ПОВОЛЖСКИЙ ЭКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2004. №2. С. 173 – 182

УДК 599: 539.1.047

ИССЛЕДОВАНИЕ АДАПТОГЕННЫХ СВОЙСТВ ЖИВОТНЫХ ЯДОВ К ДЕЙСТВИЮ ПОВРЕЖДАЮЩИХ ФАКТОРОВ (на примере ионизирующей радиации)

А.С. Корягин, Е.А. Ерофеева

Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского
Россия, 603950, Н. Новгород, пр. Гагарина, 23

Поступила в редакцию 29.03.04 г.

Исследование адаптогенных свойств животных ядов к действию повреждающих факторов (на примере ионизирующей радиации). – Корягин А.С., Ерофеева Е.А. – По состоянию красного костного мозга и белой крови у крыс изучена способность ядов саламандры пятнистой (*Salamandra salamandra*), жабы зеленой (*Bufo viridis*) и пчелы медоносной (*Apis mellifera*) при курсовом введении в малых дозах оказывать адаптогенное действие к гамма-излучению в дозах 3 и 5 Гр. Установлено, что при многократном введении яды проявляют пролонгированное радиозащитное действие, наиболее выраженное в течение первых трех недель после окончания инъекций зоотоксинов. Использование ядов на фоне радиопоражения облегчает течение лучевой болезни, ускоряя восстановительные процессы в костном мозге. Показано, что выявленные эффекты во многом обусловлены развитием под действием ядов неспецифической адаптационной реакции – реакции активации.

Ключевые слова: неспецифические адаптационные реакции, животные яды, радиация, белая кровь, костный мозг.

Adaptogenic properties of some venoms with respect to the action of damaging factors (with gamma-radiation as an example). – Koryagin A.S., Yerofeyeva E.A. – The adaptogenic action of low doses of the venoms of *Salamandra salamandra*, *Bufo viridis* and *Apis mellifera* with respect to gamma-radiation (3 and 5 Gy) was studied from the state of the marrow and white blood of rats. The venoms were found to have a prolonged radioprotection action on repeated injection, the highest efficiency was observed during the first three weeks after the last injection. Administering the venoms after exposure to radiation relieves the course of radiation sickness and promotes regenerative processes in the marrow. The effects revealed are most due to an inspecific adaptation reaction (activation reaction) under the influence of the venoms.

Key words: inspecific adaptation reactions, animal venoms, radiation, white blood, marrow.

Постоянное ухудшение экологии, связанное в том числе и с техногенными факторами (аварии, катастрофы), ставит задачу повышения устойчивости организма человека и животных к действию неблагоприятных факторов окружающей среды.

Стресс – наиболее известная неспецифическая адаптационная реакция, развивающаяся в ответ на действие сильных раздражителей, обычно неблагоприятных для организма. Стадия резистентности стресс-реакции характеризуется повышенной устойчивостью не только к данному стрессору, но и к действию других факторов (Селье, 1972, 1977). Необходимо отметить, что при стрессе наряду с элементами защиты имеются элементы повреждения. Стресс – это реакция, при которой сохранение жизни (защита) достигается ценой повреждения.

© А.С. Корягин, Е.А. Ерофеева, 2004

В настоящее время известны еще две адаптационные реакции – реакция активации и реакция тренировки. Они развиваются в ответ на относительно слабые (реакция тренировки) или средние (реакция активации) воздействия. В отличие от стресса, изменения при этих реакциях по своему характеру близки к вариантам нормы (Гаркави и др., 1998). При продолжительном действии раздражителя средней силы развивается вторая стадия активации – устойчивая активация. На этой стадии происходит повышение активной резистентности организма, которая, в отличие от пассивной резистентности, формирующейся при стрессе, обусловлена не запредельным торможением в центральной нервной системе и снижением чувствительности, а истинным подъемом активности защитных систем организма (Гаркави и др., 1990).

В связи с этим перспективным направлением современной экологии и медицины является изыскание научно обоснованных способов и фармакологических средств, повышающих устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям (высокие и низкие температуры, действие токсичных веществ, радиация, пониженное атмосферное давление и др.) в результате активации интегративных систем организма, без их запредельного напряжения и повреждения.

Несомненный интерес в этом направлении исследований вызывают яды природного происхождения. В настоящее время зоотоксины успешно применяются в исследованиях для решения фундаментальных и прикладных задач (Гелашвили, 2002), используются в медицине в качестве лекарственных средств (Орлов, Вальцева, 1977; Крылов, Млявый, 2002). В то же время систематических исследований, посвященных изучению адаптогенных свойств зоотоксинов, до сих пор не проводилось.

Цель настоящей работы – изучить адаптогенные свойства ядов животных, относящихся к различным таксономическим группам: пчелы медоносной (*Apis mellifera* (Linnaeus, 1758)) (насекомые), саламандры пятнистой (*Salamandra salamandra* (Linnaeus, 1758)) (хвостатые земноводные), жабы зеленой (*Bufo viridis* (Laurenti, 1768)) (бесхвостые земноводные) к действию экстремальных факторов внешней среды на примере ионизирующей радиации. Исследуемые яды имеют различную химическую природу и специфическую направленность действия на организм: яд пчелы богат компонентами белковой природы и известен как гематотропный агент (Крылов, 1995); яд саламандры содержит в основном стероидные алкалоиды (Habermehl, 1971), проявляющие нейротропные эффекты (Крылов, Ошевенский, 1984; Гелашвили и др., 1987); яд жабы оказывает выраженное кардиотропное влияние благодаря наличию буфодиенолидов, обладающих подобно сердечным гликозидам растений прямым кардиотоническим действием (Крылов, 1990).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Особенностью крови как функциональной системы является то, что она объединяет работу всех физиологических систем организма, поэтому большинство ее гомеостатических параметров позволяют судить о состоянии организма в целом. В связи с этим нами в качестве индикаторного показателя характера неспецифического ответа организма на введение ядов были выбраны лейкоцитарная формула и лейкоцитарный коэффициент (отношение процента лимфоцитов к относительному

содержанию сегментоядерных нейтрофилов), соответствие которых типу адаптационной реакции (стресс, активация, тренировка) показано многолетними исследованиями Л.Х. Гаркави с соавторами (1969 – 1998). О степени поражения и устойчивости организма к γ-излучению судили по состоянию красного костного мозга, высокая чувствительность которого к ионизирующему излучению широко известна (Ярмоненко, 1984; Жербин, Чухловин, 1989).

Исследования проводили на нелинейных белых крысах массой 150 – 180 г. В первой серии экспериментов изучали тип неспецифического адаптационного состояния костного мозга и белой крови при курсовом введении зоотоксинов в условиях относительной нормы. Для этого животным в течение 7 дней с периодичностью 1 раз в сутки внутрибрюшинно вводили яд саламандры в дозе 0.5 мг/кг, яды жабы и пчелы в дозе 0.1 мг/кг. Яды саламандры и жабы разводили в 12%-ном этаноле, яд пчелы – в физиологическом растворе. Контрольным животным вводили растворитель в том же объеме.

Костный мозг для анализа количественного и качественного состава кроветворных клеток забирали из бедренной кости на следующие сутки после окончания инъекций. В камере Горяева определяли общее количество клеток красного костного мозга в одной бедренной кости (Горизонтов и др., 1983). На окрашенных по Паппенгейму препаратах (мазках) костного мозга подсчитывали процентное соотношение клеток различных ростков кроветворения (Меньшиков и др., 1987). Дифференцировали клетки четырех основных рядов (ростков) кроветворения: миелоидного (гранулоцитарно-моноцитарного), лимфоидного, мегакариоцитарного, эритроидного.

Определение лейкоцитарной формулы производили общепринятым методом с окраской мазков по Романовскому – Гимзе (Меньшиков и др., 1987), при этом были учтены рекомендации Л.Х. Гаркави (1998) по подсчету лейкоцитарной формулы при использовании ее в качестве сигнального показателя системных неспецифических реакций. На основании лейкоцитарной формулы вычисляли лейкоцитарный коэффициент.

При изучении адаптогенного действия ядов к последующему радиопоражению зоотоксины вводили предварительно перед облучением в течение 7 дней с периодичностью 1 раз в сутки. Использовали те же дозы ядов, что и при курсовом введении зоотоксинов в условиях относительной нормы. Через 7, 14, 21 и 28 суток после окончания инъекций животные подвергались однократному тотальному γ-облучению (^{60}Co) на терапевтической установке «АГАТ-С» в дозе 3 Гр (мощность дозы 1 Гр/мин) на базе Нижегородского онкодиспансера. Через сутки после облучения определяли лейкоцитарную формулу, лейкоцитарный коэффициент, показатели состояния костного мозга. Животные группы «контроль на облучение» не подвергались никаким воздействиям, за исключением облучения.

Для исследования адаптогенных свойств ядов на фоне повреждающего действия ионизирующей радиации животных облучали в дозе 5 Гр, вызывающей костномозговую форму лучевой болезни средней степени тяжести. Введение ядов проводили через 2 часа после облучения и далее в течение 7 суток. Через 28 суток исследовали состояние костного мозга и белой крови. Условия введения ядов и анализа показателей были аналогичны первой серии экспериментов.

Результаты исследований обрабатывали статистически с помощью программы Primer of Biostatistics Version 4.03 (Гланц, 1999) и STADIA. Выборки сравнивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа, *T*-критерия Стьюдента и непараметрических критериев Вилкоксона, Ван дер Вардена и Крускала – Уоллиса. При расчете *T*-критерия Стьюдента применяли поправку Бонферрони, позволяющую устранить ошибку первого рода, возникающую при сравнении более чем двух выборок данным методом (Гланц, 1999).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование типа неспецифического адаптационного ответа организма при введении животных ядов в условиях относительной нормы

Для курсового введения в условиях относительной нормы были выбраны дозы ядов, не вызывающие согласно нашим данным при однократной инъекции развитие стресса (Ерофеева, 2003). После инъекций всех зоотоксинов отмечалось увеличение лейкоцитарного коэффициента (в 2.5 – 3 раза по сравнению с контролем) и процента лимфоцитов (в среднем на 22% по сравнению с контролем), снижение относительного количества сегментоядерных нейтрофилов (в 1.5 – 2 раза по сравнению с контролем) (табл. 1).

Таблица 1

Влияние курсового введения ядов на некоторые показатели белой крови в условиях относительной нормы

Группы	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лимфоциты, %	Лейкоцитарный коэффициент
Интактные	20.40±1.87	64.40±1.71	3.16±1.02
Контроль для пчелиного яда	17.60±0.82	66.00±1.41	3.75±0.98
Пчелиный яд, 0.1 мг/кг	8.70±1.47*, *^{2}	79.60±2.80*, *^{2}	9.15±1.97*, *^{2}
Контроль для ядов жабы и саламандры	18.67±1.94	64.17±2.77	3.44±0.78
Яд жабы, 0.1 мг/кг	7.38±2.68*, *^{2}	79.88±3.98*, *^{2}	10.83±2.31*, *^{2}
Яд саламандры, 0.5 мг/кг	10.25±0.75*, *^{2}	79.13±1.88*, *^{2}	7.72±1.14*, *^{2}

Примечание. * – $p < 0.05$ по отношению к интактным; *^{2} – $p < 0.05$ по отношению к контролю.

Таким образом, состояние белой крови после окончания хронического введения ядов по Л.Х. Гаркави (1998) соответствовало реакции повышенной активации без признаков напряженности адаптационных процессов. В костном мозге происходили однотипные для всех ядов сдвиги: количество эритроидных и лимфоидных клеток было в норме или выше, содержание миелоидных и мегакариоцитарных клеток несколько снижалось или было в пределах нормы (рис. 1), что указывает на неспецифический характер изменений. Надо полагать, что многократное действие ядов приводило к формированию второй стадии реакции активации – устойчивой активации, при которой организм аналогично стадии резистентности стресса приобретает устойчивость к самым разнообразным неблагоприятным воздействиям (Гаркави и др., 1990).

Исследование адаптогенного действия животных ядов к последующему радиопоражению

В настоящее время доказана способность более слабых, чем стрессорные, многократно действующих раздражителей повышать устойчивость организма к повреждающим факторам самой различной природы (Меерсон, 1993; Гаркави и др., 1998). В связи с этим авторами статьи была изучена способность ядов в дозах, вызывавших при курсовом введении состояние устойчивой активации, оказывать радиозащитное действие на модели костномозговой формы лучевой болезни.

Проведенные исследования показывают, что тотальное γ-облучение в дозе 3 Гр приводит к существенному поражению системы кроветворения красного костного мозга у крыс. Через сутки после облучения общее количество клеток костного мозга у животных группы «контроль на облучение» снижалось на 28% ($p < 0.05$) по сравнению с интактными (табл. 2). Отмечалось угнетение большинства ростков кроветворения. Содержание клеток миелоидного пула достоверно уменьшалось на 32%, лимфоидного – на 79%; эритроидного – на 48% по сравнению с уровнем относительной нормы (интактные животные) (рис. 2, 3).

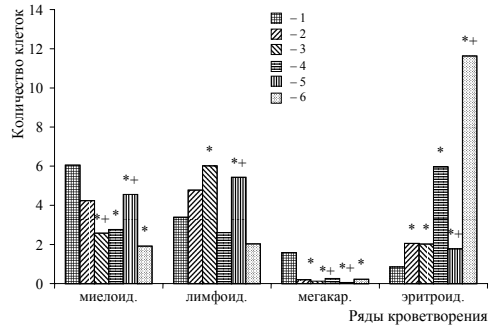

Рис. 1. Влияние курсового введения ядов на количество клеток ($\times 10^6$) кроветворных рядов костного мозга в условиях относительной нормы: *1* – интактные; *2* – контроль для пчелиного яда; *3* – пчелиный яд, 0.1 мг/кг; *4* – контроль для ядов жабы и саламандры; *5* – яд жабы, 0.1 мг/кг; *6* – яд саламандры, 0.5 мг/кг. * – $p < 0.05$ по отношению к интактным; + – $p < 0.05$ по отношению к контролю

Таблица 2

Общее количество кроветворных клеток костного мозга крыс, облученных в разные сроки после курсового введения ядов

Время между окончанием введения ядов и облучением	Сутки			
	7	14	21	28
Интактные	8.91±0.49	8.91±0.49	8.91±0.49	8.91±0.49
Контроль на облучение	6.49±0.27*	6.49±0.27*	6. 9±0.27*	6.49±0.27*
Контроль для пчелиного яда	8.30±0.18#	7.62±0.50*#	6.62±0.46*	5.72±0.37*
Пчелиный яд, 0.1 мг/кг	9.02±0.31#	10.22±0.75#+	8.78±0.43#+	7.81±0.21#+
Контроль для ядов жабы и саламандры	6.46±0.29*	6.31±0.12*	6.93±0.17*	4.13±0.38
Яд жабы, 0.1 мг/кг	6.00±0.31*	7.84±0.46#+	8.27±0.33#+	6.91±0.38*+
Яд саламандры, 0.5 мг/кг	9.47±0.21#+	8.95±0.47#+	7.73±0.42*#+	6.82±0.35*+

Примечание. * – $p < 0.05$ по отношению к интактным; # – $p < 0.05$ по отношению к контролю на облучение; + – $p < 0.05$ по отношению к контролю.

Все исследованные яды оказывали адаптогенное радиозащитное действие на кроветворную ткань костного мозга. В опытных группах животных, которым предварительно вводили различные яды, гибель кроветворных клеток в большин-

стве случаев была достоверно ниже, чем в контроле ($p < 0.05$) (см. табл. 2). Радиозащитные эффекты ядов наиболее сильно проявлялись в первые три недели после окончания инъекций зоотоксинов. В этот период все исследованные зоотоксины достоверно увеличивали общее количество выживших клеток костного мозга (см. табл. 2), защищали наиболее радиочувствительные ростки кроветворения – лимфоидный и эритроидный, а также оказывали радиозащитное действие в отношении миелоидного пула клеток (см. рис. 2, 3). На 28-е сутки после введения ядов наблюдался значительный спад их противолучевой активности, хотя полностью она все же не исчезала.

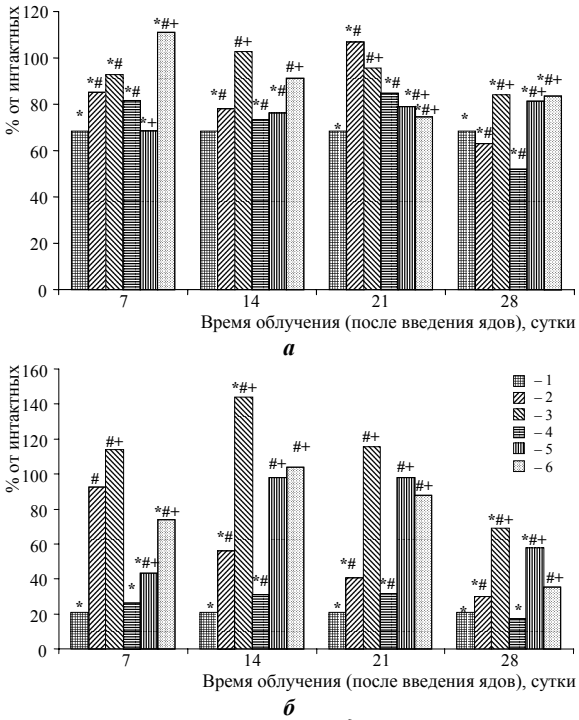

Рис. 2. Количество клеток ($\times 10^6$) миелоидного (*а*) и лимфоидного (*б*) ростков костного мозга крыс, облученных в разные сроки после курсового введения ядов: *1* – контроль на облучение; *2* – контроль для пчелиного яда; *3* – пчелиный яд, 0.1 мг/кг; *4* – контроль для ядов жабы и саламандры; *5* – яд жабы, 0.1 мг/кг; *6* – яд саламандры, 0.5 мг/кг. * – $p < 0.05$ по отношению к интактным; # – $p < 0.05$ по отношению к контролю на облучение; + – $p < 0.05$ по отношению к контролю. За 100% принято содержание клеток миелоидного (6.52±0.08) и лимфоидного ростков (1.30±0.06) у интактных животных

Полагаем, что продолжительное адаптогенное действие ядов можно объяснить следующим обстоятельством: при многократном введении исследованных зоотоксинов в малых дозах перед облучением в организме происходит формирование неспецифической реакции активации, а если точнее, ее второй фазы – устойчивой активации, на что указывают проведенные нами исследования влияния ядов на состояние системы крови в условиях относительной нормы. Состояние устойчивой активации характеризуется резистентностью и продолжительностью (Гаркави и др., 1998), поэтому можно предположить, что именно это и обусловило длительное адаптогенное действие зоотоксинов к радиационному поражению.

Полагают, что устойчивая активация подобно длительному стрессу может вызывать синтез белков теплового шока (БТШ), увеличивать мощность стресс-лимитирующих систем (Гаркави и др., 1998), в том числе и антиоксидантных, – на что указывают данные, полученные Ф.З. Меерсоном (1993) для более слабых, чем стрессорные, физиотерапевтических воздействий. По-видимому, эти эффекты ле-

жат в основе длительного повышения ядами радиоустойчивости кроветворной ткани костного мозга.

Известно, что БТШ осуществляют неспецифическую защиту белков клетки от денатурационных изменений, в том числе это может касаться и ферментов системы репарации ДНК, имеющих ключевое значение в защите клетки от радиационного поражения (Алейникова и др., 2003; Мушкамбаров, Кузнецов, 2003). Повышение активности антиоксидантных систем клетки также может защищать белки, участвующие в процессах репарации, от конформационных сдвигов. Показано, что свободные радикалы, образование которых особенно сильно активируется при лучевом поражении, могут вызывать образование «сшивок» в белковых молекулах и таким образом нарушать их структуру (Хавинсон и др., 2003).

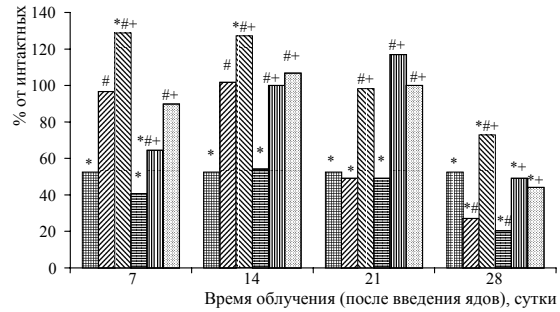

Рис. 3. Количество клеток ($\times 10^6$) эритроидного ростка костного мозга крыс, облученных в разные сроки после курсового введения ядов. За 100% принято содержание клеток эритроидного ростка (0.59±0.03) у интактных животных. Условные обозначения см. на рис. 2

Исследование адаптогенных свойств ядов на фоне лучевого поражения организма

Известно, что благоприятные для организма неспецифические реакции (активация, тренировка) можно вызвать с помощью факторов относительно малой интенсивности даже на фоне продолжающегося действия сильных и патогенных раздражителей, что приводит к синхронизации функционирования систем поврежденного организма и способствует его выходу из патологического состояния (Гаркави и др., 1990, 1998).

На фоне протекания лучевой болезни, так же как и при профилактике радиопоражения, все яды оказывали противолучевое адаптогенное действие. У контрольных животных даже через 5 недель после облучения в костном мозге общее количество клеток не достигало уровня нормы (интактные животные) (табл. 3), наблюдалось угнетение всех ростков, за ис-

Таблица 3

Адаптогенное влияние ядов на общее количество кроветворных клеток костного мозга на фоне лучевого поражения

Группы	Количество клеток костного мозга в бедренной кости ($\times 10^6$)
Интактные	12.64±1.02
Контроль на облучение	9.11±0.59*
Контроль для пчелиного яда	16.54±2.28#
Яд пчелы, 0.1 мг/кг	19.86±0.53*#
Контроль ядов жабы и саламандры	10.47±0.40*
Яд жабы, 0.1 мг/кг	16.22±2.30#+
Яд саламандры, 0.5 мг/кг	14.75±1.56#+

Примечание. * – $p < 0.05$ по отношению к интактным; # – $p < 0.05$ по отношению к контролю на облучение; + – $p < 0.05$ по отношению к контролю

ключением лимфоидного, который был резко гипертрофирован (рис. 4). Согласно литературным данным, через 5 недель после γ-облучения в дозе 5 Гр развивается восстановительный период лучевой болезни (Груздев, 1968; Бонд и др., 1971; Ярмоненко, 1984). Характерным явлением для периода постлучевой регенерации органов кроветворения является развитие лимфоцитоза в костном мозге, степень выраженности которого обусловлена тяжестью лучевого поражения (Дыгай, Гольдберг, 1984). Полагают, что в условиях лучевой болезни, вызванной тотальным облучением, лимфоцитоз обусловлен усиленной пролиферацией собственно мозговых лимфоцитов (Гольдберг и др., 2000).

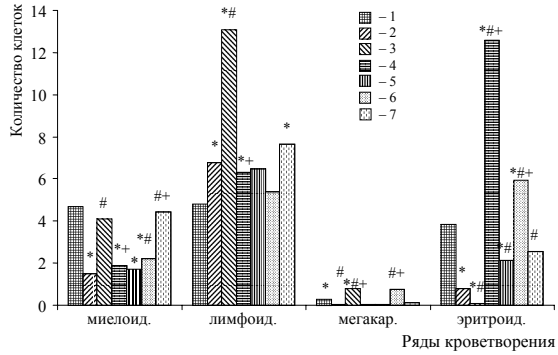

Рис. 4. Адаптогенное действие ядов на количество клеток кроветворных рядов костного мозга ($\times 10^6$) на фоне лучевого поражения: *1* – интактные; *2* – контроль на облучение; *3* – контроль для пчелиного яда; *4* – пчелиный яд, 0.1 мг/кг; *5* – контроль для ядов жабы и саламандры; *6* – яд жабы, 0.1 мг/кг; *7* – яд саламандры, 0.5 мг/кг. * – $p < 0.05$ по отношению к интактным; # – $p < 0.05$ по отношению к контролю на облучение; + – $p < 0.05$ по отношению к контролю

Таким образом, значительное увеличение количества клеток лимфоидного пула в костном мозге контрольных животных на фоне угнетения других ростков кроветворения свидетельствует о сильном радиопоражении органов кроветворения, что подтверждается также характерными для стресса изменениями в состоянии белой крови – снижением лейкоцитарного коэффициента (на 50% по сравнению с уровнем интактных животных).

У опытных животных происходило восстановление общего количества клеток костного мозга (яд жабы и саламандры) и даже превышение уровня интактных животных (пчелиный яд) (см. табл. 3). Практически все кроветворные ростки достигали уровня нормы (интактные животные) и даже превышали ее (см. рис. 4). В белой крови наблюдались сдвиги, соответствующие реакции активации (лейкоцитарный коэффициент увеличивался в 2 – 3 раза по сравнению с интактными животными). В целом можно констатировать, что адаптогенный эффект ядов был обусловлен переходом организма из стресса в состояние устойчивой активации и синхронизацией функционирования систем поврежденного организма. В то же время необходимо отметить, что пчелиный яд достоверно больше, чем другие яды, стимулировал эритропоэз, что свидетельствует о проявлении специфической активности в отношении эритроидного ряда (см. рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показывают, что животные яды при курсовом введении в малых дозах проявляют адаптогенные свойства и повышают устойчивость к такому повреждающему фактору внешней среды, как ионизирующая ра-

диация. Необходимо отметить, что в основе этого феномена лежат неспецифические механизмы, отличные от стресса. Развивается наиболее оптимальный неспецифический ответ организма – устойчивая активация, обусловливающая пролонгированный характер противолучевого действия ядов. Повышенная устойчивость кроветворной ткани костного мозга к действию γ-излучения сохраняется практически в течение месяца. Вызванная введением исследованных ядов реакция активации способна не только повысить устойчивость организма к повреждающему фактору, но и ускорить восстановительные процессы в костном мозге облученных животных, что в основном и определяет выявленные нами адаптогенные свойства ядов на фоне радиопоражения.

Несомненно, что на характер противолучевых эффектов ядов определенное влияние оказывают особенности их химического состава. Так, пчелиный яд достоверно больше, чем токсины жабы и саламандры, стимулирует эритропоэз в радиопораженном организме. Возможно, после облучения происходит снижение устойчивости эритроцитарной мембраны к гемолитическому действию мелиттина и фосфолипазы A_2 яда и в результате этого – активация эритропоэза.

Таким образом, малые дозы ядов пчелы, саламандры и жабы в перспективе могут использоваться для целенаправленного формирования необходимых адаптационных реакций организма, что открывает возможности управления его резистентностью к самым различным неблагоприятным факторам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Алейникова Т.Л., Авдеева Л.В., Андрианова Л.Е. Биохимия. М.: ГЭТАР-МЕД, 2003. 784 с.

Бонд В., Флиндер Т., Аршамто Д. Действие излучения на систему кроветворения // Радиационная гибель млекопитающих. М.: Атомиздат, 1971. С. 196 – 326.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-н/Д: Изд-во Рост. ун-та, 1990. 376 с.

Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. М.: ИМЕДИС, 1998. 656 с.

Гелашвили Д.Б. Природные токсины в меж- и внутривидовых взаимодействиях человека (элементы этнотоксинологии) // Журн. общ. биологии. 2002. Т. 63, №3. С. 258 – 269.

Гелашвили Д.Б., Силкин А.А., Сиднев Б.Н. Нейрогуморальные механизмы судорожного действия яда саламандры на организм // Механизмы действия зоотоксинов. Горький: Изд-во Горьк. ун-та. 1987. С. 30 – 38.

Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 452 с.

Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Д. Механизмы локальной регуляции кроветворения. Томск: STT, 2000. 148 с.

Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М.: Медицина, 1983. 824 с.

Груздев Г.П. Проблема поражения кроветворной ткани при острой лучевой патологии. М.: Медицина, 1968. 140 с.

Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. О способности лимфоидных клеток стимулировать эритропоэз в условиях локального облучения организма // Гематология и трансфузиология. 1984. №12. С. 25, 26.

Ерофеева Е.А. Сравнительный анализ действия некоторых зоотоксинов на систему крови крыс в норме и при радиопоражении: Автореф. дис. … канд. биол. наук. Н. Новгород, 2003. 24 с.

Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Радиационная гематология. М.: Медицина, 1989. 220 с.

Крылов В.Н. Механизмы изменения некоторых функций нормального и альтерированного сердца под влиянием зоотоксинов: Автореф. дис. … д-ра биол. наук. Горький, 1990. 35 с.

Крылов В.Н. Пчелиный яд. Свойства, получение, применение. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. ун-та, 1995. 224 с.

Крылов В.Н., Ошевенский Л.В. Сравнительный анализ кардиотропного действия некоторых зоотоксинов // Механизмы действия зоотоксинов. Горький: Изд-во Горьк. ун-та, 1984. С. 3 – 10.

Крылов В.Н., Млявый В.П. Пчелиный яд в научной и практической медицине. Минск: УП Технопринт, 2002. 266 с.

Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Hypoxia Medical LTD, 1993. 332 с.

Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 368 с.

Мушкамбаров Н.Н., Кузнецов С.Л. Молекулярная биология. М.: Медицинское информационное агенство, 2003. 544 с.

Орлов Б.Н., Вальцева И.А. Яды змей (токсикологические, биохимические и патофизиологические аспекты). М.: Медицина, 1977. 252 с.

Селье Г. На уровне целого организма. М.: Наука, 1972. 122 с.

Селье Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году // Новое о гормонах и механизме их действия. Киев: Наук. думка, 1977. С. 27 – 51.

Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003. 328 с.

Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Медицина, 1984. 424 с.

Habermehl G. Toxicology, pharmacology, chemistry and biocemistry salamander venom // Venomous Animals and their Venoms / Eds. W. Buchert, E. Buckley. N.Y.; London: Academ Press, 1971. P. 569 – 584.