM, универсальный цифровой диск (DVD) или другие

оптические запоминающие устройства, магнитные кассеты, магнитную ленту, запоминающее устройство на магнитных дисках или другие магнитные запоминающие устройства, или любой другой носитель, который может быть использован для хранения необходимой информации и доступ к которому может быть получен посредством лазерного доплеровского аппарата 100.

[0080] Компьютер 200, как проиллюстрировано на фиг. 1, является персональным компьютером; однако настоящее изобретение этим не ограничивается. В одном примере компьютер 200 может быть физически объединен с контроллером 140. Другие широко известные вычислительные устройства, среды и/или конфигурации, которые могут быть подходящими для использования совместно с такими реализациями, включают без ограничения серверные компьютеры, портативные или переносные устройства, персональные цифровые помощники, смартфоны, многопроцессорные системы, микропроцессорные системы, программируемую бытовую электронику, сетевые ПК, миникомпьютеры, универсальные компьютеры, среды распределенных вычислений, которые включают любые вышеупомянутые системы или устройства, и тому подобное. Компьютер 100 может быть описан в общем контексте машиновыполняемых команд, таких как программные модули, выполняемые одним или несколькими компьютерами или другими устройствами. Обычно программные модули включают подпрограммы, программы, объекты, компоненты, структуры данных и/или другие элементы, которые выполняют конкретные задачи или реализуют конкретные абстрактные типы данных. Как правило, в различных реализациях функциональность программных модулей может быть объединена или распределена при необходимости.

[0081] Следующие примеры предоставляются для пояснения некоторых аспектов настоящего изобретения и содействия специалистам в данной области техники в применении настоящего изобретения на практике. Эти примеры никоим образом не рассматриваются в качестве ограничения объема изобретения. Полагается, что специалист в данной области техники сможет без дополнительного уточнения в полной мере использовать настоящее изобретение на основе описания, изложенного в данной заявке. Все публикации, приведенные в данной заявке, таким образом полностью включаются посредством ссылки.

[0082] Первичной целью этих рабочих примеров является изучение внутрисессионной и межсессионной воспроизводимости кожной локальной тепловой гиперемии кратковременного нагрева, определенной с использованием точечной LDF. Вторичной целью являлось сравнение воспроизводимости между различными формами представления данных.

#### [0083] ПРИМЕРЫ

[0084] Пример 1: тест в отношении локальной тепловой гиперемии и анализ данных

[0085] Здоровые волонтеры мужского и женского пола (n=20 каждого пола) в возрасте 20-40 лет были набраны посредством размещения рекламного объявления на веб-сайте. Критерии исключения включали любую существенную историю неврологических, сердечно-сосудистых, дерматологических и психологических болезней, диабет, курение сигарет, беременность и роды, происходящие менее чем за 1 месяц до этого. Все участники женского пола принимали участие в этом исследовании не в период менструации. Исследование было одобрено Институциональным наблюдательным советом госпиталя Тайваньского государственного университета (Тайбэй, Тайвань, Китайская республика) и все участники дали информированное письменное согласие перед участием. Характеристики участников обобщаются в таблице 1. Никаких существенных различий не было найдено между группами 30- и 60-минутной акклиматизации в

отношении возраста, роста, массы тела и среднего артериального давления ( $p>0,05$ ) в состоянии покоя.

[0086] Всех участников (в возрасте  $25,5\pm 3,8$  лет) попросили воздержаться от кофеина, чая, медикаментов, чрескожной электрической стимуляции нервов, массажа и акупунктуры в день теста и не есть по меньшей мере за 1 час до начала теста. По прибытии в лабораторию субъекты были размещены на стульях в лаборатории с регулируемой температурой и влажностью (40-60% влажности,  $25\pm 1^\circ\text{C}$ ). Они были выборочно распределены по группам ( $n=20$  на группу, сбалансированную между мужчинами и женщинами) 30- и 60-минутной акклиматизации. После периода 30- или 60-минутной акклиматизации тест на тепловую гиперемия был выполнен дважды с интервалом в 45 минут (день 1). Подобный тест был повторен спустя 1-3 дня (день 2). Эксперимент был выполнен двумя операторами и все процедуры относительного одного субъекта были проведены одним оператором. Во время периода исследования наружная температура составляла приблизительно  $12\text{-}23^\circ\text{C}$ .

Таблица 1. Характеристики участников в группах 30- и 60-минутной акклиматизации.

	30-минутная акклиматизация ( $n=20$ )	60-минутная акклиматизация ( $n=20$ )
Возраст (лет)	$24,9\pm 3,5$	$26,0\pm 4,1$
Рост (см)	$166,7\pm 8,7$	$165,9\pm 6,8$
Масса тела (кг)	$59,8\pm 12,1$	$60,8\pm 10,3$
Среднее артериальное давление (мм рт. ст.)	$78,8\pm 5,1$	$77,6\pm 6,8$

Данные выражаются в виде среднего  $\pm$  SD.  $p>0,05$  для всех сравнений между двумя группами

[0087] Участники лежали на спине во время всего периода теста. Кожный кровоток был измерен посредством LDF (Moor DRT4, Moor Instruments Ltd, Аксминстер, Девон, Соединенное Королевство). Для каждого измерения кровяное давление постоянно записывалось посредством неинвазивного прибора для измерения кровяного давления (CareTaker, Empirical Technologies Corporation, Шарлотсвилл, Виргиния, США) на среднем пальце доминантной руки на протяжении всех процедур.

[0088] Кровоток записывался одновременно с двух сторон на верхней четверти предплечья с использованием LDF (датчика DP12-V2, 2 каналов, длиной 12 мм, диаметром 1,5 мм; Moor Instruments Ltd.) и две области записи были расположены на радиальной половине сторон сгибающей и разгибающей мышц предплечья, которые были расположены в соответствии с predetermined правилом. Датчик был установлен на держателе датчика для удержания датчика в необходимом положении. Области записи на разгибающей и сгибающей мышцах были соответственно расположены вдоль линии между сторонами разгибающей и сгибающей мышц латерального эпикондилита плечевой кости и боковой стороны шиловидного отростка лучевой кости. Подобные области были измерены в двустороннем порядке со сторонами сгибающей и разгибающей мышц в случайном порядке. Посредством нагревателя (датчика SH02-SHP2, Moor Instruments Ltd.) в течение 5 минут поддерживалась нейтральная температура областей записи в  $33^\circ\text{C}$  для базового измерения, а затем температура была увеличена до  $42^\circ\text{C}$  со скоростью  $1^\circ\text{C}/10$  секунд и поддерживалась на отметке в  $42^\circ\text{C}$  в течение до 5 минут. После завершения измерений держатели были оставлены на месте, а через 45 минут после завершения первого измерения все процедуры были повторены с подобным порядком записи. Затем держатели были удалены без разметки после первого дня эксперимента. Подобные процедуры были проведены в то же время спустя 1-3 дня, а области записи были повторно расположены в соответствии с подобным

предопределенным правилом.

[0089] Пакет (Moor Instruments Ltd.) MoorSOFT предоставил фиксированное значение постоянной времени фильтра нижних частот, обеспечивая демонстрацию направлений сигнала потока в течение всей записи. Необработанные сигналы потока были преобразованы в Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, Редмонд, Вашингтон, США) и проанализированы в режиме офлайн. Несколько встроенных функций были распределены по определенным ячейкам электронной таблицы для вычисления данных для анализа.

[0090] Поток (RBCF) красных кровяных телец в коже, выраженный в виде произвольных единиц (PU) перфузии, был использован для указания локального кожного кровотока, а SVC (PU/мм рт. ст.), которую получают из RBCF, разделенного на среднее артериальное давление для регулировки влияния кровяного давления, являлась индикатором изменения кровотока.

[0091] Во время 5 минутного базового измерения было оценено два периода базового потока крови, включая среднее 1,5-3,0 минутного измерения и среднее за последние 2 минуты измерения перед нагревом. Было протестировано два пиковых значения SVC, включая среднее за 30 секунд и среднее за 60 секунд в окрестности пикового потока.

[0092] Базовая SVC, пиковая SVC, абсолютное изменение пиковой SVC, процентное изменение пиковой SVC, 4 минутная площадь под кривой (AUC) и время до пикового потока были использованы в качестве индикаторов гиперемической реакции во время нагрева. Абсолютное изменение пиковой SVC было определено в качестве пиковой SVC минус базовая SVC, а процентное соотношение изменения пиковой SVC равняется абсолютному изменению пиковой SVC, разделенному на базовую SVC, умноженную на 100%. 4-минутная AUC являлась аккумулярованием потока крови во время первых 4 минут периода нагрева. Время до пикового потока являлось периодом от начала нагрева до пикового потока.

[0093] Все данные выражаются в виде среднего  $\pm$ SD и были проанализированы с использованием программного обеспечения (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США) SPSS 17.0. Внутрисубъектный коэффициент вариации (CV) и коэффициент (ICC) внутригрупповой корреляции были использованы для тестирования воспроизводимости измерений гиперемической реакции. Значения CV, составляющие <10%, 10-25% и >25%, представляют собой хорошую, среднюю и слабую воспроизводимость соответственно. Значения ICC, составляющие >0,75, 0,40-0,75 и <0,40, представляют собой отличную, удовлетворительную и слабую согласованность соответственно. Стандартная ошибка измерения (SEM) и минимальное обнаруживаемое изменение (MDC) были также определены для наиболее воспроизводимых форм представления данных. SEM была вычислена в качестве суммарного SD, умноженного на квадратный корень из (1-ICC), а MDC было вычислено в качестве SEM, умноженной на квадратный корень из 2, умноженный на 1,96 для  $n=20$ .

[0094] Пример 2: внутрисессионная воспроизводимость

[0095] Никаких существенных различий не было найдено в данных SVC между днем 1 и днем 2 или между группами 30- и 60-минутной акклиматизации. Следовательно, лишь данные из двух тестов первого дня в группе 30 минутной акклиматизации перечисляются и представляются в различных формах в таблице 2.

Таблица 2. Данные кожной локальной тепловой гиперемии в первый день в группе 30-минутной акклиматизации.

Тест	RF	RE	LF	LE
------	----	----	----	----

	Базовый поток (PU) крови	1 <sup>й</sup>	20,97±16,36	20,50±13,28	20,03±14,07	18,64±10,63
		2 <sup>й</sup>	15,73±5,47	17,43±6,17	16,25±7,77	16,05±7,92
5	Базовая CVC	1 <sup>й</sup>	0,27±0,20	0,26±0,16	0,25±0,18	0,24±0,13
		2 <sup>й</sup>	0,20±0,08	0,22±0,08	0,21±0,11	0,21±0,10
	Пиковая CVC	1 <sup>й</sup>	2,13±0,54	1,82±0,48	1,89±0,55	1,70±0,62
		2 <sup>й</sup>	2,10±0,53	1,84±0,46	1,85±0,63	1,71±0,53
	Изменение пиковой CVC	1 <sup>й</sup>	1,87±0,56	1,57±0,49	1,64±0,55	1,46±0,61
		2 <sup>й</sup>	1,90±0,51	1,62±0,46	1,64±0,62	1,50±0,49
10	% соотношение изменения пиковой CVC	1 <sup>й</sup>	972±535	846±511	819±347	799±519
		2 <sup>й</sup>	1040±395	831±451	888±342	815±275
	4-минутная AUC (PU)	1 <sup>й</sup>	30707±7445	26335±7192	26203±8010	23597±7813
		2 <sup>й</sup>	29220±7172	26594±6426	25459±6272	23815±7643
15	Время до пикового потока (сек)	1 <sup>й</sup>	156,4±33,2	163,1±30,0	157,5±32,2	139,8±36,6
		2 <sup>й</sup>	161,0±41,0	150,6±34,7	150,2±34,5	143,3±35,7

Никаких различий не было найдено ни при каких сравнениях между 1<sup>М</sup> и 2<sup>М</sup> тестом. RF, RE, LF и LE указывают на правую и левую области записи сгибающей и разгибающей мышц соответственно.

[0096] Данные базовой CVC, полученные из среднего за 1,5-3,0 минуты, не показали никаких отличий от среднего за 3,0-5,0 минут, как и пиковая CVC, вычисленная из среднего за 30 секунд, не показала отличий от среднего за 60 секунд (данные не показаны). Следовательно, лишь данные, вычисленные из базового среднего за 1,5-3,0 минуты и пикового среднего за 30 секунд, представляются и были использованы в последующем анализе. Результаты не показали никаких отличий в данных CVC в какой-либо из областей записи между первым и вторым тестами. Однако базовый поток крови и базовая CVC показали относительно низкие значения и меньшие SD при втором измерении по сравнению с первым измерением. Время пикового потока длилось 90-209 секунд и в среднем составило 139,8±36,6 - 163,1±30,0 секунд.

[0097] Внутрисессионная воспроизводимость была определена посредством CV и ICC из данных дня 1 в группе 30-минутной акклиматизации. Была вычислена (таблица 3) воспроизводимость различных форм представления данных, включая базовую CVC, пиковую CVC, изменение пиковой CVC, процентное соотношение изменения пиковой CVC, 4-минутная AUC и время до пикового потока.

[0098] Данные показали, что базовая CVC (CV=30,09-41,38%, ICC = -0,42-0,70), процентное соотношение изменения пиковой CVC (CV = 34,84-42,56%, ICC=0,44-0,76) и время до пикового потока (CV=17,51-21,38%, ICC=0,08-0,66) не являются воспроизводимыми. Воспроизводимость пиковой CVC (CV=10,94-17,31%, ICC=0,77-0,91), изменения пиковой CVC (CV = 13,75-18,12%, ICC=0,80-0,92) и 4-минутной AUC (CV=12,04-18,70%, ICC = 0,60-0,94) являлась средней. В заключение, внутрисессионная воспроизводимость была допустимой для пиковой CVC, изменения пиковой CVC и 4 минутной AUC.

Таблица 3. Внутрисессионная воспроизводимость кожной локальной тепловой гиперемии с использованием различных форм представления данных.

	RF		RE		LF		LE	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
Базовая CVC	41,38	-0,42	37,95	0,12	31,59	0,48	30,09	0,70
Пиковая CVC	16,02	0,77	10,94	0,85	17,31	0,78	13,89	0,91
Изменение пиковой CVC	14,30	0,86	13,75	0,88	18,12	0,80	15,91	0,92



% соотношение изменения пиковой CVC	41,74	0,56	42,56	0,76	34,84	0,75	36,10	0,44
4-минутная AUC	18,70	0,60	12,04	0,85	18,37	0,78	12,41	0,94
Время до пикового потока	21,38	0,31	20,00	0,08	17,51	0,43	17,90	0,66

RF, RE, LF и LE указывают на правую и левую области записи сгибающей и разгибающей мышц соответственно.

[0099] Пример 3: межсессионная воспроизводимость

[0100] Межсессионная воспроизводимость была определена с использованием CV и ICC из первого измерения каждого дня в группах 30- и 60-минутной акклиматизации. Представление данных было подобно внутрисессионной воспроизводимости. Данные из группы 60-минутной акклиматизации были более воспроизводимыми, чем данные из группы 30-минутной акклиматизации. Следовательно, лишь данные из группы 60-минутной акклиматизации представляются в таблице 4.

Таблица 4. Межсессионная воспроизводимость кожной локальной тепловой гиперемии с использованием различных форм представления данных.

	RF		RE		LF		LE	
	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
Базовая CVC	40,50	0,23	33,14	0,51	32,91	0,51	30,70	0,59
Пиковая CVC	14,65	0,88	21,92	0,76	22,60	0,65	24,08	0,74
Изменение пиковой CVC	24,84	0,68	24,67	0,68	24,66	0,66	24,58	0,74
% соотношение изменения пиковой CVC	50,50	0,71	46,51	0,43	38,24	0,68	31,08	0,56
4 минутная AUC	14,91	0,88	20,21	0,72	24,01	0,63	24,50	0,54
Время до пикового потока	18,80	0,56	17,48	0,51	16,71	0,29	21,14	0,24

RF, RE, LF и LE указывают на правую и левую области записи сгибающей и разгибающей мышц соответственно.

[0101] Данные показали, что базовая CVC (CV=30,70-40,50%, ICC = 0,23-0,59), процентное соотношение изменения пиковой CVC (CV = 31,08-50,50%, ICC=0,43-0,71) и время до пикового потока (CV=16,71-21,14%, ICC=0,24-0,56) не являются воспроизводимыми. Межсессионная воспроизводимость была допустимой при выражении в виде пиковой CVC (CV = 14,65-24,08%, ICC=0,65-0,88) и изменения пиковой CVC (CV=24,58-24,84%, ICC=0,66-0,74) и 4-минутной AUC (CV=14,91-24,50%, ICC=0,54-0,88). Межсессионная воспроизводимость пиковой CVC в группе 30-минутной акклиматизации была слабой (CV=16,76-24,89%, ICC=-0,11-0,77), а в группе 60-минутной акклиматизации была средней (CV=14,65-24,08%, ICC=0,65-0,88). Время до пикового потока длилось 90-209 секунд и в среднем составило 139,8±36,6 - 163,1±30,0 секунд.

[0102] Данные из примеров 2 и 3 продемонстрировали, что внутрисессионная и межсессионная воспроизводимости могут быть допустимыми, если области записи располагаются по предопределенным правилам с использованием анатомических ориентиров и данные выражаются в виде пиковой CVC, изменения пиковой CVC и 4 минутной AUC.

[0103] Пример 4: влияние акклиматизации на воспроизводимость

[0104] Для изучения влияния периода акклиматизации на воспроизводимость кожной локальной тепловой гиперемии кратковременного нагрева была проанализирована и представлена в таблице 5 как внутрисессионная, так и межсессионная воспроизводимость. Внутрисессионная воспроизводимость выражается в виде CV и ICC из данных дня 1 и представляются лишь воспроизводимые формы представления данных (т.е. пиковой CVC, изменения ( $\Delta$ CVC) пиковой CVC и 4-минутной AUC).

Таблица 5. Внутрисессионная и межсессионная воспроизводимость кожной локальной

тепловой гиперемии в группах 30- и 60-минутной акклиматизации.

Воспроизводи- мость	Данные	Акклиматиза- ция	RF		RE		LF		LE		
			CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	
5	П и к о в а я CVC	30 мин	16,02	0,77	10,94	0,85	17,31	0,78	13,89	0,91	
		60 мин	15,32	0,92	18,33	0,79	11,41	0,94	19,32	0,90	
	Внутрисес-сион- ная	ΔCVC	30 мин	14,30	0,86	13,75	0,88	18,12	0,80	15,91	0,92
			60 мин	19,28	0,91	23,69	0,67	11,23	0,94	22,31	0,90
		4-минутная AUC	30 мин	18,70	0,60	12,04	0,85	18,37	0,78	12,41	0,94
			60 мин	15,44	0,88	14,76	0,86	14,34	0,89	18,69	0,91
10	П и к о в а я CVC	30 мин	16,76	0,77	24,89	-0,11	21,97	-0,04	21,61	0,53	
		60 мин	14,65	0,88	21,92	0,76	22,60	0,65	24,08	0,74	
	Межсессионная	ΔCVC	30 мин	19,31	0,66	19,75	0,34	21,22	0,20	25,93	0,32
			60 мин	24,84	0,68	24,67	0,68	24,66	0,66	24,58	0,74
		4-минутная AUC	30 мин	19,70	0,60	22,24	0,35	25,38	0,11	26,43	0,34
			60 мин	14,91	0,88	20,21	0,72	24,01	0,63	24,50	0,54

15 RF, RE, LF и LE указывают на правую и левую области записи сгибающей и разгибающей мышц соответственно.

[0105] Межсессионная воспроизводимость выражается в виде CV и ICC из данных из первого измерения дня 1 и дня 2 и представляется лишь воспроизводимая форма представления данных (т.е. пиковой CVC). Данные показали, что межсессионная  
20 воспроизводимость имела лучший результат в группе 60-минутной акклиматизации по сравнению с группой 30-минутной акклиматизации с использованием пиковой CVC, и только данные из группы 60-минутной акклиматизации были воспроизведены. Данные показали равную допустимую внутрисессионную воспроизводимость между группами 30- и 60-минутной акклиматизации во всех формах представления данных.

25 [0106] Эти результаты продемонстрировали, что межсессионная воспроизводимость имела лучший результат в период 60-минутной акклиматизации, чем в период 30-минутной акклиматизации, и лишь период 60-минутной акклиматизации дал воспроизводимые данные. В противоположность этому, внутрисессионная  
30 воспроизводимость была в равной степени допустимой в обеих группах 30- и 60-минутной акклиматизации. Следовательно, внутрисессионный тест может быть выполнен после периода 30-минутной акклиматизации, что соответственно экономит время; однако межсессионный тест должен быть проведен после более длительного периода акклиматизации, такого как 60-минутный период.

[0107] Пример 5: сравнение воспроизводимости между мужчинами и женщинами

35 [0108] Поскольку никаких различий во внутрисессионной воспроизводимости кожной локальной тепловой гиперемии кратковременного нагрева между группами 30- и 60-минутной акклиматизации не было найдено, то данные из двух групп были объединены вместе для сравнения внутрисессионной воспроизводимости между мужчинами и  
40 женщинами (n=20 каждых). Были сравнены лишь воспроизводимые формы представления данных (т.е. пиковой CVC, изменения (ΔCVC) пиковой CVC и 4-минутной AUC). Результаты, как обобщено в таблице 6, показали равную допустимую внутрисессионную воспроизводимость между мужчинами и женщинами во всех формах представления данных.

45 [0109] Межсессионная воспроизводимость кожной локальной тепловой гиперемии кратковременного нагрева была допустимой в группе 60-минутной акклиматизации, но не в группе 30-минутной акклиматизации. Следовательно, сравнивали межсессионную воспроизводимость между мужчинами и женщинами лишь в группе 60-минутной акклиматизации (n=10 в каждой группе). Была сравнена лишь воспроизводимая форма

представления данных (т.е. пиковой CVC, изменения ( $\Delta$ CVC) пиковой CVC и 4-минутной AUC). Результаты показали, что межсессионная воспроизводимость была в равной степени допустимой для мужчин и женщин (таблица 6).

[0110] Несмотря на то, что было указано, что женские половые гормоны влияют на локальное регулирование температуры кожного кровотока, настоящий пример показывает, что внутрисессионная и межсессионная воспроизводимости были в равной степени допустимыми у мужчин и женщин. Следовательно, этот протокол может быть применен для исследований обоих полов.

Таблица 6. Сравнение внутрисессионной и межсессионной воспроизводимости между мужчинами и женщинами.

Воспроизводи- мость	Данные	Пол	RF		RE		LF		LE	
			CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC	CV (%)	ICC
Внутрисес- сионная	П и к о в а я CVC	Мужской	16,33	0,68	13,18	0,81	14,42	0,90	19,87	0,85
		Женский	14,98	0,91	16,79	0,81	14,89	0,84	13,10	0,92
	$\Delta$ CVC	Мужской	15,13	0,79	14,81	0,80	14,03	0,92	22,54	0,90
		Женский	18,63	0,90	23,04	0,74	16,05	0,84	15,58	0,91
	4-минутная AUC	Мужской	18,44	0,61	12,88	0,85	14,98	0,90	19,76	0,89
		Женский	15,76	0,83	14,04	0,86	17,85	0,63	10,62	0,94
Межсессион- ная	П и к о в а я CVC	Мужской	16,59	0,82	24,23	0,72	21,13	0,75	21,74	0,72
		Женский	14,84	0,93	22,65	0,84	23,39	0,58	23,97	0,74
	$\Delta$ CVC	Мужской	16,13	0,72	22,81	0,80	17,06	0,89	24,64	0,82
		Женский	18,93	0,88	24,07	0,74	19,15	0,82	19,68	0,87
	4-минутная	Мужской	19,24	0,71	19,98	0,85	18,68	0,88	21,86	0,83
		Женский	16,86	0,81	19,84	0,86	18,95	0,70	18,62	0,91

RF, RE, LF и LE указывают на правую и левую области записи сгибающей и разгибающей мышц соответственно.

[0111] Пример 6: заключительные показатели внутрисессионной или межсессионной воспроизводимости, выраженные посредством пиковой CVC

[0112] Поскольку пиковая CVC являлась общим воспроизводимым показателем для обоих внутрисессионных и межсессионных определений, то в таблице 7 предоставляются все показатели пиковой CVC. Средние разности в пиковой CVC находились в диапазоне от -0,04 до 0,02 и от -0,05 до 0,08 для внутрисессионных и межсессионных повторений тестов соответственно. MDC находились в диапазоне 0,44 - 0,76 и 0,61 - 0,93 соответственно. MDC из большинства областей записи имели большее значение при межсессионном определении, чем при внутрисессионном определении.

Таблица 7. Заключительные показатели внутрисессионной или межсессионной воспроизводимости, выраженные в виде пиковой CVC

Воспроиз- водимость	Область запи- си	Первый тест	Второй тест	Разница	CV(%)	ICC	SEM	MDC
Внутри- сес- сион- ная	RF	2,13±0,54	2,10±0,53	-0,03±0,48	16,02	0,77	0,25	0,70
	RE	1,82±0,48	1,84±0,46	0,02±0,33	10,94	0,85	0,18	0,50
	LF	1,89±0,55	1,85±0,63	-0,04±0,50	17,31	0,78	0,27	0,76
	LE	1,70±0,62	1,71±0,53	0,01±0,31	13,89	0,91	0,16	0,44
Межсес- сион- ная	RF	1,94±0,67	1,97±0,61	0,03±0,40	14,65	0,88	0,22	0,61
	RE	1,78±0,71	1,86±0,61	0,08±0,58	21,93	0,76	0,32	0,89
	LF	1,73±0,60	1,68±0,54	-0,05±0,58	22,60	0,65	0,33	0,93
	LE	1,73±0,66	1,73±0,60	0,00±0,57	24,08	0,74	0,32	0,89

RF, RE, LF и LE указывают на правую и левую области записи сгибающей и разгибающей мышц соответственно. CV, коэффициент вариации (%); ICC, коэффициент внутригрупповой корреляции; SEM, стандартная ошибка измерения; MDC, минимальное

обнаруживаемое изменение.

[0113] В целом, рабочие примеры 1-6 подтвердили, что внутрисессионная и межсессионная воспроизводимость кожной локальной тепловой гиперемии кратковременного нагрева с 5-минутным нагревом с использованием точечной LDF достигает допустимого уровня, если области записи являются фиксированными, а данные выражаются в виде пиковой CVC, изменения пиковой CVC и 4-минутной AUC. Минимизация времени записи для получения допустимой воспроизводимости для тестирования кожной локальной тепловой гиперемии является главной особенностью настоящего раскрытия. Этот относительно простой способ для тестирования кожной локальной тепловой гиперемии может существенно улучшить доступность; и, следовательно, широко увеличить применение кожной локальной тепловой гиперемии. Преимущества способа настоящего изобретения проявляются в следующих аспектах. Во-первых, если данные выражаются в виде пиковой CVC, изменения пиковой CVC и 4-минутной AUC без включения плоской CVC, то период нагрева может быть сокращен до 5 минут. Во-вторых, пиковая CVC может быть представлена средней CVC за 30 секунд в окрестности пикового потока, которая практически подобна среднему за 60 секунд. Кроме того, все значения времени до пикового потока меньше 210 секунд. Следовательно, базовое измерение для 2-5 минут и нагрев в течении 4 минут являются достаточными для получения достаточного количества данных для последующего анализа. При использовании этого протокола температура нагрева поддерживается на отметке в 42°C лишь в течение 2,5 минут (от 90 до 240 секунд во время интервала нагрева) и будет проведена более краткосрочная гиперемическая реакция, вследствие чего кровеносные сосуды могут быть восстановлены быстрее. Это обеспечивает последующее сокращение интервала времени между двумя тестами в одной сессии. Более короткий интервал для проведения повторного теста не только экономит время, но также предоставляет гибкость в выборе интервала времени. Это также улучшает определение микрососудистой функции, связанной с аксональным рефлексом, которая, как предполагается, находится под воздействием сенсорной и симпатической функций. Общий период времени, необходимый для записи одной области, составляет как максимум 6 минут и этот экономящий время способ позволяет тестерам, таким как операторы, последовательно записывать несколько областей без использования дополнительного оборудования или другого сложного оборудования.

[0114] Кроме того, размещение датчиков в одном определенном положении является затруднительным при повторных тестах. Результаты с допустимой межсессионной воспроизводимостью также показывают, что изменчивость плотности капилляров почти не влияет на начальный максимум кожной локальной тепловой гиперемии в ограниченной области. Причина, по которой требуется выбор областей записи на радиальной стороне как сгибающей, так и разгибающей мышц предплечья, заключается в том, что эти области являются относительно легко доступными, и участники могут чувствовать себя более комфортно при размещении своих рук на своем животе в положении лежа на спине.

[0115] В заключение, фиксирование области записи улучшило внутрисессионную и межсессионную воспроизводимость кожной локальной тепловой гиперемии кратковременного нагрева на обеих сторонах сгибающей и разгибающей мышц предплечья с использованием точечной LDF и может повысить практичность путем сокращения периода нагрева с более чем 30 минут до 4 минут. Период 30-минутной акклиматизации является подходящим для внутрисессионной оценки, но более продолжительный период акклиматизации (например, 60 мин) может быть необходим

для межсессионной оценки. Этот новый протокол может быть применен относительно мужчин и женщин.

[0116] Пример 7: нормативное значение различных параметров расширения кровеносных сосудов в различных областях взятия проб.

5 [0117] Для определения нормативных значений различных параметров расширения кровеносных сосудов в различных областях взятия проб была набрана другая группа из здоровых волонтеров мужского и женского пола (n=12 каждого пола) в возрасте 20-40 лет посредством размещения рекламных объявлений на веб-сайте.

10 Исключительные критерии и ограничения для участников были такими же, как и те, что были перечислены в примере 1, описанном выше.

[0118] Области взятия проб, используемые в настоящем примере, показаны на фиг. 2, и положение каждой области взятия проб является следующим. Точка (a) располагается на внутреннем конце правой или левой брови. Точка (b) указывает на околоносовую область, которая находится на расстоянии приблизительно 1 см сбоку  
15 левого или правого крыла носа. Точка (c) является областью около угла глазной щели, которая находится на расстоянии приблизительно 1 см сбоку внешнего угла глаза, сформированного пересечением верхнего и нижнего век на обеих сторонах глаза. Точка (d) является областью, расположенной перед ушной раковиной, которая находится на расстоянии приблизительно 1 см перед левым или правым ушным каналом. Точка (e)  
20 является областью предушной области мочки, которая находится на расстоянии приблизительно 1,5 см ниже точки (d). Точка (f) располагается на расстоянии приблизительно 1 см сбоку обоих углов рта. Точка (g), челюсть, располагается на точке пересечения вертикальной линии от середины зрачка (правого или левого) и нижней челюсти. Надключичная точка (h) находится немного выше медиальной трети ключицы,  
25 в то время как подключичная точка (i) располагается на верхней стороне верхней половины пучка ключичной части большой грудной мышцы. Окологрудинная точка (j) располагается на пересечении грудины и ключицы. Точка (k), боковая область грудной клетки, располагается в верхней трети пучка грудинной части большой грудной мышцы. Подмышечная точка (l) находится приблизительно на 4 см ниже подмышечной  
30 ямки. Точка (m) является надлопаточной областью, которая располагается в трети инфраспинатуса от средней границы лопатки. Точка (n) располагается на плече, которое составляет половину верхней стороны верхней трапеции. Подгрудная точка (o) располагается приблизительно на 3 см ниже левого или правого соска. Точка (p) и точка (q) соответственно располагаются в половине двуглавой мышцы плеча (середина  
35 руки) и половине лучевой сгибающей мышцы запястья (середина предплечья). Точка (r) на запястье располагается на радиальной части удерживателя сгибающей мышцы запястья. Точка (s) на большом пальце руки располагается на половине боковой стороны дистальной фаланги большого пальца руки. Точка (t) и точка (u) соответственно  
40 располагаются на половине прямой мышцы бедра (середина бедра) и половине передней большеберцовой мышцы (середина ноги). Точка (v) на тыльной стороне ноги располагается на соединении между латеральной клиновидной костью и костью плюсны большого пальца ноги. Точка (w) на большом пальце ноги располагается на половине средней стороны дистальной фаланги большого пальца ноги.

[0119] По прибытии в лабораторию субъекты были размещены на стульях в  
45 лаборатории с регулируемой температурой и влажностью (40-60% влажности,  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ) для 30-минутной акклиматизации. После периода акклиматизации был выполнен тест в отношении тепловой гиперемии в конкретных областях взятия проб. Участники лежали на спине во время всего периода теста. Кожный кровоток был измерен

посредством LDF (Moor DRT4, Moor Instruments Ltd, Аксминстер, Девон, Соединенное Королевство). Для каждого измерения кровяное давление постоянно записывалось посредством неинвазивного прибора для измерения кровяного давления (CareTaker, Empirical Technologies Corporation, Шарлотсвилл, Виргиния, США) на среднем пальце доминантной руки на протяжении всех процедур. Процедуры взятия проб и обработки данных, описанные выше в примере 1, также применяются в настоящем примере. Результаты обобщаются в таблице 8.

Таблица 8. Нормативное значение  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальной AUC в различных областях взятия проб.

10

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$	$\Delta CVC$	Начальная AUC
a. внутренний конец брови	2,26±0,92	1,92±0,61	36514±8721
b. околоносовая	2,76±0,50	2,39±0,45	40126±9093
c. около угла глазной щели	3,29±0,21	2,51±0,50	45982±9128
d. перед ушной раковиной	2,26±0,57	1,89±0,78	33549±7954
e. предушная область мочки	2,22±0,65	1,86±0,69	31202±8076
f. угол рта	2,21±0,35	1,95±0,34	30078±7892
g. челюсть	1,67±0,26	1,31±0,35	20000±5781
h. надключичная	1,75±0,63	1,47±0,58	26626±6926
i. подключичная	1,28±0,35	1,09±0,33	18326±4851
j. окологрудинная	1,75±0,63	1,55±0,62	26353±6488
k. боковая область грудной клетки	1,33±0,46	1,13±0,33	19863±4955
l. подмышечная	1,33±0,26	1,15±0,27	19918±4137
m. надлопаточная	1,13±0,28	1,00±0,21	17670±4371
n. плечо	1,20±0,27	1,01±0,22	18370±4143
o. подгрудная	0,90±0,30	0,69±0,22	13115±3397
p. середина руки	1,21±0,26	0,98±0,20	17265±4001
q. середина предплечья	1,35±0,28	1,17±0,29	25849±5911
r. запястье	1,32±0,29	1,12±0,29	20862±4839
s. большой палец руки	2,08±0,36	1,74±0,41	30525±6971
t. середина бедра	1,06±0,26	0,88±0,19	15775±4102
u. середина ноги	1,11±0,21	0,97±0,22	19345±5137
v. тыльная сторона ноги	0,97±0,24	0,69±0,14	15046±3423
w. большой палец ноги	0,99±0,31	0,72±0,20	15912±4428

[0120] Пример 8: клинический анализ кожной локальной тепловой гиперемической реакции

[0121] Как было описано в данной заявке выше, микрососудистая дисфункция может быть связана с широким спектром заболеваний/расстройств. Следовательно, данные начальной максимальной CVC, изменения максимальной CVC и 4-минутной AUC, полученные в соответствии с вариантами осуществления настоящего раскрытия, являются полезным инструментом для диагностики этих заболеваний, документации хода болезни, эффективности потенциальной или предписанной терапии и непредвиденных/нежелательных воздействий заданной терапии. Ниже описывается несколько клинических примеров с участием здоровых субъектов или субъектов, страдающих от различных сенсорных или симпатических расстройств. Измерения сосудов и значения параметров расширения кровеносных сосудов были измерены и получены в соответствии с процедурами, изложенными выше в примере 7.

[0122] 8.1 Двусторонний анализ анатомически симметричных точек здоровых субъектов.

[0123] У здорового субъекта мужского пола (22 года; 73 кг) была взята проба из правого и левого положения, расположенного перед ушной раковиной, (точка (d) на

фиг. 2), а результаты были обобщены в таблице 9.

Таблица 9.  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальная AUC в анатомически симметричных областях взятия проб здорового субъекта.

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$	$\Delta CVC$	Начальная AUC
Перед ушной раковиной справа	2,62	2,25	36001
Перед ушной раковиной слева	2,79	2,34	39872

[0124] Нормативные значения  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальной AUC в положении, расположенном перед ушной раковиной, равняются  $2,26 \pm 0,57$ ,  $1,86 \pm 0,69$  и  $33549 \pm 7954$  (см. таблицу 8) соответственно и значения этого параметра, полученного от субъекта, попадают под нормативный диапазон. Эти данные показывают, что сенсорная и/или симпатическая функция субъекта в области взятия проб является нормальной, указывая, что субъект может являться здоровым субъектом без наблюдаемых сосудистых и/или неврологических дисфункций.

[0125] Теоретически сенсорные и/или симпатические функции между анатомически симметричными положениями являются по существу одинаковыми. Данные в таблице 9 демонстрируют, что не существует никаких статистически значимых различий между значениями, полученными от обеих сторон. Этот результат также отражает результат, полученный выше в примере 2, который иллюстрирует, что настоящий способ проявляет удовлетворительную внутрисессионную воспроизводимость.

[0126] 8.2 Двусторонний анализ анатомически симметричных точек субъекта, имеющего невралгию левого тройничного нерва.

[0127] У субъекта женского пола (53 года; 67 кг), страдающего невралгией тройничного нерва с левой стороны, была взята проба из левой и правой ушных мочек (точка (e) на фиг. 2), а результаты были обобщены в таблице 10.

Таблица 10.  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальная AUC в анатомически симметричных областях взятия проб субъекта, имеющего невралгию левого тройничного нерва

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$	$\Delta CVC$	Начальная AUC
Предушная область правой мочки	2,19	1,96	31304
Предушная область левой мочки	4,28	3,89	61831

[0128] Невралгия тройничного нерва вызывает гипералгезию, при которой чувствительный нерв сенсibiliзируется и кожная локальная тепловая гиперемическая реакция улучшается. В этом случае значения трех параметров расширения кровеносных сосудов (4,28, 3,89 и 61831 соответственно), полученные из левой стороны субъекта, почти в два раза превышали средние нормативные значения (2,22, 1,86 и 31202 соответственно, см. таблица 8), тогда как значения, полученные из правой стороны (2,19, 1,96 и 31304 соответственно) были в рамках нормативных диапазонов. Эти данные показали, что кожная локальная тепловая гиперемическая реакция на левой стороне субъекта была значительно улучшена, что указывает на то, что чувствительный нерв, связанный с левой стороной лица субъекта, может быть сенсibiliзирован. Этот результат совпадает с тем фактом, что объект страдает невралгией левого тройничного нерва.

[0129] 8.3 Двусторонний анализ анатомически симметричных точек субъекта, имеющего поражение правого лицевого нерва.

[0130] У субъекта женского пола (43 года; 52 кг), страдающего поражением лицевого нерва с правой стороны, была взята проба из правой и левой околоносовых областей (точка (b) на фиг. 2), а результаты были обобщены в таблице 11.

Таблица 11.  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальная AUC в анатомически симметричных областях взятия проб субъекта, имеющего поражение лицевого нерва.

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$	$\Delta CVC$	Начальная AUC
Правая околоносовая область	2,12	1,77	30525
Левая околоносовая область	2,77	2,26	38389

[0131] Поражение лицевого нерва является параличом части лица, вызванным отсутствием функционирования нерва, который управляет мышцами лица, в частности, мышцами вокруг глаза и рта. Данные в таблице 11 показывают, что значения трех параметров расширения кровеносных сосудов (2,12, 1,77 и 30525 соответственно), полученные из правой стороны субъекта, были слегка ниже нормативных диапазонов ( $2,76 \pm 0,50$ ,  $2,39 \pm 0,45$  и  $40126 \pm 9093$  соответственно; см. таблицу 8), тогда как значения, полученные из левой стороны (2,77, 2,26 и 38389 соответственно) были в рамках нормативных диапазонов. Соответственно делаем вывод, что правый лицевой нерв субъекта может быть поврежден. Этот результат соответствует клиническому диагнозу субъекта.

[0132] 8.4 Двусторонний анализ анатомически симметричных точек субъекта, имеющего постгерпетическую невралгию.

[0133] У субъекта мужского пола (75 лет; 82 кг), страдающего постгерпетической невралгией (PHN) с левой стороны лица, была взята проба из правой и левой околоносовых областей (точка (b) на фиг. 2), а результаты были обобщены в таблице 12.

Таблица 12.  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальная AUC в анатомически симметричных областях взятия проб субъекта PHN

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$	$\Delta CVC$	Начальная AUC
Правая околоносовая область	2,46	2,06	38041
Левая околоносовая область	1,42	1,22	22097

[0134] Постгерпетическая невралгия является невралгией вследствие повреждения, вызванного вирусом ветряной оспы. Данные в таблице 12 показали, что значения трех параметров расширения кровеносных сосудов (1,42, 1,22 и 22097 соответственно), полученные из левой стороны лица субъекта, были ниже нормативных диапазонов ( $2,76 \pm 0,50$ ,  $2,39 \pm 0,45$  и  $40126 \pm 9093$  соответственно; см. таблицу 8), тогда как значения, полученные из правой стороны лица (2,46, 2,06 и 38041 соответственно) были в рамках нормативных диапазонов. Эти данные показывают, что левый лицевой нерв может быть поврежден, что соответствует диагнозу левой лицевой PHN.

[0135] 8.5 Двусторонний анализ анатомически симметричных точек субъекта, имеющего миофасциальный болевой синдром.

[0136] У субъекта мужского пола (38 лет; 69 кг), страдающего миофасциальным болевым синдромом (MPS) в правом плече, была взята проба из правого и левого плеча (точка (n) на фиг. 2), а результаты были обобщены в таблице 13.

Таблица 13.  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальная AUC в анатомически симметричных областях взятия проб субъекта с MPS.

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$	$\Delta CVC$	Начальная AUC
Правое плечо	0,79	0,66	12530
Левое плечо	1,32	1,08	19469

[0137] Миофасциальный болевой синдром характеризуется хронической болью,



вызванной несколькими триггерными точками и фасциальными спазмами.

Миофасциальная триггерная точка является самостоятельной легковозбудимой зоной в растяжке мышечного волокна, которая вызывает постепенное сокращение мышцы, препятствуя нормальной функции мышцы, и вызывая давление на окружающие нервы.

5 Кроме того, циркуляция крови ухудшается в сокращенной и болящей мышце.

Следовательно, кожная локальная тепловая гиперемическая реакция вокруг миофасциальной триггерной точки может быть снижена. Данные в таблице 13 показывают, что значения трех параметров расширения кровеносных сосудов (0,79, 0,66 и 12530 соответственно), полученные из правого плеча субъекта, были ниже 10 нормативных диапазонов ( $1,20 \pm 0,27$ ,  $1,01 \pm 0,22$  и  $18370 \pm 4143$  соответственно; см. таблицу 8), тогда как значения, полученные из левого плеча (1,32, 1,08 и 19469 соответственно) были в рамках нормативных диапазонов. Эти данные показывают, что нервная функция и циркуляция крови, связанные с нервом левого плеча субъекта, могут быть аномальными, подтверждая диагноз левого плечевого MPS.

15 [0138] 8.6 Двусторонний анализ анатомически симметричных точек в различных областях взятия проб субъекта, имеющего диабет.

[0139] У субъекта женского пола (82 года; 57 кг), страдающего диабетом, была взята проба из середины ноги, тыльной стороны ноги и большого пальца ноги (точки (u), (v) и (w) на фиг. 2) на обеих правой и левой сторонах, а результаты были обобщены в 20 таблице 14.

Таблица 14.  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальная AUC в анатомически симметричных областях взятия проб субъекта с диабетом.

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$	$\Delta CVC$	Начальная AUC
25 Середина правого предплечья	1,31	1,08	23042
Середина левого предплечья	1,33	1,10	24574
Правое запястье	1,29	1,13	19887
Левое запястье	1,30	1,09	20128
Большой палец правой руки	1,02	0,82	16852
Большой палец левой руки	1,05	0,85	16325
30 Середина правой ноги	1,07	0,93	18962
Середина левой ноги	1,14	1,02	22476
Тыльная сторона правой ноги	0,71	0,48	10548
Тыльная сторона левой ноги	0,68	0,51	11636
Большой палец на правой ноге	0,39	0,27	7481
Большой палец на левой ноге	0,44	0,28	7970

35 [0140] Диабет является метаболическим заболеванием, при котором пациенты имеют высокий уровень глюкозы в крови. Осложнения при диабете включают периферийную невропатию и сниженный кровоток к ногам и ступням, что без необходимого лечения приводит к ампутации. Нарушение чувствительных нервов, возникшее вследствие периферийной невропатии, зачастую начинается с дистальных конечностей и постепенно 40 распространяется на более ближние части при развитии заболевания. В настоящем случае наиболее отдаленной областью взятия проб верхней конечности был правый и левый большой палец руки и значения расширения кровеносных сосудов, полученные из больших пальцев рук субъекта, были лишь приблизительно вдвое меньше средних нормативных значений в одной области взятия проб (2,08, 1,74 и 30525 соответственно; 45 см. таблицу 8). При переходе от большого пальца руки к запястью было обнаружено, что значения взятых проб все еще были ниже нормативных диапазонов ( $1,32 \pm 0,29$ ,  $1,12 \pm 0,29$ ,  $20862 \pm 4839$  соответственно; см. таблицу 8), но при этом они были близки к нижним границам нормативных диапазонов. При переходе к более ближней части,

середине предплечья, значения взятых проб были в рамках нормативных диапазонов и достаточно близки к средним нормативным значениям (1,35, 1,17, 25849 соответственно; см. таблицу 8). Кроме того, наиболее отдаленной областью взятия проб нижний конечности были правый и левый большие пальцы ног и значения расширения кровеносных сосудов, полученные из больших пальцев ног субъекта, были менее чем вдвое меньше средних нормативных значений в одной области взятия проб (0,99, 0,72 и 15912 соответственно; см. таблицу 8). При переходе от большого пальца ноги к тыльной стороне ноги было обнаружено, что значения взятых проб все еще были ниже нормативных диапазонов (0,97±0,24, 0,69±0,14 и 15046±3423 соответственно; см. таблицу 8), но при этом они были близки к нижним границам нормативных диапазонов. При переходе к более ближней части, середине ноги, значения взятых проб были в рамках нормативных диапазонов и достаточно близки к средним нормативным значениям (1,11, 0,97 и 19345 соответственно; см. таблицу 8). Сравнительное значение между отдаленными и ближними областями взятия проб были представлены в таблице 8 и сравнены с нормативным значением. Относительные значения наиболее отдаленной области взятия проб относительно других ближних областей, т.е. большого пальца руки/середины предплечья, большого пальца руки/запястья, большого пальца ноги/середины ноги и большого пальца ноги/тыльной стороны ноги, были ниже нормативных значений. Эти результаты показывают, что кожная локальная тепловая гиперемическая реакция в отдаленной конечности слабее, чем в ближней конечности. Следовательно, настоящий способ является подходящим для использования при оценивании развития заболевания, а также эффективности лечения.

[0141] 8.7 Двусторонний анализ анатомически симметрических точек в различных областях взятия проб до и после химического вмешательства.

[0142] У субъекта женского пола (26 лет; 45 кг), страдающего паническим расстройством, была взята проба в подключичной, окологрудной и подмышечной областях (точки (i), (j) и (l) на фиг. 2) на обеих правой и левой сторонах до и после приема  $\beta$ -блокаторов. Точнее говоря, процедура взятия проб после приема  $\beta$ -блокаторов была выполнена через 30 минут после перорального приема  $\beta$ -блокаторов, пропранолола (10 мг.) Результаты обобщаются в таблице 15.

Таблица 15.  $CVC_{I, \max}$ ,  $\Delta CVC$  и начальная AUC в анатомически симметричных областях взятия проб до и после химического вмешательства.

Область взятия проб	$CVC_{I, \max}$		$\Delta CVC$		Начальная AUC	
	До	После	До	После	До	После
Правая подключичная	2,63	1,95	2,42	1,76	44963	33797
Левая подключичная	1,44	1,03	1,25	0,88	21336	17298
Правая окологрудная	3,21	2,53	2,98	2,36	56902	47602
Левая окологрудная	2,04	1,45	1,87	1,28	29084	26800
Правая подмышечная	2,55	1,91	2,38	1,63	37460	31740
Левая подмышечная	1,37	1,09	1,15	0,92	21061	17019

[0143] Паническое расстройство является тревожным расстройством и характеризуется неожиданными и повторяющимися случаями панической атаки, сопровождающимися физическими симптомами, такими как учащенное сердцебиение, потливость, нарушение дыхания, слабость или головокружение, ощущение жара или озноба, покалывание или онемение рук, боль в груди или боль в животе. Паническое расстройство относится к вегетативной дисфункции. В-блокаторы, которые являются эффективными для блокировки периферийных симптомов тревоги, иногда выписываются при панических расстройствах. Теоретически, если лечение/вмешательство смогло

существенно изменить функцию чувствительных или симпатических нервов, то кожная локальная тепловая гиперемическая реакция также будет изменена после воздействия такого лечения/вмешательства.

[0144] Данные в таблице 15 указывают на то, что кожные локальные тепловые гиперемические реакции с левой и правой сторон отличаются друг от друга. Это наблюдение осуществляется в соответствии с тем фактом, что периферическая вегетативная функция является асимметричной. Точнее говоря, до химического вмешательства  $CVC_{I, \max}$ , взятая из правой подключичной, правой окологрудной и правой подмышечной областей, составляла соответственно 2,42, 2,98 и 2,38, что существенно превышает нормативные диапазоны ( $1,28 \pm 0,35$ ,  $1,75 \pm 0,63$  и  $1,33 \pm 0,26$  соответственно; см. таблицу 8). В противоположность этому,  $CVC_{I, \max}$ , взятая из анатомически симметричных точек на левой стороне, составляла соответственно 1,44, 2,04 и 1,37, что не отличается от нормативных диапазонов. Относительно других двух параметров расширения кровеносных сосудов ( $\Delta CVC$  и начальной AUC), значения, полученные из измерений правой стороны, также превышали нормативные диапазоны, тогда как значения, полученные из измерений левой стороны, были в рамках нормативных диапазонов.

[0145] После химического вмешательства стимулированная реакция, наблюдаемая при взятии проб до вмешательства, была снижена, но не полностью нейтрализована. Например, после химического вмешательства  $CVC_{I, \max}$ , взятая из правой подключичной, правой окологрудной и правой подмышечной областей, составляла соответственно 1,95, 2,53 и 1,91. Несмотря на то, что эти значения были снижены приблизительно на 20-30% по сравнению со значениями до вмешательства, они все еще слегка превышают верхние границы нормативных диапазонов. С другой стороны, относительно левой стороны субъекта, значения  $CVC_{I, \max}$  были также снижены по сравнению со значениями до вмешательства, но они все еще находятся в рамках нормативных диапазонов.

[0146] Если не указано иное, то все технические и научные термины, использованные в данной заявке, имеют одинаковое значение, как обычно понимается специалистами в данной области техники, к которой настоящее изобретение относится. Формы единственного числа используются в данной заявке для включения обозначений формы множественного числа, если в контексте четко не указано иное.

[0147] Термин «лечение», как использовано в данной заявке, относится к применению или приему физического и/или химического вмешательства относительно субъекта, который имеет болезненное состояние, симптом состояния, заболевание или расстройство, осложненное состоянием, или предрасположенность к состоянию, с целью частичного или полного снижения, улучшения, облегчения, приостановки начала, замедления развития, снижения серьезности и/или снижения распространения одного или нескольких симптомов или особенностей конкретного заболевания, расстройства и/или состояния. Лечение может быть применено относительно субъекта, который не испытывает симптомов заболевания, расстройства и/или патологического состояния, и/или относительно субъекта, который испытывает ранние симптомы заболевания, расстройства и/или состояния, с целью снижения риска развития патологии, связанной с заболеванием, расстройством и/или состоянием.

[0148] Несмотря на то, что числовые диапазоны и параметры, излагающие общий объем изобретения, являются приблизительными значениями, числовые значения, изложенные в конкретных примерах, представляются настолько точными, насколько это возможно. Однако любое числовое значение по определению содержит некоторые

ошибки, которые в обязательном порядке возникают вследствие среднеквадратического отклонения, обнаруженного в соответствующих тестовых измерениях. Также, как используется в данной заявке, термин «приблизительно» обычно означает в рамках 10%, 5%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона. В качестве альтернативы, термин «приблизительно» означает в рамках допустимой стандартной ошибки среднего значения при рассмотрении специалистом в данной области техники.

[0149] Следует понимать, что вышеизложенное описание вариантов осуществления предоставляется лишь в качестве примера и что различные модификации могут быть осуществлены специалистами в данной области техники. Вышеизложенная спецификация, примеры и данные предоставляют полное описание структуры и применения показательных вариантов осуществления изобретения. Несмотря на то, что различные варианты осуществления изобретения были описано выше с определенной степенью подробности или со ссылкой на один или несколько отдельных вариантов осуществления, специалисты в данной области техники смогут внести многочисленные изменения в раскрытые варианты осуществления без отступления от сущности и объема настоящего изобретения.

### Формула изобретения

1. Способ получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта, с использованием лазерного доплеровского аппарата, включающий:

(a) выполнение базового измерения в первой области взятия проб субъекта при первой температуре и получение первого базового потока ( $RBCF_{BL}$ ) красных кровяных телец области взятия проб и первого базового среднего артериального давления

( $P_{BL}$ ) субъекта;

(b) повышение температуры первой области взятия проб с первой температуры до второй температуры;

(c) поддержание второй температуры для начального периода нагрева, составляющего от 2 до 14 минут, и запись ряда первых начальных  $RBCF$  ( $RBCF_{I,1-n}$ ) первой области взятия проб при ряде моментов времени ( $T_{1-n}$ ) для определения первого начального максимального  $RBCF$  ( $RBCF_{I,max}$ ) и запись первого начального среднего артериального давления ( $P_I$ ) субъекта во время начального периода нагрева; и

(d) вычисление значения параметра расширения кровеносных сосудов, где параметр расширения кровеносных сосудов равен или получен из первой начальной максимальной кожной сосудистой проводимости ( $CVC_{I,max}$ ), вычисленной по формуле:

$CVC_{I,max} = RBCF_{I,max} / P_I$ , и при этом параметр расширения кровеносных сосудов, полученный из первой  $CVC_{I,max}$ , является изменением ( $\Delta CVC$ ) первой начальной максимальной  $CVC$  или является начальной площадью под кривой (начальная  $AUC$ ), при этом  $\Delta CVC$  вычисляют по формуле:  $\Delta CVC = CVC_{I,max} - (RBCF_{BL} / P_{BL})$ ; и для начальной  $AUC$   $RBCF_{I,1-n}$  наносят в зависимости от  $T_{1-n}$  для получения кривой, имеющей функцию кривой  $F(X)$ , и начальную  $AUC$  вычисляют по формуле:  $AUC = \int_0^t F(X) dX$ , где  $t$  равно или превышает время измерения  $RBCF_{I,max}$ .

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что дополнительно включает:

получение значения второй начальной максимальной  $CVC$  во второй области взятия проб субъекта в интервале времени 0,5-2 часа путем повторения этапов (a)-(d).

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что базовое измерение выполняют в течение приблизительно 2-5 минут.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что первый базовый RBCF, первые начальные RBCF и первый начальный максимальный RBCF измеряют посредством лазерного доплеровского датчика с диаметром менее 5 мм.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что на этапе (b) температуру повышают со скоростью нагрева 0,02-0,2°C/сек; первая температура составляет приблизительно 28-35°C; и вторая температура составляет приблизительно 38-44°C.

6. Лазерный доплеровский аппарат для получения значения по меньшей мере одного параметра расширения кровеносных сосудов, представляющего кожную локальную тепловую гиперемическую реакцию субъекта, содержащий:

(a) интерфейс пользователя, предназначенный для получения входных данных от пользователя и предоставления выходных данных пользователю;

(b) лазерный доплеровский детектор, предназначенный для измерения по меньшей мере одного измерения сосудов в области взятия проб субъекта во время первой процедуры взятия проб; где измерение сосудов является любым из следующего: первым базовым потоком ( $RBCF_{BL}$ ) красных кровяных телец или первым базовым средним артериальным давлением ( $P_{BL}$ ), полученным во время базового измерения, или первым начальным RBCF ( $RBCF_{I, 1-n}$ ), первым начальным максимальным RBCF ( $RBCF_{I, max}$ ) или первым начальным средним артериальным давлением ( $P_I$ ), полученным во время начального периода нагрева, составляющего от 2 до 14 минут;

(c) нагревательный блок, предназначенный для нагрева области взятия проб;

(d) контроллер, предназначенный для управления лазерным доплеровским детектором и нагревательным блоком на основе ввода пользователя или настроек по умолчанию;

(e) вычислительный блок, предназначенный для вычисления значения параметра расширения кровеносных сосудов из по меньшей мере одного измерения сосудов, где параметр расширения кровеносных сосудов равен или получен из первой начальной максимальной кожной сосудистой проводимости ( $CVC_{I, max}$ ), вычисленной по формуле:  $CVC_{I, max} = RBCF_{I, max} / P_I$ ; и при этом параметр расширения кровеносных сосудов, полученный из первой  $CVC_{I, max}$ , является изменением ( $\Delta CVC$ ) первой начальной максимальной CVC или является начальной площадью под кривой (начальная AUC), при этом  $\Delta CVC$  вычисляют по формуле:  $\Delta CVC = CVC_{I, max} - (RBCF_{BL} / P_{BL})$ ; и для начальной AUC  $RBCF_{I, 1-n}$  наносят в зависимости от  $T_{1-n}$  для получения кривой, имеющей функцию

кривой  $F(X)$ , и начальную AUC вычисляют по формуле:  $AUC = \int_0^t F(X) dX$ , где t равно

или превышает время измерения  $RBCF_{I, max}$ ;

(f) базу данных, содержащую нормативное значение параметра расширения кровеносных сосудов, полученного из группы здоровых субъектов; и

(g) блок сравнения, предназначенный для сравнения значения параметра расширения кровеносных сосудов субъекта с нормативным значением.

7. Лазерный доплеровский аппарат по п. 6, отличающийся тем, что дополнительно содержит блок анализа, предназначенный для оценивания функции чувствительного нерва и/или симпатической активности субъекта на основе результата сравнения из блока сравнения.

8. Лазерный доплеровский аппарат по п. 7, отличающийся тем, что выходные данные, предоставленные интерфейсом пользователя, являются по меньшей мере одним из измерения сосудов, параметра расширения кровеносных сосудов, результата сравнения из блока сравнения и результата анализа из блока анализа.

5 9. Лазерный доплеровский аппарат по п. 7, отличающийся тем, что дополнительно содержит блок памяти, предназначенный для хранения по меньшей мере одного дополнительного измерения сосудов, измеренного в одной области взятия проб или по меньшей мере одной отличной области взятия проб субъекта, одновременно с или после первой процедуры взятия проб.

10 10. Лазерный доплеровский аппарат по п. 6, отличающийся тем, что лазерный доплеровский детектор содержит датчик с диаметром менее 5 мм.

15

20

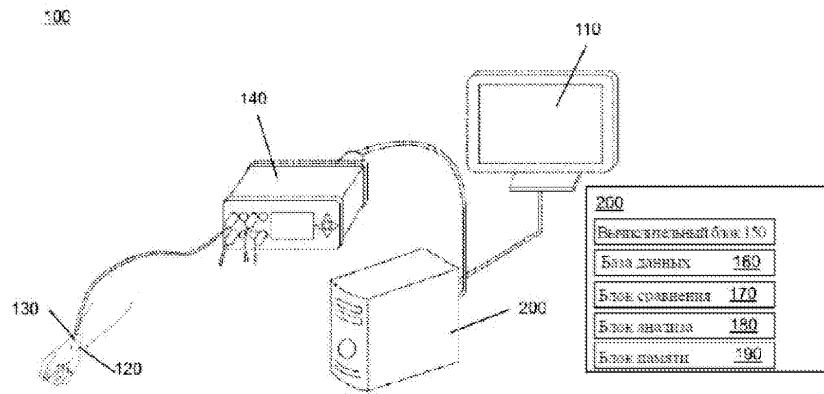
25

30

35

40

45

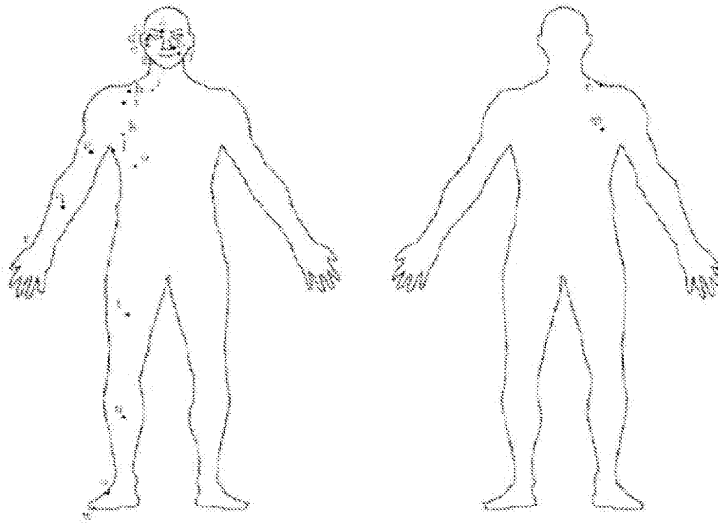


Фиг. 1

WO 2013/143444

2/2

PCT/CN2013/073205



Фиг. 2