

Н.Є. Узленкова,  
Є.М. Мамотюк

Інститут медичної радіології  
ім. С.П. Григор'єва  
АМН України,  
Харків

## Ефективність застосування ліпохроміну при гострих променевих ушкодженнях шкіри в експерименті

The efficacy of Lipochromin application in experimental acute radiation lesions of the skin

**Цель работы:** Экспериментальная оценка эффективности применения растительного средства липохромин при острых радиационных поражениях кожи.

**Материалы и методы:** Исследования проводились на 95 беспородных половозрелых крысах-самцах массой 180–200 г. Экспериментальной моделью служило однократное локальное рентгеновское облучение бедра крыс в дозе 70,0 Гр на аппарате ТУР-60 (мощность дозы в воздухе – 80,8 Гр/мин; эффективная энергия – 18 кВ;  $U=50$  кВ;  $J=10$  мА без тубуса с использованием фильтра  $Al=0,6$  мм). Степень поражения кожи в облученных участках оценивали по частоте возникновения и срокам развития лучевых реакций и повреждений с использованием специальной скоринг-шкалы. В зависимости от схемы применения липохромина в опыты взяты четыре группы животных: 1 – облученный контроль (20 крыс); 2 – аппликации мази с липохромином на облученный участок кожи в течение 30 суток; 3 – профилактическое ежедневное введение масляного раствора липохромина *per os* (0,2 мл) в течение 2 недель до облучения; 4 – комплексное применение масляного раствора липохромина *per os* (0,2 мл) за 7 дней до облучения и далее в течение 30 суток после облучения одновременно с аппликациями мази на облученную поверхность. Каждая опытная группа состояла из 25 крыс. Наблюдения за животными проводили в течение 60 суток.

**Результаты:** При локальном облучении бедра крыс в дозе 70,0 Гр острая лучевая травма кожи (влажная десквамация) наблюдалась у всех животных (100%) на протяжении 22,8 ± 0,5 суток с переходом впоследствии в эрозии (25%) и лучевые язвы (10%). Эффективность липохромина при остром радиационном поражении кожи крыс зависела от схемы его применения. Профилактический эффект препарата (группа 3) выражался в отсутствии развития гнойно-некротических проявлений и лучевых язв в облученной коже крыс, получавших масляный раствор липохромина. Терапевтический эффект мази с липохромином проявлялся в снижении частоты развития острых лучевых реакций кожи, в среднем, в 1,7 раза. Наиболее эффективной была схема комплексного применения препарата в виде масляного раствора *per os* с одновременными аппликациями мази на облученную поверхность. При комплексном применении препарата наблюдалось снижение частоты развития реакций сухой десквамации в 2,1 раза, влажной десквамации – 1,9 раза и сокращение времени их заживления, в среднем, на 3–7 суток, отсутствовали эрозии и лучевые язвы.

**Выводы:** Липохромин является эффективным лечебно-профилактическим средством при острых радиационных поражениях кожи.

**Ключевые слова:** острое радиационное поражение кожи, рентгеновское облучение, липохромин.

**Objective:** To evaluate experimentally the efficacy of application of a plant drug Lipochromin in acute radiation lesions of the skin.

**Material and Methods:** The study was done on 95 mongrel mature male rats weighing 180–200 g. The experimental model was single local x-ray exposure of the thigh at a dose of 70.0 Gy using ТУР-60 unit (air dose rate – 80.8 Gy/min, effective energy – 18 keV,  $U=50$  kV,  $J=10$  mA without a tube using Al filter = 0.6 mm). The degree of the skin lesion in the exposed areas was evaluated according to the incidence and terms of radiation reaction development using a special scoring scale. Depending on the scheme of Lipochromin application the animals were divided into four groups: group 1 – exposed controls (20 animals), group 2 – application of the ointment with Lipochromin on the irradiated area of the skin for 30 days; group 3 – preventive daily oral administration of Lipochromin oil solution (0.2 ml) for 2 weeks before the exposure, group 4 – complex administration of oil Lipochromin solution (0.2 ml) 7 days before the exposure and after the exposure for 30 days with simultaneous applications of the ointment on the irradiated surface. Each experimental group consisted of 25 rats. The animals were under observation for 60 days.

**Results:** At local irradiation of the rat thigh at a dose of 70.0 Gy, acute radiation lesion of the skin (wet desquamation) was observed in all animals (100%) for 22.8 ± 0.5 days, which later transformed to erosions (25%) and radiation lesions (10%). Lipochromin efficacy in acute radiation lesion of the skin depended on the mode of administration. Preventive effect of the drug (group 3) manifested by absence of purulent-necrotic changes and radiation ulcers in the exposed skin of the rats which were administered oil Lipochromin solution. Therapeutic effect of Lipochromin manifested by 1.7-fold reduction in the frequency of acute radiation reactions of the skin. The scheme of complex administration of the drug (oral administration with simultaneous ointment application to the exposed surface) was most effective. Reduction in the incidence of dry desquamation (2.1 times), wet desquamation (1.9 times) as well as shorter healing period (by 3–7 days) absence of erosions and radiation ulcers were observed at complex administration of the drug.

**Conclusion:** Lipochromin is an effective therapeutic and preventive drug in acute radiation lesions of the skin.

**Key words:** acute radiation lesion of the skin, x-ray exposure, Lipochromin.

Шкіра становить той бар'єрний орган, який у першу чергу піддається опроміненню в умовах аварії або при променевій терапії. Тому променеве ушкодження шкіри, тобто «гострий проме-

невий синдром шкіри», часто спостерігається в пацієнтів унаслідок дії радіації у високих дозах, особливо при підвищеній індивідуальній радіочутливості організму. Критеріями істин-

ного гострого радіаційного ураження шкіри є реакції її сухої та вологої десквамації (променеві епітеліти), що виникають як результат втрати шкірою базальних клітин епідермісу і клітин матриксу волосяних фолікулів [1–5]. Для лікування променевих епітелітів, особливо вологих з еродуванням, використовують, головним чином, традиційні протиопікові засоби (мазь із метилурацилом, аерозолі «Лівіан», «Пантенол» та ін.), але пошук нових лікарських засобів для їх ефективної профілактики та лікування залишається актуальним завданням. З огляду на це у даній праці використовували новий фармакологічний засіб рослинного походження ліпохромін, щоб оцінити його ефективність при гострих променевих ушкодженнях шкіри.

## Методика дослідження

Досліди було проведено на 95 статевозрілих безпородних щурах-самцях на експериментальній моделі локального ікс-опромінення стегна щурів у дозі 70 Гр. Тварин опромінювали на апараті ТУР-60 за таких умов: потужність дози у повітрі 80,6 Гр/хв; ефективна енергія 18,0 кеВ;  $U = 50$  кВ;  $I = 10$  мА без тубуса з використанням алюмінієвого фільтра 0,6 мм. Ліпохромін — це препарат рослинного походження, отриманий з плодів шипшини, що містить ліпофільні комплекси з високим рівнем  $\beta$ -каротиноїдів, токоферолів та ненасичених жирних кислот, переважно лінолевої. Залежно від схеми застосування препарату в експерименті щурів було розподілено по групах таким чином: 1-ша група — опромінений контроль (20 щурів); 2-га — терапевтичне застосування ліпохроміну у вигляді аплікацій мазі на опромінені ділянки безпосередньо після опромінювання і надалі щоденно ще протягом 30 днів; 3-тя — профілактичне застосування масляного розчину ліпохроміну з попереднім введенням його *per os* у дозі 0,2 мл щодня за 2 тижні перед опромінюванням; 4-та група — комплексне застосування ліпохроміну у вигляді масляного розчину *per os* в дозі 0,2 мл щодня за 7 днів до опромінювання і далі впродовж 30 днів після опромінення + аплікації мазі на опромінені ділянки протягом 30 днів. Кожна дослідна група складалася з 25 тварин. Спостереження проводили протягом 60 днів після опромінення. Ступінь променевих реакцій та ушкоджень оцінювали за показниками розвитку характерних клінічних проявів у зонах опромінення в умовних одиницях за скоринг-шкалою, розробленою в лабораторії протирадіаційних препаратів ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ: I ступінь — розвиток променевої еритеми (0,5–1,0 ум. од.); II–III — реакції десквамації (суха десквамація 1,5–2,0 ум. од. та волога десквамація 2,5–3,5 ум. од.); променеві ушкодження IV–V ст. — ерозії та гнійно-некротичні зміни і виразки (4,0–4,5 ум. од.). Ефективність ліпохроміну оцінювали за даними частоти виникнення, тривалості перебігу та термінів загоєння променевих реакцій та ушкоджень у шкірі щурів, які отримували препарат, порівняно з опроміненим контролем. При проведенні статистичного опрацювання результатів вірогідність відмінностей у групах оцінювали за допомогою точного критерію Фішера і *t*-критерію Стьюдента з використанням пакета програм *BIOSTAT v 4.03*.

## Результати та їх обговорення

Одержані результати свідчать про те, що одноразове ікс-опромінення стегна щурів у дозі 70 Гр спричинило гостре променеве ушкодження шкіри з розгортанням клінічних змін, характеристика яких наводиться у табл. 1.

Згідно з отриманими даними, первинна еритема (гіперемія 0,5 ум. од.) розвивалася через 12–48 годин після опромінення у всіх тварин в контрольній і дослідній групах. На третю добу замість неї з'являлась істинна еритемна реакція (1,0 ум. од.), яка у тварин контрольної групи була зареєстрована до 10-ї доби після опромінення.

Реакції сухої і вологої десквамації розвивалися послідовно, починаючи з 7-ї доби після опромінення. На 9–11-ту добу ознаки сухого епітеліту, тобто лущення та появи жовтих кірок (1,5–2,0 ум. од.), спостерігалися у  $85,0 \pm 7,9$  % тварин контрольної групи. В окремих тварин у контролі вже в ці терміни було порушення цілісності шкіри та виникнення ділянок оголеної поверхні. Волога десквамація 3,0–3,5 ум. од. ступеня тяжкості, яка характеризує гостре радіаційне ураження шкіри, на 17–21-шу добу після опромінення розвивалася в 100 % випадків у тварин контрольної групи і тривалість її перебігу, в середньому, складала 22,8 дня. Надалі у  $25,0 \pm 9,6$  % щурів у контролі спостерігали розвиток ерозій з формуванням набряку тканин (4,0–4,5 ум. од.). У двох із них виникли виразки та гнійно-некротичні прояви, які не загоїлися до кінця терміну спостереження.

Результати цих досліджень з урахуванням частоти виникнення і тривалості перебігу променевих реакцій та ушкоджень шкіри щурів у контролі і у групах із застосуванням ліпохроміну наведені в табл. 2. Одержані дані показали, що ліпохромін значно модифікував радіаційні ефекти у шкірі щурів. Залежно від схеми застосування препарату змінювалися темпи розвитку і частість виникнення характерних клінічних проявів з боку шкіри щурів у зоні її опромінення. Як можна побачити з табл. 2, у тварин, яким давали препарат, практично не визначалася еритема на 10-ту добу після опромінювання та

Оцінка ступеня тяжкості променевої реакції та ушкоджень шкіри щурів  
*Evaluation of the degree of severity of radiation lesion of the skin in rats*

Променева реакція або ушкодження шкіри	Ступінь ураження (ум. од.)	Ознаки ураження	
		Стадія розвитку реакцій	Стадія загоювання
Еритема	0,5	Незначні відмінності від норми, початок почервоніння	Поверхня, що загоїлася
	1,0	Яскраве почервоніння, що не можна переплутати з нормою	Незначне почервоніння, шерсть практично відсутня
Реакція десквамації (суха)	1,5	Яскраве почервоніння, набряк, поява лусочок (сухе лущення)	Глянцева поверхня, сліди кірки, що відпала, шерсть відсутня
	2,0	Виражене лущення; поява жовтих кірок	Почервоніння, глянцева стягнута поверхня, в центрі ураженої ділянки невелика суха кірка
Реакція десквамації (волога)	2,5	Порушення цілісності шкіри, виникнення пухирів, поява ділянок оголеної мокнучої поверхні	
	3,0	Утворення бурих кірок без тріщин і розривів шкіри	
	3,5	Бурі кірки з тріщинами та розривами шкіри	
Ерозії і виразки	4,0	Поява ерозійно змінених ділянок	
	4,5	Формування вкритої виразками поверхні	
	5,0	Виразки та гнійно-некротичні прояви	

скорочувалися терміни розвитку і знижувалася частість появи сухого дерматиту. Так, використання мазі ліпохроміну після опромінення знижувало частоту появи сухого дерматиту у 1,8 разу ( $p=0,013$ ) порівняно з контролем, і реакція сухої десквамації розвивалась у  $(48,0 \pm 14,4)$  % щурів 2-ї групи. Комплексне вживання масляного розчину ліпохроміну *per os* водночас з аплікаціями його мазі на опромінену ділянку дозволило знизити частість виникнення сухого дерматиту у 2,1 разу ( $p=0,003$ ), і реакція сухої десквамації з'являлася лише в  $(40,0 \pm 15,5)$  % щурів 4-ї групи. У щурів, які отримували масляний розчин ліпохроміну профілактично до опромінення, сухий дерматит розвивався у 1,5 разу ( $p=0,05$ ) рідше, ніж у контрольній групі і спостерігався в  $(56,0 \pm 13,3)$  % тварин 3-ї групи. При цьому середня тривалість перебігу сухого дерматиту в усіх групах тварин, яким давали препарат, практично не перевищувала 5 днів ( $p=0,001$ ) проти 7 днів у контролі.

Незважаючи на те, що терміни виникнення реакцій вологої десквамації в щурів, у яких застосовували ліпохромін, практично не змінювалися, волога десквамація за виразністю і темпами розвитку у групах лікованих тварин істотно відрізнялася від показників контрольної групи. Порівняно з тваринами контрольної гру-

пи, у яких розвиток реакцій вологої десквамації в терміни маніфестації цього типу реакцій приводив до формування великих ділянок мокнучої поверхні шкіри з утворенням тріщин та бурих кірок (волога десквамація  $(3,0-3,5)$  ум. од. ступеня тяжкості), в групах із застосуванням ліпохроміну ступінь тяжкості вологого дерматиту, у більшості випадків, не перевищував 2,5 ум. од. Частість виникнення тяжких променевої ушкоджень шкіри у лікованих тварин вірогідно знижувалася у 2-й групі з аплікаціями ліпохроміну в 1,7 разу ( $p=0,001$ ) і в 4-й групі з комплексним вживанням препарату — в 1,9 разу ( $p=0,001$ ) порівняно з контролем, що складало відповідно  $(60,0 \pm 9,7)$  % і  $(52,0 \pm 9,9)$  %. Під впливом ліпохроміну також відбувалося вірогідне скорочення часу перебігу вологого дерматиту у цих групах піддослідних тварин. Відновлення цілісності епітелію і загоєння ураженої поверхні шкіри в зоні опромінення в 2-й групі щурів відбувалося в середньому на 3 дні ( $p=0,001$ ) раніше, в 4-й групі — на 7 днів ( $p=0,001$ ) раніше, ніж у щурів контрольної групи.

У щурів з профілактичним введенням ліпохроміну до опромінення волога десквамація 3,5 ум. од. ступеня тяжкості зареєстрована в  $(84,0 \pm 8,0)$  % тварин і значущих відміннос-

Частість виникнення та тривалість перебігу променевої реакції та ушкоджень у шкірі щурів після одноразового ікс-опромінення у дозі 70 Гр і впливу ліпохроміну  
*The incidence and duration of the course of radiation reactions and skin lesions in rats after single x-ray exposure at a dose of 70 Gy and Lipochromin treatment*

Тип реакції	Група			
	1 (контрольна)	2	3	4
Еритема, частість (n, %)	20 (100%)	25 (100%)	25 (100%)	25 (100%)
Тривалість, доба	10,10 ± 1,37	8,48 ± 1,29	9,60 ± 1,22	8,32 ± 1,03
		P <sub>1</sub> = 0,001	P <sub>1</sub> = 0,204	P <sub>1</sub> = 0,001
				P <sub>2</sub> = 0,703
Суха десквамація, частість (n, %)	17 (85 %)	12 (48 %)	14 (56 %)	10 (40%)
		P <sub>1</sub> = 0,013	P <sub>1</sub> = 0,054	P <sub>1</sub> = 0,003
				P <sub>2</sub> = 0,776
Тривалість, доба	7,00 ± 0,99	4,92 ± 0,26	5,12 ± 0,23	4,88 ± 0,24
		P <sub>1</sub> = 0,001	P <sub>1</sub> = 0,001	P <sub>1</sub> = 0,001
				P <sub>2</sub> = 0,952
Волога десквамація, частість (n, %)	20 (100%)	15 (60%)	21 (84 %)	13 (52 %)
		P <sub>1</sub> = 0,001	P <sub>1</sub> = 0,117	P <sub>1</sub> = 0,001
				P <sub>2</sub> = 0,776
Тривалість, доба	22,80 ± 0,50	19,50 ± 0,68	21,90 ± 0,38	15,7 ± 0,57
		P <sub>1</sub> = 0,001	P <sub>1</sub> = 0,162	P <sub>1</sub> = 0,001
				P <sub>2</sub> = 0,001
Ерозії, частість (n, %)	5 (25 %)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		P <sub>1</sub> = 0,013	P <sub>1</sub> = 0,013	P <sub>1</sub> = 0,013
Тривалість, доба	24,40 ± 2,41	відсутня	відсутня	відсутня
Виразки, частість (n, %)	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
		P <sub>1</sub> = 0,192	P <sub>1</sub> = 0,192	P <sub>1</sub> = 0,192
Тривалість, доба	починаючи з 35-ї доби	відсутня	відсутня	відсутня

Примітки: p<sub>1</sub> – порівняно з контролем; p<sub>2</sub> – з 2-ю групою; p<sub>3</sub> – з 3-ю групою.

теї у темпах загоювання вологого дерматиту в 3-й групі тварин порівняно з контролем не було. При цьому в усіх групах піддослідних тварин, у яких використовували ліпохромін, не спостерігалося появи ерозій, променевої виразки і гнійно-некротичних процесів у зонах опромінення (табл. 2).

Таким чином, порівняльний аналіз характеру розвитку променевої реакції та ушкоджень у контрольній та дослідних групах показав ефективність ліпохроміну при гострих променевої реакції та ушкодженнях шкіри. Терапевтична ефективність препарату залежала від схеми його

застосування і виявлялася в зниженні частоті виникнення та скороченні часу перебігу реакції сухої і вологої десквамації в зоні опромінення. Порівняно з усіма експериментально перевіреними схемами вживання препарату найбільш ефективним було комплексне застосування масляного розчину ліпохроміну *per os* водночас з аплікаціями його мазі на опромінену ділянку. Разом з тим, профілактичний ефект препарату виявлявся у відсутності розвитку променевої виразки і гнійно-некротичних процесів у зонах опромінення. Можна припустити, що ефективність ліпохроміну при розгортанні гост-

рих променевих реакції у шкірі, певно, пов'язана із біологічними властивостями компонентів, які входять до його складу, тобто  $\beta$ -каротиноїдів, токоферолу та ненасичених жирних кислот. Одним із можливих механізмів впливу препарату може бути збереження за допомогою його складових компонентів числа життєздатних клітин епідермісу та підвищення їхньої проліферативної активності в умовах опромінювання. На користь цього припущення свідчать дані, отримані в роботах [6, 7], де автори спостерігали зростання індексу мічення  $H^3$ -тимідином клітинних популяцій базального шару епідермісу і прискорення темпів загоювання вологої десквамації в опроміненій шкірі щурів у разі отримання ними комплексу ненасичених жирних кислот з високим вмістом лінолевої та ліноленової кислот.

## ВИСНОВКИ

1. Ліпохромін є ефективним лікувально-профілактичним засобом, який знижує інтенсивність розвитку і скорочує час перебігу гострих променевих реакцій та ушкоджень шкіри у зонах опромінення.

2. Терапевтичний ефект аплікацій мазі ліпохроміну виявляється в зниженні частоті виникнення реакцій сухої десквамації у зоні опромінення в 1,7–2,1 разу, вологої десквамації — в 1,7–1,9 разу, скороченні загоєння ураженої поверхні шкіри в середньому на 3–7 днів. Найбільш ефективною схемою застосування ліпохроміну при гострих променевих ушкодженнях шкіри є комплексне вживання масляного розчину препарату per os водночас з аплікаціями його мазі на опромінену ділянку.

3. Застосування ліпохроміну при гострих променевих ушкодженнях шкіри сприяє профілактиці розвитку променевих виразок і гнійно-некротичних проявів у зонах опромінення.

## Література

1. Lefaix J.-L., Daburon F. // *Health Phys.* — 1998. — Vol. 75. — P. 375–384.
2. Marris G.M. // *Br. J. Radiol.* — 1996. — Vol. 69. — P. 795–803.
3. Hopewell J.W., Sieber V.K., Hervet J.S. et al. // *Radiat. Res.* — 1993. — Vol. 133. — P. 303–311.
4. Stone H., Colleman N., Angher M. et al. // *Lancet Oncol.* — 2003. — Vol. 4. — P. 529–536.
5. Delanian S. // *Cancer Radiother.* — 2000. — Vol. 4. — P. 408–414.

6. Prottey C. // *Brit. J. of Dermat.* — 1998. — Vol. 97. — P. 29–38.

7. Rezvani M., Uzlenkova N., Whitehouse E. et al. // *Br. J. Radiol.* — 2000. — Vol. 73. — P. 771–775.

Надходження до редакції 26.01.2006.

Прийнято 26.04.2006.

Адреса для листування:

Узленкова Наталія Євгенівна,  
ІМР ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул.Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна