

9499

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

---

На правах рукописи.

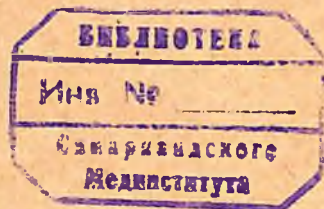
З. И. КАЛМЫКОВА

**О ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ И ЛЕЧЕБНОМ  
ПРИМЕНЕНИИ ПИРИДОКСИНА  
ПРИ ОСТРОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ**

(экспериментальное исследование)

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук



МОСКВА

1964 г.

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

---

На правах рукописи.

З. И. КАЛМЫКОВА

**О профилактическом и лечебном  
применении пиридоксина  
при остром лучевом поражении  
(Экспериментальное исследование)**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Москва, 1964 г.

Научный руководитель—действительный член АМН СССР,  
проф. П. Д. ГОРИЗОНТОВ

Официальные оппоненты:

Профессор М. О. Раушенбах.

Профессор Ю. И. Москалев.

Защита диссертации состоится „ 16 ФЕВ 1965 г.  
в Межинститутском Совете по физиологии и биохимии АМН  
СССР (Москва, Солянка, 14).

Дата рассылки автореферата 30 ДЕК 1964 г.

Функции пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) в животном организме многообразны. Он обеспечивает осуществление наиболее важных процессов азотистого обмена (А. Е. Браунштейн с сотр., 1949, 1950, 1952, 1953, 1955; Битон с сотр., 1950, 1953, 1954, 1955; Б. Я. Воловник, 1956; и др.) и принимает участие в жировом обмене (Дам с сотр., 1958; и др.). Известно, что витамин В<sub>6</sub> стимулирует кроветворение (Л. А. Зорина, 1960; Ферлуп и Радемакер, 1960; и др.) и оказывает нормализующее влияние на центральную нервную систему (С. А. Косенко, 1955, 1960; Гартн с сотр., 1962; и др.), желудочно-кишечный тракт и печень (С. М. Рысс, 1957, 1959, 1960, 1963; Н. Я. Дзюбко, 1962; и др.).

Известно также, что витамин В<sub>6</sub> способствует биосинтезу никотиновой кислоты (А. Е. Браунштейн, 1949, 1953, 1955; Е. В. Горяченкова, 1951; и др.) и в качестве кофактора гистаминазы и гистидин-декарбоксилазы (Верле и Кох, 1949; Синклер, 1952; Е. В. Горяченкова, 1956; Хольтц и Вестерманн, 1956) поддерживает равновесие в системе гистамин-гистаминаза.

Установлено, что ионизирующая радиация вызывает в организме животных и человека дефицит витамина В<sub>6</sub> (Пирсон с сотр., 1953; Е. В. Богданова, 1958; Хартвиг и Бёвинг, 1958; и др.). Кроме того, возможны случаи облучения уже на фоне той или иной степени гиповитаминоза, в особенности, при рентгенотерапии больных с новообразованиями.

Наличие дефицита витамина В<sub>6</sub> после облучения является прямым показанием для введения в организм пиридоксина. Однако, литературные данные по применению витамина В<sub>6</sub> при лучевых поражениях немногочисленны и противоречивы. Так, наблюдения клиницистов свидетельствуют о выраженном лечебно-профилактическом эффекте пиридоксина при лучевых осложнениях после рентгенотерапии (Максфильд с сотр., 1943; Ван Гальтерн, 1946; Скотт и Тарлетон, 1946; Оппенгейм и Бьёрн, 1946; Шорвон, 1949).

В экспериментальных исследованиях, посвященных изучению действия витамина В<sub>6</sub> при острой лучевой болезни, одними авторами обнаружен только положительный эффект (Н. Я. Дзюбко, 1957; Е. Г. Долгов, 1961; А. Ф. Мосин, 1962),

другие же исследователи констатировали и отрицательное влияние витамина на облученный организм (Мак Фарланд с сотр., 1950; В. Д. Рогозкин и М. Ф. Сбитнева, 1960; Г. И. Юртаев, 1960).

Следует отметить, что экспериментальные данные получены в большинстве случаев на одном каком-либо виде животных и на малом их количестве. Недостаточно исследована зависимость эффекта пиридоксина от сроков его применения. Иногда не представляется возможным судить о достоверности данных из-за отсутствия математической обработки. Наконец, мы не встретили ни одной работы, посвященной изучению механизма действия пиридоксина в облученном организме.

В связи с этим нам представляется необходимым подробное изучение пиридоксина в качестве лечебного и профилактического средства при лучевых поражениях.

С нашей точки зрения, наиболее целесообразно проведение экспериментов на крысах, потребность которых в пиридоксине полностью удовлетворяется за счет поступления витамина извне, и на кроликах, морских свинках или других животных, которые как и человек в обычных условиях практически не нуждаются в пищевом пиридоксине. Такие эксперименты позволят установить общие закономерности в ответных реакциях облученного организма на введение пиридоксина. Очень важным нам кажется испытание пиридоксина в разные сроки до и после облучения, так как при наличии глубоких патогенетических нарушений, развивающихся в облученном организме, механизм действия любого препарата может измениться. Пиридоксин же в этом отношении заслуживает особенно пристального внимания в связи с его участием в процессе образования и разрушения гистамина.

Известно, что в облученном организме происходит падение гистаминопектической способности тканей, изменение уровней гистидиндекарбоксилазы и гистаминазы и повышение чувствительности к гистамину (Е. И. Кричевская и Г. В. Капитонова, 1963; и др.). При наличии таких сдвигов пиридоксин, в зависимости от сроков применения, может, по-видимому, как улучшать исход лучевой болезни, так и способствовать его ухудшению.

Целью данной работы явилось выяснение профилактического и лечебного значения пиридоксина при остром лучевом поражении. Кроме того, в работе была сделана попытка исследования одной из сторон механизма действия пиридоксина в облученном организме—его связи с процессом образования и разрушения гистамина,

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на трех видах животных обоего пола: на 262 кроликах породы «шиншилла» и «фландр» весом от 1,5 до 4 кг, 80 морских свинках весом от 280 до 780 г и 1274 крысах весом от 120 до 200 г.

Острое лучевое поражение вызывали у животных однократным общим гамма-облучением от кобальтового источника ( $Co^{60}$ ) в следующих дозах: кролики—500 и 800 р, крысы—700 и 800 р, морские свинки—450 р. Мощность источника в течение всего периода экспериментов составляла 118—130 кюри, мощность дозы — 10—15 р-мин.

Животные находились на обычном виварном рационе, в котором расчетное содержание витамина  $B_6$  всегда было достаточным.

Пиридоксин вводили через рот, внутривентриально и внутривенно в следующих количествах на 1 кг веса: морским свинкам — 0,3 мг, кроликам — 0,3 и 1 мг, крысам — 0,3; 1; 3 и 20 мг. Все дозировки витамина, кроме 20 мг, использовали для повторных введений. Они были избраны потому, что количества от 0,3 до 3 мг-кг пиридоксина составляют диапазон доз, применяемых в клинике (М. Р. Штерн, 1959). 20 мг-кг витамина  $B_6$  вводились только однократно с профилактической целью для выяснения вопроса о том, нельзя ли получить от суммарной дозировки такой же профилактический эффект, как от ежедневного введения 3 мг-кг в течение недели до облучения—это имело бы практическое значение.

Исследование состоит из двух частей.

I часть посвящена изучению влияния пиридоксина на течение и исход острого лучевого поражения у кроликов (160 животных), морских свинок (80 животных) и крыс (860 животных) при введении витамина до облучения, в разные сроки после облучения и при сочетании введения до и после облучения.

Тестами оценки эффективности действия пиридоксина на всех видах животных служили выживаемость, вес тела, количество лейкоцитов и макроскопические патологоанатомические изменения в органах, обнаруживаемые при вскрытии погибших животных. У кроликов, кроме перечисленного, измеряли температуру тела, определяли количество эритроцитов и гемоглобина, а в двух сериях из трех подсчитывали лейкоцитарную формулу.

Во II части работы, посвященной исследованию одной из сторон механизма действия пиридоксина в облученном организме (его связи с системой гистамин-гистаминаза), изучали следующие вопросы:

1. Влияние пиридоксина на течение и исход острого лучевого поражения при его введении в разгар лучевой болезни (с 6-го до 14-го дня) в комплексе с антигистаминным препаратом димедролом (на 240 крысах).

2. Сравнительное профилактическое действие (введение в течение недели до облучения) пиридоксина и малых доз гистамина при острой лучевой болезни (на 150 крысах).

3. Сравнительное влияние повторных введений (в течение недели) пиридоксина и малых доз гистамина на смертельный гистаминовый шок и гистаминовую лимфопению (на 45 кроликах и 24 крысах).

4. Сравнительное влияние повторных введений пиридоксина, малых доз гистамина и пиридоксина в комплексе с димедролом на активность гистаминазы в плазме крови (на 57 кроликах):

а) у необлученных кроликов — при ежедневном введении в течение недели пиридоксина и гистамина;

б) у облученных кроликов — при ежедневном введении в течение недели до облучения пиридоксина и гистамина;

в) у облученных кроликов — при введении в разгар лучевой болезни (с 6-го до 11-го дня) пиридоксина, гистамина и пиридоксина в комплексе с димедролом.

В этой части работы витамин В<sub>6</sub> применяли в использованных ранее дозировках (1 и 3 мг-кг), гистамин с целью профилактики при лучевом поражении, гистаминовом шоке и гистаминовой лимфопении вводили кроликам по 10 мкг-кг, крысам — по 50 мкг-кг ежедневно. Смертельный гистаминовый шок вызывали у кроликов породы «шиншилла» и «фландр» внутривенным введением 0,5 и 2 мг-кг гистамина соответственно. Четкая лимфопения возникала у кроликов при введении 0,1 мг-кг гистамина, у крыс — при 0,5 мг-кг. Димедрол в количестве 5—15 мг-кг вводили в сочетании с глюкозой (200 мг-кг) и аскорбиновой кислотой (5 мг-кг), так как нам известны были сведения о токсическом действии димедрола при введении его облученным животным без сочетания с этими препаратами (Е. Н. Щербова, 1960).

Активность гистаминазы в плазме крови определяли по методу Л. П. Клуга (1953) на кровяном давлении кошки под уретановым наркозом.

Полученные данные подвергались математической обработке для оценки достоверности различий в опыте и контроле.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИИ

Проведенные нами исследования в I части работы показали, что пиридоксин, в зависимости от сроков применения, ока-

зывает неодинаковое действие на животных с острым лучевым поражением.

Исход острой лучевой болезни значительно меняется в зависимости от того, вводится ли витамин В<sub>6</sub> до облучения или же в разные сроки после него. В таблице I приведены данные по выживаемости облученных кроликов.

Таблица I.

Выживаемость кроликов после облучения в дозе 300 р  
(за 30 дней)

№№ сер.	№№ гр.	Срок введения 0,3 мг/кг вит. В <sub>6</sub> через рот	Количество животных в гр.	Количество выжив.	% выжив.	P
I	1	Ежедневно в течение недели до облучения	40	38	95	0,02—0,01
	2	Контроль	40	30	75	
II	1	Ежедн. в течение 2 недель после облучения	20	5	25	0,1—0,05
	2	Контроль	20	8	40	
III	1	Ежедн. в течение недели до и в течение 2 недель после облучения	20	14	70	0,05—0,02
	2	Контроль	20	7	35	

Данные таблицы I свидетельствуют о том, что введение пиридоксина в течение недели до облучения и сочетание введений в течение недели до облучения и в течение двух недель после него вызывают достоверное повышение выживаемости облученных кроликов на 20—35 проц. по сравнению с контролем. В то же время введение пиридоксина в течение двух недель только после облучения сопровождается снижением выживаемости животных на 15 проц., близким к достоверному.

Варианты введения пиридоксина кроликам, вызвавшие положительный эффект, были повторены, в несколько измененном виде, на морских свинках. На этом виде животных также обнаружено повышение выживаемости (на 30—35 проц. по сравнению с контролем) при введении пиридоксина в течение недели до облучения и в течение двух недель или с 1-го до 5-го дня после облучения. Эти данные приведены в таблице 2.



Таблица 2.

Выживаемость морских свинок после облучения в дозе 450 р  
(за 30 дней)

№ гр.	Срок введения 0,3 мг/кг вит. В <sub>6</sub> через рот	Количество животных в гр.	Количество выж.	% выжив.	p
1	Ежедневно в течение недели до облучения	20	13	65	0,05—0,02
2	Ежедневно в течение недели до и с 1-го до 5-го дня после облучения	20	12	60	0,05
3	Ежедневно в течение недели до и в течение 2 недель после облучения (с 8-го до 21-го дня)	20	13	65	0,15—0,02
4	Контроль	20	6	30	

На крысах испытаны многочисленные варианты введения пиридоксина, которые показали следующее:

1. Однократное введение витамина за 30 мин. или за неделю до облучения в количестве 20 мг-кг неэффективно: выживаемость опытных животных равняется 36,7 и 45 проц., выживаемость контрольных — 43,3 проц.

2. Повторные введения 3 мг/кг витамина В<sub>6</sub> в течение недели до облучения сопровождаются повышением выживаемости на 26% ( $p < 0,02$ ).

3. Введение 3 мг-кг пиридоксина в течение 5—7 дней в латентный период (с 1-го до 5-го дня) или в период восстановления (с 14-го до 21-го дня) вызывает отдаление сроков гибели и некоторое повышение выживаемости (на 8—10 проц.), хотя и недостоверное. При этом, если в серии с введением витамина В<sub>6</sub> в период восстановления за 100% принять не общее количество животных, а количество выживших к началу лечения пиридоксином, то повышение выживаемости будет уже равно не 10 проц., а 17,1 проц. и станет достоверным ( $p = 0,05$ ).

4. Введение 3 мг-кг пиридоксина крысам с 6-го до 21-го дня, то есть в течение всего острого периода и части периода восстановления вызывает снижение выживаемости животных на 16 проц., близкое к достоверному. При суммировании этих данных с данными по выживаемости кроликов II серии, также получавших пиридоксин в течение двух недель после облучения (но только с 1-го до 14-го дня, то есть, в течение всего острого и латентного периодов), снижение выживаемости становится

ся достоверным ( $p=0,05$ ). Следует отметить, что в обоих этих экспериментах (и на кроликах, и на крысах) в первые дни введения пиридоксина проявляется его положительное действие: кролики не гибнут от лучевого шока в первые сутки после облучения, у крыс на несколько дней отдалаются сроки гибели, в связи с чем к 13—15-му дню после облучения достоверно увеличивается продолжительность жизни. Однако в последующие дни, по мере учащения гибели опытных животных эта достоверность исчезает.

5. Сочетание повторных введений 0,3—3 мг-кг витамина  $B_6$  в течение недели до облучения и в разные сроки после него (с 1-го до 5-го дня или с 1-го до 14-го дня, или с 8-го до 21-го дня) повышает выживаемость опытных животных по сравнению с контрольными на 12—36 проц. (с разной степенью достоверности) при условии, что введение после облучения не продолжается больше двух недель. Если же витамин  $B_6$  вводится в течение недели до облучения и в течение трех недель после него, то положительный эффект полностью исчезает и выживаемость среди опытных животных оказывается даже на 6,7 проц. ниже, чем в контроле (хотя это понижение недостоверно:  $p>0,05$ ).

Кроме изменения выживаемости, в некоторых сериях опытов при применении витамина  $B_6$  обнаружены статистически достоверные сдвиги со стороны клинических и гематологических показателей. Так, при введении пиридоксина в течение недели до облучения у кроликов улучшается динамика веса и увеличивается количество эритроцитов к концу опыта, у кроликов и крыс уменьшается степень лейкопении. При введении витамина  $B_6$  в течение 2 недель после облучения (с 1-го до 14-го дня кроликам и с 6-го до 21-го дня крысам, то есть, в течение всего острого периода с латентным или с частью периода восстановления) состояние облученных животных ухудшается: у крыс снижается вес на 5—10 проц. по сравнению с контролем и более стойко удерживается лейкопения, у кроликов также снижается вес, хотя менее значительно, чем у крыс, и резко падают показатели красной крови—количество эритроцитов и гемоглобина у опытных животных оказывается на 13—21 проц. ниже, чем у контрольных, почти на всем протяжении эксперимента.

Большая часть литературных данных свидетельствует о положительном действии витамина  $B_6$  на облученный организм. Однако имеются сведения и об ухудшающем влиянии пиридоксина на течение и исход лучевой болезни. Так, при длительном введении пиридоксина крысам, облученным в дозах 300—750 р. обнаружено снижение количества гемоглобина (Мак Фарланд с

сопр., 1950), усиление геморрагического синдрома и ускорение гибели животных (В. Д. Рогозкин и М. Ф. Сбитнева, 1960). При облучении крыс в дозе 1000 р ускорение гибели при даче пиридоксина отмечено даже в ранние сроки (на 5—10-й день после облучения — Г. И. Юртаев, 1960).

Во II части нашего исследования мы пытались выявить зависимость различий в действии пиридоксина при его введении до и после облучения с процессом образования и разрушения гистамина.

Как известно, в облученном организме ослабляются антигистаминные механизмы и повышается чувствительность к гистамину (Е. И. Кричевская и Г. В. Капитонова, 1963; и др.). В связи с этим можно было думать, что ухудшающее действие пиридоксина при его введении после облучения связано с его участием в образовании гистамина. Для проверки этого предположения нами были поставлены эксперименты с введением пиридоксина крысам в разгар лучевой болезни (с 6-го до 14-го дня) в комплексе с антигистаминным препаратом димедролом. Результаты этих экспериментов показали статистически достоверное увеличение выживаемости опытных животных на 21,3 проц. по сравнению с контрольными. Введение того же комплекса без пиридоксина также давало повышение выживаемости (на 15 проц.), но оно не было статистически достоверным.

При сравнении смертности крыс на 15-й день после облучения в двух сериях опытов, в одной из которых с 6-го дня вводили пиридоксин, а в другой — пиридоксин в комплексе с димедролом, оказывается, что если в контрольных группах обеих серий смертность крыс в этот срок составляет 36 проц., то при введении пиридоксина — 50 проц., а при его введении в комплексе с димедролом — только 22,5 проц. О механизме действия димедрола нет пока единого мнения, однако можно полагать, что в данном случае димедрол уменьшает или предотвращает повреждающее действие гистамина, образующегося при введении пиридоксина.

Известно, что патологические реакции, вызываемые токсическими дозами гистамина, можно предупредить повторными профилактическими введениями малых количеств гистамина, которые вызывают в организме адаптивную выработку гистаминазы (Форфота и Каради, 1937; И. А. Вайсфельд, 1948). Учитывая определенную повреждающую роль гистамина в патогенезе лучевого поражения (П. Д. Горизонтов, 1958; Е. И. Кричевская и Г. В. Капитонова, 1963), следует ожидать, что повторные введения гистамина до облучения, как и введения пиридоксина, обладающего гистаминообразовательной способностью, должны оказывать защитное действие на облученных

животных. Наши опыты с параллельным введением малых количеств гистамина и пиридоксина крысам в течение недели до облучения показали статистически достоверное повышение выживаемости животных: при введении пиридоксина — на 26 проц., при введении гистамина — на 18,9 проц. по сравнению с контролем. Данные по выживаемости облученных крыс при введении пиридоксина, гистамина и пиридоксина в комплексе с димедролом приведены в табл. 3.

Можно также полагать, что благодаря своей гистаминообразовательной функции пиридоксин при повторных введениях с профилактической целью, аналогично введению малых количеств гистамина, должен предупреждать патологические реакции, развивающиеся в организме при инъекциях токсических доз гистамина.

Таблица 3.

Выживаемость облученных крыс при введении пиридоксина в комплексе с димедролом в разгар лучевой болезни и при профилактическом введении пиридоксина и гистамина (за 30 дней)

Доза обл. в р	№№ серий	Метод и срок введ. препарат.	№№ гр.	Колич. препарат. на 1 кг веса	Ко-лич. жив. в гр.	Ко-лич. выж.	% вы-жив.	P
700	VIII „А“ и „Б“	Через рот и внутрив. с 6-го до 14-го дня после облучения	1	Вит. В <sub>6</sub> —3 мг димедрол—5 мг глюкоза—200 мг аск. к-та—5 мг	80	59	73,8	0,05—0,02
			2	Те же препарат. без вит. В <sub>6</sub>	80	54	67,5	0,10
			3	Контроль	80	42	52,5	
600	IX	Внутрив. в течен. нед. до облуч.	1	Вит. В <sub>6</sub> —3 мг	50	41	82,0	0,02—0,01
			2	Гистам.—50 мкг	49	37	74,9	0,05—0,02
			3	Контроль	50	28	56,0	

Результаты наших экспериментов показали, что предварительные ежедневные внутривентральные и внутривенные введения в течение недели пиридоксина и малых количеств гистамина

на уменьшают гистаминовую лимфопению у кроликов и крыс и предупреждают в большинстве случаев смертельный гистаминовый шок у кроликов; если в контрольной группе от гистаминового шока погибает шесть кроликов из семи, то при введении пиридоксина — только один, а при введении гистамина — четыре.

Определение активности гистаминазы в плазме крови кроликов на кровяном давлении кошки по методу Л. П. Клуга (1953) показали, что предварительные повторные введения в течение недели пиридоксина и малых количеств гистамина вы-

Таблица 4.

Активность гистаминазы плазмы кроликов (уменьшение падения кровяного давления кошки от 5 мкг гистамина, смешанного с плазмой, по сравнению с 5 мкг гистамина в физиол. растворе)

Срок введ. препарат. кроликам	Срок получен. плазмы	№№ гр.	Колич. ввол. препарат. на 1 кг беса	Уменьш. пал. кров. давл. кошки, вызыв. гистамином, при давл. плазмы (в мм рт. ст.)	p
В теч. нед. необлуч. крол.	8-й и 18-й день от нач введ. препарат.	1	1 мг вит. В <sub>6</sub>	13,4 ± 1,69	0,02—0,01
		2	10 мкг гистам.	12,4 ± 1,44	0,05—0,02
		3	Контроль	7,5 ± 1,40	
В теч. нед. до облуч. в дозе 500 р	1—10-й день после облучения	1	1 мг вит. В <sub>6</sub>	16,0 ± 1,28	0,02—0,01
		2	10 мкг гист.	11,2 ± 4,47	0,1
		3	Контроль	8,2 ± 2,38	
С 6-го до 11-го дня после облуч. в дозе 500 р	11-й день после облуч.	1	1 мг вит. В <sub>6</sub>	0,75 ± 0,85	0,01 (для 1 и 4 гр.)
		2	1 мг вит. В <sub>6</sub> , 5—15 мг диведр., 200 мг глюкозы, 5 мг аскорб. к-ты	5,6 ± 1,47	0,01 (для 1 и 2 гр.)
		3	10 мкг гист.	2,7 ± 0,67	0,02—0,01 (для 3 и 4 гр.)
		4	Контроль	6,2 ± 1,03	

зывают повышение гистаминразрушающей способности плазмы у облученных и необлученных кроликов, повторные введения витамина В<sub>6</sub> и гистамина в разгар лучевой болезни снижают активность гистаминазы, а введение в тот же срок димедрола одновременно с пиридоксином предупреждает это снижение.

В табл. 4 представлены данные по активности гистаминазы в плазме у кроликов, полученные методом Л. П. Клуга.

Таким образом, результаты II части наших исследований свидетельствуют о том, что профилактическое действие пиридоксина при повторных введениях до облучения и отрицательное влияние витамина при его длительном введении после облучения могут быть в определенной степени связаны с гистаминообразовательной способностью пиридоксина и с активностью в организме фермента, разрушающего гистамин.

## ВЫВОДЫ

1. Ежедневное введение пиридоксина в течение недели до облучения в диапазоне дозировок, применяемых в клинике (0,3—3 мг-кг), разным видам животных (кролики, крысы, морские свинки) во всех случаях оказывает профилактическое действие: улучшает общее состояние животных, уменьшает лейкопению и повышает выживаемость на 20—35 проц.

2. Результаты применения пиридоксина в тех же дозировках после облучения зависят от сроков и длительности введения витамина:

а) ежедневное введение пиридоксина в течение 5—7 дней в латентный период или в период восстановления уменьшает степень острого лучевого поражения;

б) введение в течение нескольких дней в разгар лучевой болезни (не больше недели) отдалает сроки гибели части животных и увеличивает продолжительность их жизни;

в) более длительное введение пиридоксина (в течение 2-х недель), включающее весь острый период с латентным или с частью периода восстановления ухудшает состояние облученных животных, вызывает резкое снижение показателей красной крови и приводит к ухудшению выживаемости на 16 проц.

3. Сочетание повторных введений пиридоксина в течение недели до облучения и в разные сроки после него улучшает состояние животных и повышает выживаемость на 12—36 проц., при условии, что длительность введения витамина после облучения не превышает двух недель: при введении пиридоксина в течение трех недель положительный эффект исчезает и выживаемость становится даже ниже, чем в контроле.

4. Повторные введения пиридоксина до облучения, как и введение малых доз гистамина, повышают активность гистаминазы в плазме крови, а введения этих препаратов в острый период лучевой болезни снижают активность фермента.

5. Применение в острый период лучевой болезни антигистаминного препарата димедрола одновременно с пиридокси-

ном повышает выживаемость животных на 21,3 проц. и ослабляет угнетающее действие пиридоксина на активность фермента, расщепляющего гистамин.

6. Повторные введения пиридоксина здоровым кроликам и крысам, аналогично повторным введениям небольших количеств гистамина, предохраняют животных, в большинстве случаев, от смертельного гистаминового шока и уменьшают гистаминовую лимфопению.

7. Профилактическое действие пиридоксина при остром лучевом поражении и отрицательный эффект при длительном введении витамина после облучения могут быть связаны в определенной степени с гистаминообразовательной функцией пиридоксина и с активностью в организме фермента, разрушающего гистамин.

8. Использование пиридоксина при острых лучевых поражениях можно рекомендовать в качестве профилактического средства; длительное применение этого витамина с лечебной целью даже в среднеклинических дозировках без сочетания с антигистаминными препаратами нежелательно.

~~В журнале ХХХХ года.~~

## СПИСОК

### опубликованных в печати сообщений по материалам диссертации

1. Профилактическое и лечебное значение пиридоксина (витамина В<sub>6</sub>) при острых лучевых поражениях. Тез. 1 научно-практ. конф. по мед. рад. в г. Уфе 26—28 сентября 1957 г., стр. 23.
2. К вопросу о механизме действия пиридоксина (вит. В<sub>6</sub>) при остром лучевом поражении. Патоф. и Экспер. терап., 1960, I, стр. 32—39.
3. О профилактическом действии гистамина при остром лучевом поражении и гистаминовом шоке. Сб. реф. по рад. мед. 1961 г., т. IV, стр. 170.
4. О влиянии пиридоксина на гистаминовый шок и уровень гистаминазы в плазме крови у облученных и необлученных животных при профилактическом применении. Сб. реф. по рад. мед., 1961 г., т. IV, стр. 205—206.



