

МОДИФИКАЦИЯ РАДИАЦИОННЫХ ЭФФЕКТОВ

УДК 612.014.482:591.481.1:615.27:599.32:636.7:57.084.1

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО РАДИАЦИОННОГО СИНДРОМА У МЕЛКИХ И КРУПНЫХ ЖИВОТНЫХ

© 2023 г. М. В. Васин¹, Л. А. Ильин², Ю. Н. Чернов³, И. Б. Ушаков^{2,*}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава РФ, Москва, Россия

² Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

³ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

*E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru

Поступила в редакцию 18.08.2022 г.

После доработки 25.12.2022 г.

Принята к публикации 25.01.2023 г.

В опытах на мышах, крысах, морских свинках и собаках проведена оценка эффективности метаболической коррекции церебрального радиационного синдрома как модели цитотоксической гипоксии головного мозга. Использовали никотиновую и янтарную кислоты и препарат Эссенциале. Животных подвергали тотальному облучению импульсным потоком электронов с энергией 5–8 и 16–20 МэВ в дозах 85–110 или 500–570 Гр, или воздействию γ -излучения в дозе 100 Гр. Регистрировали частоту и время появления атаксии и судорог, а также динамику гибели животных после облучения. Никотиновая и янтарная кислоты (по 500 мг/кг) и препарат Эссенциале (20 мг/кг по никотинамиду) снижали частоту и отдаляли время появления атаксии и судорог в равной мере как у мелких лабораторных животных, так и у собак. В опытах на крысах после облучения в дозе 100 Гр под действием радиации и Эссенциале не выявлено существенного изменения когнитивной функции животных по тесту принятия решения при первом предъявлении новой задачи.

Ключевые слова: церебральный радиационный синдром, атаксия, судороги, никотиновая кислота, янтарная кислота, никотинамид, собаки, мелкие лабораторные животные

DOI: 10.31857/S0869803123020133, **EDN:** FGTYBV

Механизм церебрального радиационного синдрома (ЦРС) тесно связан с развитием острой гипоксии головного мозга [1, 2]. Пусковым механизмом ЦРС является повреждение высокими дозами радиации нейроцитов, прежде всего, пирамидальных клеток 3-го и 5-го слоя и клеток Пуркинье коры головного мозга и пирамидальных клеток в гиппокампе [3]. Внутриклеточная гипоксемия в нейронах инициируется каскадом событий, связанных с индуцируемыми радиацией хромосомными поломками. На уровне ауторегуляции включается механизм активации репарации ДНК через аденозин дифосфорибозил трансферазу. Данный процесс сопровождается чрезмерным потреблением НАД⁺ и снижением его содержания в клетке и, как следствие, нарушения клеточного дыхания — уменьшением в клетке уровня АТФ, что является основным биохимическим последствием острой клеточной гипоксии [4].

А.В. Носов и соавт. успешно испытали два подхода метаболической коррекции ЦРС путем поддержки уровня НАД⁺ после облучения, блокируя поли(АДФ-рибоза) полимеразу 1 никотинамидом и стимулируя НАД⁺-независимое окисле-

ние в дыхательной цепи сукцинатом [5, 6]. В настоящем исследовании проводилась оценка данных подходов коррекции ЦРС на крупных животных (собаках) в сравнении с их эффективностью на более мелких млекопитающих (мыши, крысы, морские свинки), различающихся по своей радиочувствительности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА

Опыты проведены на мышах-самках (СВА · С57Bl/6)F₁ массой 24–26 г, беспородных белых крысах-самках массой 240–270 г, морских свинок обоего пола массой 200–250 г и собаках обоего пола массой 6.1–9.2 кг. Лабораторных грызунов получали из питомника “Столбовая”. Эксперименты выполнены в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины (ГНИИИАиКМ) с соблюдением национальных и международных требований по содержанию и гуманному обращению с животными. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биоэтике ГНИИИАиКМ (номер протокола этической комиссии 8).

Таблица 1. Противосудорожная активность препаратов субстратной коррекции при профилактическом применении (в/бр) за 20–30 мин перед воздействием облучения на крыс импульсным потоком электронов с энергией 16–20 МэВ в дозе 500–580 Гр при мощности дозы 50 Гр/с

Table 1. Anticonvulsant activity of substrate correction products in prophylactic administration (IP) 20–30 min prior to irradiation of rats with 16–20 MeV pulsed electron flux at 500–580 Gy at 50 Gy/s

Группы	Доза препарата, мг/кг	Доза облучения, Гр	Число животных	Боковое положение, %	Судороги, %
Эссенциале	20–25 (по никотинамиду)	500–520	31	93.6	6.5*
Контроль на облучение	—	500–520	28	92.9	35.7
Никотиновая кислота	500	520	45	80.0*	2.2*
Контроль на облучение	—	520	35	97.1	42.9
Янтарная кислота	500	520–580	48	85.4	4.2*
Контроль на облучение	—	520–580	32	87.5	40.6

* $p < 0.05$ по сравнению с контролем на воздействие облучения.

На животных воздействовали: импульсным потоком электронов с энергией 5–8 и 16–20 МэВ с амплитудой тока 100–150 мкА в дозах от 85–115 до 500–580 Гр при мощности дозы 10–15 и 50 Гр/с; γ -излучением в дозе 100 Гр при мощности дозы 17.6 Гр/мин. Облучение γ -квантами проводили от источника ^{60}Co (1.25 МэВ) на установке “Хизотрон” (ЧССР). Дозиметрию проводили с помощью клинического дозиметра типа 27012 (ГДР). Облучение в полях тормозного γ -излучения импульсного электронного пучка осуществлялось на электронном линейном ускорителе ЛУЭ-8.5 в Институте биофизики МЗ СССР/РФ.

Препараты мелким животным вводили внутривенно (в/в): янтарную и никотиновую кислоту в дозе 500 мг/кг за 30 мин до облучения, препарат Эссенциале (“Bosnalijek”, Босния и Герцеговина) в виде раствора, содержащего в 5 мл фосфолипиды 250 мг, пиридоксин 2,5 мг, цианокобаламин 10 мкг, натрий д-пантотенат 1.5 мг и никотинамид 25 мг [7]. Дозы препарата составляли 2.5–25 мг/кг по никотинамиду за 5–20 мин до облучения. Собакам Эссенциале вводили внутривенно (в/в) в дозе 20 мг/кг по никотинамиду за 5–10 мин или через 5 мин после облучения.

Противолучевую эффективность препаратов оценивали по изменению течения клинической картины ЦРС и динамике смертности животных в первые сутки после облучения. Когнитивную функцию крыс определяли по методике [8].

Достоверность полученных результатов исследования оценивали по параметрическим и непараметрическим критериям: по t -критерию Стьюдента, по точному критерию Фишера и критерию Вилкоксона–Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены данные по клинической картине ЦРС в опытах на крысах в виде бокового положения животных в течение первых минут после облучения, отражающего состояние спутанности сознания и дезориентации, с последующим развитием у ~40% животных судорог — симптоматики, характерная для проявления острой церебральной аноксии [9]. Гибель крыс завершалась к концу суток после облучения. Профилактические применения янтарной и никотиновой кислот, а также препарата Эссенциале практически полностью купировали появление пострadiационных судорог, но не оказывали существенного влияния на процессы дезориентации, потери сознания и смертности животных после облучения (табл. 1).

В опытах на мышах изучена дозовая зависимость защитного эффекта Эссенциале при ЦРС (табл. 2). В контрольной группе (560 Гр) животные погибали в течение первых минут после облучения. На данный срок Эссенциале в дозах 5–20 мг/кг по никотинамиду сохранял жизнь всем или большинству мышей. К 5-му часу после облучения снижение смертности животных в 2 раза имело место только для оптимальной дозы препарата.

В опытах на морских свинках Эссенциале в тех же дозах “отодвигал” 2–3-кратно время появления судорог, а в оптимальной дозе при применении до и после облучения снижал их частоту в 2 раза (табл. 3).

Существует дифференциация по чувствительности разных клеток головного мозга к острой гипоксии. Наиболее ранимыми из них являются нейроны гиппокампа, где в субгранулярной зоне

Таблица 2. Влияние Эссенциале на динамику смертности мышей от церебрального радиационного синдрома при воздействии импульсным потоком электронов с энергией 16–20 МэВ в дозе 570 Гр при мощности дозы 50 Гр/с
Table 2. The effect of Essentiale on the mortality dynamics of mice from cerebral radiation syndrome when irradiated with pulsed electron flux with energy of 16–20 MeV at a dose of 570 Gy at a dose rate of 50 Gy/s

Группы	Доза по никотин-амиду, мг/кг	Число мышей	Гибель животных, %	
			сразу после облучения	через 5 ч после облучения
Эссенциале	20	30	0*	46.7*
	10	20	5.0*	95.0
	5	20	35.0*	100
	2.5	20	95.0	100
Контроль на облучение	—	53	96.2	100

* $p < 0.05$ по сравнению с контролем на воздействие облучения.

Таблица 3. Противосудорожная активность Эссенциале при церебральном радиационном синдроме у морских свинок после воздействия импульсным потоком электронов с энергией 5–6 МэВ в дозе 100–110 Гр при мощности дозы 50 Гр/с
Table 3. Essentiale anticonvulsant activity in cerebral radiation syndrome in guinea pigs after 5–6 MeV pulse electron flux irradiation at a dose of 100–110 Gy at a dose rate of 50 Gy/s

Группы	Доза по никотин-амиду, мг/кг	Число животных	Судороги, %	Время появления судорог, мин
Эссенциале	20	60	56.7*	156.6 ± 8.7*
	10	20	80.0	130.8 ± 7.0*
	5	20	95.0	111.9 ± 5.0*
	2.5	15	100.0	113.4 ± 12.1*
Контроль на облучение	—	30	96.7	56.6 ± 1.5

Примечание. Эссенциале вводили в/бр в дозе 20 мг/кг по никотинамиду за 5–10 мин до и через 30 мин после облучения.
 * $p < 0.05$ по сравнению с контролем облучения.

зубчатой извилины есть очаги нейрогенеза [10], и мозжечка с высоким энергопотреблением и интенсивностью клеточного дыхания [9]. По этой причине наиболее чувствительным показателем ЦРС является проявление атаксии как нарушение функции мозжечка. В табл. 4 представлены данные по способности крыс покидать ванну с водой путем вылезания из нее с помощью узкой рейки, установленной верхним концом на краю норки для животного [8]. Эта задача для крысы при первом предъявлении является новой, но животное решает ее благодаря инстинкту быстро в течение нескольких секунд. Для облученных в дозе 100 Гр крыс при сохранении сознания трудности для выполнения такой реакции возникают из-за выраженной пострadiационной атаксии. После принятия решения половина облученных животных не может покинуть ванну, остальные с трудом выбираются из нее, затрачивая на это в 2 раза больше времени, чем в группе биологического контроля. Эссенциале практически полностью в этих условиях устранял атаксию, что позволяло животному выполнить задачу со временем, равнозначным с показателем у интактных

животных. В этих условиях облучение в дозе 100 Гр самостоятельно или на фоне действия Эссенциале не оказывало существенного влияния на когнитивную функцию крыс по тесту принятия решения при первом предъявлении новой задачи (табл. 4).

В опытах на собаках оценивали, насколько сохраняется эффективность Эссенциале при ЦРС у животных, стоящих на более высокой ступени в эволюционном развитии и с более близкой к человеку клинической картиной лучевого поражения. Как видно из данных табл. 5, препарат обладал достаточно выраженной противосудорожной активностью как в случае его применения как до, так и после облучения без существенного влияния на проявления первичной реакции на облучение в виде рвоты и диареи.

Тем не менее благоприятный эффект метаболической коррекции ЦРС с помощью никотиновой кислоты и ее амида — никотинамида или янтарной кислоты ограничен по времени своего проявления первыми часами после облучения. В дальнейшем на фоне развития эксайтотоксичности набирает силу фаза общей церебральной

Таблица 4. Влияние Эссенциале (20 мг/кг по никотинамиду в/бр за 20 мин до воздействия γ -излучения в дозе 100 Гр при мощности дозы 17.6 Гр/мин) на решение задачи крысами по методу [8]**Table 4.** Effect of Essentiale (20 mg/kg on nicotinamide IP 20 min before γ irradiation in a dose of 100 Gy at dose rate 17.6 Gy/min) on the achievement of the goal by rats according to the method [8]

Группы	Число животных	Время принятия решения, мин	Принятие решения, %	Время выполнения решения, мин	Решение задачи, %
Биологический контроль	14	0.47 ± 0.075	100	0.86 ± 0.14	92.9
Контроль на облучение	14	0.70 ± 0.12	92.9	$1.57 \pm 0.12^*$	50.0*
Эссенциале	15	0.46 ± 0.045	100	$1.04 \pm 0.096^{**}$	80.0

* $p < 0.05$ по сравнению с группой биологического контроля.** $p < 0.05$ по сравнению с контролем на облучение.**Таблица 5.** Противосудорожная активность Эссенциале при церебральном радиационном синдроме у собак после воздействия импульсным потоком электронов с энергией 8 МэВ в дозе 85–95 Гр при мощности дозы 10–15 Гр/с**Table 5.** Essentiale anticonvulsant activity in cerebral radiation syndrome in dogs after irradiation with an 8 MeV pulsed electron stream at a dose of 85–95 Gy at a dose rate of 10–15 Gy/s

Группы	Число животных	Диарея		Рвота		Атаксия		Судороги	
		%	время после облучения, мин	%	время после облучения, мин	%	время после облучения, мин	*, %	время после облучения, мин
Эссенциале 10 мин до облучения	9	88.8	15.7 ± 3.0	100	12.3 ± 1.3	22.2*	76.5	22.2*	86.5
Эссенциале 5 мин после облучения	5	60.0	22.5	100	9.6 ± 2.2	0*	—	0*	—
Контроль облучения	16	81.2	14.7 ± 1.4	93.8	11.1 ± 0.82	100	15.4 ± 4.1	100	36.9 ± 5.0

* $p < 0.05$ по сравнению с контролем облучения.

токсемии и воспалительной реакции как итог радиационного повреждения тканей головного мозга. Эти сдвиги приводят к отеку мозга и гибели организма в течение первых или вторых суток после облучения в зависимости от дозы радиации и радиочувствительности животного [3].

Снижение проявления острой гипоксии тканей головного мозга с помощью никотинамида позволяет повышать устойчивость животных при “подъеме” в барокамере на высоту 10 км или воздействию перегрузок “голова–таз” +Gz до 25 ед. [11], а также при ишемии головного мозга при перевязке сонных артерий или при его травматическом повреждении [12–16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболическая коррекция ЦРС с помощью никотиновой кислоты и ее амида — никотинамида, а также янтарной кислоты позволяет снижать степень тяжести острой цитотоксической гипоксии головного мозга при воздействии сверхсмертельных доз радиации большой интенсивности и клинических ее проявлений в виде атаксии и судорожного синдрома. Патогенетическая ос-

нова острой гипоксии головного мозга в этих условиях связана со снижением в клетках НАД⁺ и последующим истощением АТФ вследствие повышенного потребления НАД⁺ при активации ранних процессов репарации поврежденной радиацией ДНК при критической роли поли(АДФ-рибоза) полимеразы 1. Этот процесс подавляется никотинамидом, тем самым предотвращая снижение в клетке НАД⁺. Янтарная кислота как субстрат окисления шунтирует НАД⁺-зависимый перенос электронов в дыхательной цепи, тем самым поддерживая процессы окислительного фосфорилирования и в целом тканевого дыхания в условиях гипоксии.

В опытах на мышах, крысах, морских свинках и собаках подтверждена эффективность метаболической коррекции церебрального радиационного синдрома с помощью никотиновой и янтарной кислот и препарата Эссенциале. Никотиновая и янтарная кислоты (по 500 мг/кг) и препарата Эссенциале (20 мг/кг по никотинамиду) снижали частоту и отдаляли время появления атаксии и судорог в равной мере как у мелких лабораторных животных, так и у собак. Важно подчеркнуть, что Эссенциале обладал равной эффек-

тивностью в случае его применения собакам до или после облучения. В опытах на крысах после облучения в дозе 100 Гр воздействие радиации и Эссенциале не оказывали существенного влияния на когнитивную функцию животных по тесту принятия решения при первом предъявлении новой задачи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Лышов В.Ф., Васин М.В., Чернов Ю.Н.* Изменение активности окислительных и гидролитических ферментов коры головного мозга животных в ранние сроки после облучения в условиях применения мексамина и синтетического аналога простагландина F₂-эстрофана // Радиобиология. 1988. Т. 28. № 4. С. 539–542. [*Lyshov V.F., Vasin M.V., Chernov Yu.N.* Changes in the activity of the oxidative and hydrolytic enzymes of the animal cerebral cortex in the early periods after gamma irradiation and the use of meksamine and the synthetic analog of prostaglandin F₂ alpha-estrofan // Radiobiologiya. 1988. V. 28. № 4. P. 539–542. (In Russ.)]
2. *Лышов В.Ф., Васин М.В., Чернов Ю.Н.* О влиянии воздействия ускоренных электронов и γ -квантов ⁶⁰Со на активность окислительных и гидролитических ферментов головного мозга крыс // Радиобиология. 1992. Т. 32. № 1. С. 56–59. [*Lyshov V.F., Vasin M.V., Chernov Yu.N.* The effect of exposure to ⁶⁰Co accelerated electrons and gamma quanta on the activity of oxidative and hydrolytic enzymes in the rat brain // Radiobiologiya. 1992. V. 32. № 1. P. 56–59. (In Russ.)]
3. *Popov D., Maliev S.* Cerebrovascular acute radiation syndrome: radiation neurotoxins, mechanisms of toxicity, neuroimmune interactions // 38th COSPAR Scientific Assembly. 18–15 July 2010. Bremen, 2010. P. 3.
4. *Малаховский В.Н.* Острые радиационные церебральные нарушения как эффект церебрального ДНК повреждения // Радиобиология. 1993. Т. 33. № 3. С. 392–397. [*Malahovsky V.N.* Acute radiation cerebral disorders as an effect of cerebral DNA damage // Radiobiologiya. 1993. V. 33. № 3. P. 392–397. (In Russ.)]
5. *Nosov A.V., Ivitsky Yu.Yu., Malakhovsky V.N.* Metabolic correction of cerebral radiation syndrome // Radiat. Res. 1999. V. 152. № 5. P. 523–529.
6. *Ивницкий Ю.Ю., Носов А.В., Малаховский В.Н.* Механизм церебрального радиационного синдрома // Радиационная биология. Радиоэкология 2001. Т. 41. № 1. С. 44–55. [*Ivitsky Yu.Yu., Nosov A.V., Malakhovsky V.N.* Mechanisms of cerebral radiation syndrome // Radiat. biol. Radioecol. 2001. V. 41. № 1. P. 44–55. (In Russ.)]
7. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М.: “АстраФармСервис”, 1998. С. Б794. [*Vidal. Drugs in Russia. Moscow: AstraPharmService, 1998. P. B794 (In Russ.)*]
8. *Чернов Ю.Н., Васин М.В., Комарова С.Н.* Экспериментальная модель эвристических решений в опытах на крысах для фармакологического скрининга // Фармакол. токсикол. 1989. Т. 52. № 4. С. 96–99. [*Chernov Yu.N., Vasin M.V., Komarova S.N.* Experimental model of heuristic decision making in experiments on rats for pharmacologic screening // Pharmacol. Toxicol. 1989. V. 52. № 4. P. 96–99. (In Russ.)]
9. *Turetz M.L., Crystal R.G.* Mechanisms and consequences of central nervous system hypoxia // Neurobiology of disease / Ed. S. Gilman. N.Y.: Academic Press, 2007. P. 681. <https://doi.org/10.1016/B978-012088592-3/50064-5>
10. *Kempermann G., Song G.H., Gage F.H.* Neurogenesis in the adult hippocampus // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015. V. 7. № 9: a018812. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018812>
11. *Чернов Ю.Н., Васин М.В., Ушаков И.Б.* Влияние эссенциале Н на выживаемость крыс при воздействии продольных перегрузок “голова–таз” (+G_z) и острой гипоксической гипоксии // Эксперим. клин. фармакол. 2021. Т. 84. № 3. С. 8–10. [*Chernov Yu.N., Vasin M.V., Ushakov I.B.* Effects of essentiale H on rat survival under exposure to longitudinal head-pelvic overloads (+G_z) and acute hypoxic hypoxia // Exp. Clin. Pharmacol. 2021. V. 84. № 3. P. 8–10. (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-3-8-10>
12. *Васин М.В., Рясина Т.В., Чернов Ю.Н.* Антиоксидантные свойства и антиоксидантный эффект “эссенциале” // Цитология. 1999. Т. 41. № 9. С. 812–813. [*Vasin M.V., Ryasina T.V., Chernov Yu.N.* Antioksidantnye svoystva i antioksidantnyy effekt “essenciale” // Cytologiya. 1999. V. 41. № 9. P. 812–813. (In Russ.)]
13. *Yang J., Klaidman L.K., Chang M.L. et al.* Nicotinamide therapy protects against both necrosis and apoptosis in a stroke model // Pharmacol. Biochem. Behav. 2002. V. 73. № 4. P. 901. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(02\)00939-5](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00939-5)
14. *Hoane M.R., Akstulewicz S.L., Toppen J.J.* Treatment with vitamin B3 improves functional recovery and reduces GFAP expression following traumatic brain injury in rats // Neurotrauma. 2003. V. 20. № 11. P. 1189–1199. <https://doi.org/10.1089/089771503770802871>
15. *Klimova N., Fearnow A., Long A., Kristian T.* NAD⁺ precursor modulates post-ischemic mitochondrial fragmentation and reactive oxygen species generation via SIRT3 dependent mechanisms // Exp. Neurol. 2020. V. 325. № 113144. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.113144>
16. *Васин М.В., Ильин Л.А., Ушаков И.Б.* Анализ действия экзогенного никотинамида на биоэнергетические процессы в головном мозге при острой гипоксии // Биофизика. 2022. Т. 67. № 4. С. 792–797. [*Vasin M.V., Ilyin L.A., Ushakov I.B.* Analysis of the Effect of Exogenous Nicotinamide on Bioenergetic Processes in the Brain During Acute Hypoxia // Biophysics. 2022. V. 67. V. 4. P. 637–641. <https://doi.org/10.1134/S0006350922040224> (In Russ.)]

Metabolic Correction of Cerebral Radiation Syndrome in Small and Large Animals

M. V. Vasin^a, L. A. Ilyin^b, Yu. N. Chernov^c, and I. B. Ushakov^{b, #}

^a*Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia*

^b*Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA of Russia, Moscow, Russia*

^c*Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia*

[#]*E-mail: iushakov@fmbcfmba.ru*

In experiments on mice, rats, guinea pigs and dogs, the effectiveness of metabolic correction of cerebral radiation syndrome with nicotinic and succinic acids and Esseentiale was evaluated. The animals were totally exposed to 5–8 and 16–20 MeV pulsed electron flux at doses of 85–110 or 500–570 Gy or to gamma irradiation at a dose of 100 Gy. The frequency and time of ataxia and convulsions, as well as the dynamics of animal death after radiation were recorded. Nicotinic and succinic acids (500 mg/kg each) and Esseentiale (20 mg/kg by nicotinamide) reduced the frequency and delayed the onset of ataxia and seizures equally in both small laboratory animals and dogs. In experiments on rats after exposure at a dose of 100 Gy under the influence of radiation and Essentiale, there was no significant change in animal cognitive function according to the decision-making test at the first presentation of a new deposit.

Keywords: cerebral radiation syndrome, ataxia, convulsions, nicotinic acid, succinic acid, nicotinamide, dogs, small laboratory animals