

Винахід відноситься до медицини, а саме до радіаційної медицини, і може бути використаним в експериментальній та клінічній радіаційній медицині для підвищення ефективності й достовірності прогнозування розвитку радіоіндукованої виразки, що, в свою чергу, надає можливість для патогенетично обґрунтованої, адекватної та своєчасної фармакологічної радіопротекції і прискорить термін загоювання радіаційних уражень шкіри та підвищить ефективність і безпечність радіотерапії в цілому.

Проблема радіаційної патології на цей час найбільш актуальна в умовах реальної погрози іонізуючого опромінення та розвитку променевої хвороби, а також при зростаючому арсеналі методів променевої терапії у клініці онкологічних захворювань. Сучасні дані свідчать про те, що незважаючи на використання удосконалих радіотерапевтичних комплексних програм, що включають до себе значно модернізовані технічні пристрої опромінення та сучасні радіопротекторні засоби, більш ніж у 50% хворих під час курсу променевої терапії все ж таки розвиваються радіаційні ураження шкіри (Биологические основы ограничения доз в коже. Публ. 59 Междунар. Комиссии по радиологической защите. М.: Радэкон, 1996. - 176с).

В цих умовах практичну зацікавленість представляє можливість надійного та достовірного, починаючи вже на самих ранніх стадіях цього процесу, прогнозування розвитку радіаційних уражень.

Відомий спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень в експерименті шляхом моніторингового морфологічного дослідження кількості вмісту мастоцитів в біоптаті субепідермальному та глибокому шарах ураженої опроміненням шкіри по відношенню до вмісту мастоцитів у різних шарах шкіри навколо ділянки опромінення (Пат.№31831 UA,- МПК GO1N33/48. Спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень в експерименті. Звягінцева Т.В. Заявка №98115811 від 03.11.1998. Опубл. 15.12.2000). Цей спосіб прогнозування базується на підставі об'єктивної оцінки процесів, що відбуваються в ураженій шкірі, кількісні параметри вмісту та співвідношення мастоцитів з проведенням комплексного морфометричного аналізу забезпечують точність прогнозу за важкістю перебігу пострадіаційних уражень: при співвідношенні мастоцитів в біоптатах субепідермального та глибокого шарах ураженої опроміненням шкіри вище $3,4 \pm 0,05$ прогнозують розвиток важкого пострадіаційного ушкодження. Основними недоліками відомого способу є тривалий час проведення методики дослідження, складність технології та використання важкодоступних реактивів, спосіб не враховує індивідуальні пристосувально-захисні резерви організму хворого, що й обмежує його використання у клініці.

Відомий спосіб прогнозування пострадіаційних уражень шкіри шляхом оцінки насиченості біоптату ураженої шкіри біогенними амінами, що відображає об'єктивні процеси, які відбуваються в ділянках опромінення (Линднер А.С. и соавт. Морфометрический анализ популяции тучных клеток. -Архив патологии. -Т.XL 11, №6. -1980. -С.60). Основними недоліками цього способу є складність і працеємкість методики (визначення біогенних амінів, складання цитограм, обчислення індексу насичення біогенним аміном), використання важкодоступних реактивів, низька інформативність на самих початкових стадіях розвитку патологічного процесу внаслідок опромінення, що знижує точність прогнозу та обмежує використання в умовах клініки.

Відомий спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри в експерименті на щурах шляхом біохімічного дослідження динаміки факторів специфічної та неспецифічної імунологічної реактивності периферичної крові за критеріями кількісних характеристик Т-лімфоцитів, гемолізів, комплементу та лімфотоксичних антитіл (Звягінцева Т.В. Запально-репаративні явища в патогенезі місцевих променевих пошкоджень шкіри. Автореф. дис. доктора мед. наук. Київ, 2001. -36с). Шляхом місцевого опромінення на рентгенівській установці РУМ-17 дозою від 30Гр до 70Гр моделювали різні стадії пострадіаційних ушкоджень шкіри (сухий та вологий епідерміт, променева виразка ділянки спини), на 7-у добу визначали вищезазначені показники та встановили, що за критеріями зменшення по відношенню до норми Т-лімфоцитів більш ніж на 35%, гемолізів - на 60%, комплементу - на 25% та збільшення лімфотоксичних антитіл на 65%, прогнозують можливість найбільш важкого пострадіаційного ушкодження шкіри у вигляді променевої виразки. Спосіб дозволяє прогнозувати перебіг пострадіаційних ушкоджень на ранніх стадіях розвитку процесу з урахуванням індивідуальних особливостей організму за критерієм імунологічної реактивності, передбачає короткий термін обстеження хворого, методика достатньо спрощена.

Цей спосіб є найбільш близьким по суті та результату, який може бути досягнутим до того, що заявляється, тому його обрано у якості прототипу.

Основними недоліками цього способу є відсутність динаміки змін вивчених показників відповідно стадіям розвитку радіоіндукованої виразки, починаючи з доклінічних, відсутність співставлення виразливості патологічного процесу внаслідок опромінення з відомими показниками, вивчення яких є найменш складним й технічно більш простішим і не потребує багатовартісних біохімічних реактивів.

У зв'язку з вищевказаним, в основу винаходу покладено задачу створення способу раннього достовірного прогнозування розвитку радіоіндукованої виразки шкіри більш доступними та технічно спрощеними методами з використанням традиційних біохімічних показників.

Задача, яку покладено в основу винаходу, вирішується тим, що у відомому способі прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень, що включає моделювання ситуації та дослідження зразку периферичної крові, згідно з винаходом в периферичній крові визначають вміст малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югат (ДК) і активність каталаз (КАТ), і якщо протягом першої доби після опромінення МДА зростає більш, ніж в 1,8 рази, рівень ДК зростає більш, ніж в 2 рази, а активність КАТ при цьому знижується більш, ніж в 3 рази - прогнозують розвиток радіоіндукованої виразки.

Відомо, що одним з універсальних механізмів реагування організму до кожного пошкоджуючого втручання, будь то інфекційний початок, алергія, стрес, механічне ушкодження або іонізуючий вплив, є підсилення реакцій перекисного окислювання ліпідів (ПОЛ), продукти якого у вигляді вільних радикалів,

гідроперекисів і так званих радіотоксинів й чинять пряму пошкоджуючу дію до всіх мембранних структур. Це пригнічує активність репараційно-регенеративних процесів та перешкоджує позитивній динаміці загоювання дефекту шкіри внаслідок опромінення (Бурлакова Е.Б., Алесенко А.В., Аристаркова С.А. Липиды биологических мембран //Кардиол. -1982. -№4. -С.302-307; Кузин А.М., Копылов В.А. Радиотоксины. -М.: Наука, 1983. -174с).

Також відомо, що в організмі є антиоксидантна система (АОС), яка представлена каталазами, супероксиддисмутазою, глутатионпероксидазою, токоферолами, простагландінами класів Е та І₂. АОС знаходиться у динамічній рівновазі з активністю реакцій ПОЛ та обмежує пошкоджуючу дію продуктів індукованого ПОЛ (Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный потенциал в норме и патологии. -К.: Наукова думка, 1997. -420с).

Характер та динаміка змін в системі ПОЛ-АОС відображає інтенсивність, течію та прогноз патологічного процесу, що викликав ці зміни (Meerson F.Z. Oxygen Radicals in the Pathophysiology of the heart disease /Ed. P. K. Singal. -Boston, 1988. -p.285-297).

Саме ці механізми та їх виразливість є основою розвитку різних стадій патологічного процесу внаслідок опромінення: рання еритематозна реакція як найбільш легкої течії пострадіаційних уражень; основна еритематозна реакція у вигляді сухої чи вологої десквамації (середня важкість течії); чи розвиток некрозу та радіоіндукованої виразки шкіри як найбільш важкого ступіню течії променевого дерматиту, розвиток якого значно ускладнює проведення радіотерапії (Т.В. Звягинцева. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность в очаге каждой раны, вызванной радиационным и механическим воздействием //Теоретич. и эксперим. медицина, 2000, №1. -С.44-47).

Спосіб виконують слідуючим чином: 60 статевозрілих щурів лінії Вістар піддавали 1-кратному локальному в зоні спини рентгенівському опроміненню в дозі 80Гр. Протягом першої доби у периферичній крові визначали стан системи ПОЛ-АОС за вмістом первинних (ДК), та вторинних (МДА) продуктів пероксидації, а також активність ключового ферменту АОС-КАТ в порівнянні з нормою цих показників у контрольній групі щурів, тобто без опромінення (Звягинцева Т.В. Моделирование місцевих променевих ушкоджень шкіри //Фізіол. журн., 1998, №44, 5-6. -С.106-112). Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики за критерієм Ст'юдента та представлені у відсотках (%).

Отримані результати свідчать, що радіоіндукована виразка шкіри створюється на 28-30 доби після опромінення, якщо протягом першої доби спостереження визначається активація процесів радіоіндукованого ПОЛ в периферичній крові за показниками виразного, лавиноподібного зростання змісту МДА більш, ніж в 1,8 рази та змісту ДК більш, ніж в 2 рази з одночасним виснаженням стримуючих пошкоджуючу дію процесів пероксидації антиоксидантних резервів організму у вигляді зниження активності КАТ більш, ніж в 3 рази, порівняно з нормою у контролі.

Спосіб ілюструє наступний приклад:

В експерименті у щурів, у яких після локального в зоні спини 1-кратного рентгенівського опромінення в дозі 80Гр на 28-30 доби створюється радіоіндукована виразка, протягом першої доби після опромінення в периферичній крові відмічається:

- зростання змісту МДА до $7,88 \pm 0,43 \text{ мкМ/л}$, що відповідає 184% порівняно з нормою $4,28 \pm 0,34 \text{ мкМ/л}$ (прийнято за 100%) у контролі;
- зростання рівня ДК до $5,63 \pm 0,33 \text{ мМ/л}$, що відповідає 213% порівняно з нормою $2,64 \pm 0,23 \text{ мМ/л}$ (прийнято за 100%) у контролі;
- зниження антиоксидантної активності КАТ до $0,77 \pm 0,02 \text{ ум.од.}$, що відповідає 30% порівняно з нормою $2,60 \pm 0,23 \text{ ум.од.}$ (прийнято за 100%) у контролі.

Таким чином, за критерієм ранньої, прогресуючої активації реакції ПОЛ у периферичній крові більш, ніж в 2 рази, з одночасним пригніченням антиоксидантної активності КАТ більш, ніж у 3 рази, що починаються одразу після опромінення та спостерігаються протягом першої доби, новий спосіб прогнозування розвитку радіоіндукованої виразки шкіри, що заявляється, дозволяє:

- достовірно прогнозувати розвиток радіоіндукованої виразки шкіри на початкових стадіях її формування;
- зберегти високу точність прогнозу при скороченні строку отримання прогностичних критеріїв;
- використовувати традиційні, легкодоступні, нетравматичні, технічно прості біохімічні методи;
- на підставі раннього прогнозу з'являється можливість здійснити своєчасну, патогенетично обґрунтовану радіопротекцію для попередження місцевих ускладнень радіотерапії для попередження розвитку радіоіндукованої виразки шкіри;
- підвисити ефективність та безпечність радіотерапії в цілому.