

УДК 599: 539.1.047

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ ЖИВОТНЫХ ЯДОВ ПО СОСТОЯНИЮ СИСТЕМЫ КРОВИ В УСЛОВИЯХ МНОГОКРАТНОГО ГАММА-ОБЛУЧЕНИЯ

А.С. Корягин, Е.А. Ерофеева, В.Н. Якимов, В.В. Логинов,
О.Н. Гамова, О.Ю. Ванеева

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

Поступила в редакцию 29.04.05 г.

Сравнительная оценка противолучевых свойств животных ядов по состоянию системы крови в условиях многократного гамма-облучения. – Корягин А.С., Ерофеева Е.А., Якимов В.Н., Логинов В.В., Гамова О.Н., Ванеева О.Ю. – Проведено сравнительное исследование противолучевых свойств ядов пчелы, саламандры и жабы по состоянию системы крови и кровотока у крыс в условиях общего многократного гамма-облучения (5 дней $\times$ 0.6 Гр). Интегральная оценка противолучевых свойств исследованных зоотоксинов, проведенная с помощью методов многомерной статистики и функции желательности, показала, что токсины пчелы и жабы оказывают более выраженное радиопротекторное действие на систему крови в условиях многократного облучения, по сравнению с ядом саламандры. Использование методов многомерной статистики и функции желательности позволяет более эффективно произвести интегральную оценку противолучевого действия радиопротекторов по сравнению с одномерными статистическими методами.

Ключевые слова: зоотоксины, радиопротекторы, многократное облучение, многомерная статистика, функция желательности.

A comparative estimation of the antiradiating properties of some animal venoms by the blood system status under repeated gamma irradiation. – Koryagin A.S., Yerofeyeva E.A., Yakimov V.N., Loginov V.V., Gamova O.N., Vaneyeva O.U. – A comparative study of the antiradiating properties of the venoms of bee, salamander, and toad was made by the blood system status of rats under general repeated gamma-irradiation (5 days, 0.6 Gy). The integral estimation of the antiradiating properties of the zootoxins obtained by means of multivariate statistics and desirability function has shown that the bee and toad toxins render a more pronounced antiradiating action on the blood system under repeated irradiation in comparison with the salamander venom. The use of multivariate statistics and desirability function allows an integral estimation of the antiradiating effect of radioprotectors to be made more effectively in comparison with one-dimensional statistics.

Key words: zootoxins, radioprotectors, repeated irradiation, multivariate statistics, desirability function.

Обострение радиоэкологической ситуации в стране как результат техногенных аварий на ядерных объектах, вследствие чего огромные территории оказались зоной радиоактивного заражения, поставило новые задачи в поиске и оценке средств защиты от многократного (фракционного) и хронического облучения (Кудряшов, Гончаренко, 1999). Классические радиопротекторы из-за своей высокой токсичности и кратковременности действия (1 – 2 часа) оказались непригодными в сложившихся условиях (Ярмоненко, Вайнсон, 2004). В решении указанной проблемы важная роль принадлежит поиску противолучевых средств длительного действия среди веществ природного происхождения: зоо- и фитопрепаратов (Васин, 1999).

Необходимо отметить, что методические рекомендации по отбору и эффективности защитного действия противолучевых средств разработаны применительно к классическим радиопротекторам, способным предотвратить гибель животных при облучении в летальных дозах (Легеца, Владимиров, 1998).

При хроническом и фракционном облучении живые объекты (животные и люди) чаще всего подвергаются действию малых и средних (сублетальных) доз радиации. В этих условиях не происходит преждевременная гибель организма, однако отмечаются повреждения тех или иных органов, в результате развития лучевой патологии, проявления которой могут быть обнаружены по различным биологическим и медицинским показателям. При этом необходимо учитывать биологическую важность регистрируемого нарушения и вероятность его возникновения (Кудряшов, 2004).

При действии ионизирующей радиации в первую очередь страдает система крови и кроветворения (Ярмоненко, Вайнсон, 2004; El-Kashef et al., 1999). Ранее нами по состоянию системы крови было показано (Корягин, Ерофеева, 2004), что курсовое введение зоотоксинов вызывает развитие длительного состояния радиорезистентности, что предоставляет возможность использования ядов защиты от многократного (фракционного) и, возможно, хронического гамма-облучения.

В связи с указанным нами на модели костно-мозговой формы лучевой болезни, вызванной фракционным гамма-облучением, изучены в сравнительном аспекте радиопротекторные свойства малых (в десятки раз ниже летальных) доз ядов животных различных таксономических групп – пчелы медоносной (*Apis mellifera* (Linnaeus, 1758)), саламандры пятнистой (*Salamandra salamandra* (Linnaeus, 1758)), жабы зеленой (*Bufo viridis* (Laurenti, 1768)). Исследуемые яды имеют различную химическую природу, токсичность 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; Тинякова и др., 1999), яд жабы оказывает выраженное кардиотропное влияние, благодаря наличию буфадиенолидов, обладающих, подобно сердечным гликозидам растений, прямым кардиотоническим действием (Крылов, 2002).

Традиционная статистическая обработка с использованием одномерных параметрических и непараметрических методов с целью оценки противолучевой эффективности препарата, когда в большинстве случаев используется много различных биологических показателей, очень часто не позволяет дать четкую интегральную оценку состояния организма. В связи с этим возникает необходимость в применении методов многомерной статистики, которые дают возможность оценить состояние биосистемы сразу по всему комплексу изученных параметров, а также метода функции желательности, переводящего численные значения исследованных параметров в качественные границы шкалы «норма-патология» (Булгаков и др., 2003).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на нелинейных белых крысах-самцах массой 200 – 230 г, разделенных на 7 групп ($n = 8$). Животным опытных групп 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. Для курсового введения были выбраны дозы ядов, вызывающие, согласно нашим данным, развитие неспецифической адаптационной реакции – устойчивой активации (Корягин, Ерофеева, 2004). Контрольным животным вводили растворитель в том же объеме. Растворителем для пчелиного яда служил физиологический раствор, а для токсинов жабы и саламандры, содержащих стероидные компоненты, – 12%-ный раствор этилового спирта в физиологическом растворе. Через сутки после окончания инъекций животные подвергались фракционному гамма-облучению в течение 5 дней (0.6 Гр/сут; мощность дозы 1 Гр/мин) (^{60}Co). Суммарная доза составила 3 Гр. Интактные животные не подвергались никаким воздействиям. Через сутки после облучения у наркотизированных животных забирали костный мозг из бедренных костей. Определяли количество клеток костного мозга в одной бедренной кости (Горизонтов и др., 1983). Подсчитывали количество метафазных пластинок для определения митотического индекса (‰), а также количество хромосомных aberrаций (Методы..., 1974). На окрашенных по Паппенгейму мазках (Меньшиков и др., 1987) дифференцировали клетки основных рядов (ростков) кроветворения: миелоидного (гранулоцитарно-моноцитарного), лимфоидного, эритроидного. Унифицированным методом с помощью стандартных наборов реактивов определяли содержание гемоглобина в периферической крови. Общее количество лейкоцитов в кровотоке подсчитывали в камере Горяева. Количество эритроцитов в крови определяли фотометрически (Меньшиков и др., 1987).

При статистической обработке материала использовались пакеты прикладных программ STATISTICA 6.0 и МАТЛАБ. Полученные данные обрабатывались с применением методов одномерной статистики (однофакторный дисперсионный анализ, t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони). Кроме того, тот же материал был обработан с помощью кластерного анализа (метод Уорда) и методов многомерной статистики и обобщенной функции желательности.

Метод обобщенной функции желательности может служить некоторой интегральной мерой отклонения состояния биосистемы от нормы. Обобщенная функция желательности эффективна при преобразовании натуральных значений частных откликов в безразмерную шкалу желательности или предпочтительности (0;1), задается как среднее геометрическое частных желательностей (Воробейчик и др., 1994; Булгаков и др., 2003; Гелашвили и др., 2004). Этот метод позволяет устранить «проклятие размерности». Ранее этот метод был с успехом апробирован при оценке состояния лабораторных популяций животных по комплексу эколого-физиологических показателей (Тамарина и др., 1981).

Для перевода всей совокупности полученных данных в легко воспринимаемую шкалу «хорошо-плохо» был использован метод построения обобщенной функции желательности (Булгаков и др., 2003). Суть метода заключается в том, что все переменные переводятся в частные функции желательности d_i , заведомо лежащие на интервале $[0, 1]$, причем значения около единицы являются наиболее желательными («хорошими»). Затем, на основе частных желательностей, строится обобщенная функция желательности:

$$D = \sqrt[m]{d_1 \times d_2 \times \dots \times d_i}, \quad (1)$$

где m – число параметров, использованных для расчета, а d_i – желательность i -го параметра (частная функция желательности).

Существуют несколько способов построения частных функций желательности, из которых мы выбрали способ построения по левой и правой границам диапазона желательных значений (Булгаков и др., 2003). Такими границами в нашем случае выступают средние значения параметров для крайних групп (интактных и контроля на облучение):

$$z(x) = \frac{2x - x_{\text{лев}} - x_{\text{прав}}}{x_{\text{прав}} - x_{\text{лев}}}, \quad (2)$$

где $z(x)$ – вспомогательная функция, x – среднее значение i -го параметра, $x_{\text{лев}}$ – среднее значение i -го параметра в группе «контроль на облучение» (левая (нижняя) граница интервала желательных значений), $x_{\text{прав}}$ – среднее значение i -го параметра в группе «интактные» (правая (верхняя) граница интервала желательных значений).

Далее, по формуле (3), рассчитывали значение частных функций желательности и по формуле (1) – значение обобщенной функции желательности:

$$d_i(x) = e^{-z^2(x)}. \quad (3)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Применение методов одномерной статистики (однофакторный дисперсионный анализ, t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) выявило наличие противолучевого эффекта при фракционном гамма-облучении у исследованных зоотоксинов по ряду изученных показателей. Так, введение перед фракционным облучением пчелиного яда увеличивало как общее количество выживших мегамиелокариоцитов костного мозга, так и количество клеток основных ростков кроветворения (лимфоидного, миелоидного, эритроидного), в том числе и пролиферирующих, о чем свидетельствовало более высокое, по сравнению с контролем, значение митотического индекса (табл. 1). Кроме того, в периферической крови общее количество лейкоцитов и процент лимфоцитов в лейкоцитарной формуле были статистически значимо выше, чем у животных контрольной группы. Однако отмечалась лишь тенденция к снижению процента хромосомных aberrаций (табл. 2). Содержание гемоглобина и количество эритроцитов не изменялось при действии фракционного облучения, что обусловлено более высокой устойчивостью безъядерных эритроцитов млекопитающих к лучевому поражению, по сравнению с ядросодержащими клетками и их высокой продолжительностью жизни (Ярмоненко, Вайнсон, 2004). Сходная картина состояния системы крови отмечалась и при введении ядов жабы и саламандры. Однако по ряду показателей эти токсины не проявляли радиозащитного действия. Жабий яд не приводил к статистически значимому снижению процента хромосомных aberrаций в костном мозге (см. табл. 1). Яд саламандры не защищал от гибели клетки костного мозга, но в то же время значительно уменьшал количество хромосомных aberrаций ($p < 0.05$) (см.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ ЖИВОТНЫХ ЯДОВ

табл. 1). К сожалению, одномерные методы статистики не позволяют получить интегральную картину радиозащитного действия яда, основанную на всех исследованных параметрах, что затрудняет проведение сравнительного анализа радиозащитного действия зоотоксинов. В связи с этим данные были проанализированы также с помощью методов многомерной статистики и функции желательности.

Таблица 1

Некоторые показатели состояния красного костного мозга у крыс
при фракционном облучении (0.6 Гр × 5 дней)

Группы	Кол-во клеток в 1 бедренной кости (×10 ⁶)				% хромосом. аббераций в костном мозге	Митотиче- ский индекс, ‰
	кост. мозга	миелоид. ряда	лимфоид. ряда	эритроид. ряда		
Интактные	9.74±0.42	6.33±0.15	3.01±0.16	0.36±0.03	1.43±0.70	30.0±0.7
Контроль на облуч.	4.38±0.51*	3.18±0.05*	1.15±0.04*	0.12±0.02*	7.09±1.45*	21.3±0.8*
Контроль для пчел. яда (физ. р-р)	4.79±0.16*	3.18±0.09*	1.48±0.06*	0.13±0.03	3.33±1.92	13.4±1.1*
Пчел. яд, 0.1 мг/кг	7.44±0.42*##	4.45±0.14*##	2.52±0.15##	0.43±0.04##	2.08±0.50#	29.3±0.6##
Контроль для ядов жабы и саламандры (этанол 12%)	5.10±0.23*	3.40±0.06	1.44±0.05*	0.11±0.01	4.67±1.50	15.0±1.3*
Яд жабы, 0.1 мг/кг	7.75±0.62*##	4.77±0.12*	2.55±0.19##	0.30±0.02##	1.95±0.54	30.7±0.8##
Яд саламандры, 0.5 мг/кг	5.23±0.76*	3.40±0.08	1.73±0.07*	0.11±0.03	0.14±0.05*##	30.1±0.6##

* – $p < 0.05$ по сравнению с интактными, # – $p < 0.05$ по сравнению с контролем на облучение, +- $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2

Некоторые показатели состояния периферической крови у крыс
при фракционном облучении (0.6 Гр × 5 дней)

Группы	Содержание гемоглобина, г/л	Общее кол-во эритроцитов, кл/л	Кол-во лейко- цитов (×10 ³), кл/мл	% лимфоцитов	% нейтрофилов
Интактные	143.90±7.93	4.25±0.21	13.89±0.63	82.71±1.39	15.14±1.24
Контроль на об- луч.	158.20±3.87	4.25±0.07	6.94±0.67*	57.00±2.37*	41.43±2.30*
Контроль для пчел. яда (физ. р-р)	170.40±9.71	4.43±0.09	7.89±0.47*	59.29±5.70*	38.00±5.23*
Пчел. яд, 0.1 мг/кг	165.30±3.31*	3.78±0.18##	12.83±0.43##	77.29±2.04##	21.43±2.03*##
Контроль для ядов жабы и саламандры (этанол 12%)	187.00±4.11*#	4.66±0.13#	7.09±0.43*	65.57±3.05*	30.29±2.76*
Яд жабы, 0.1 мг/кг	160.60±6.03+	4.38±0.02+	10.80±1.02*##	75.14±3.03*##	27.29±8.39*#
Яд саламандры, 0.5 мг/кг	165.90±10.93	4.16±0.10	12.46±0.93##	79.71±2.12##	16.86±2.13*##

Примечание. Условные обозначения см. в табл. 1.

В ходе эксперимента контролировались 11 параметров системы крови. Эти параметры имеют различные размерности, поэтому для упрощения дальнейшего многомерного анализа и нивелирования вклада различных параметров все пере-

менные были подвергнуты процедуре стандартной статистической нормировки: для всех переменных были вычислены средние и стандартные отклонения. Нормированные значения были вычислены следующим образом:

$$x_{norm} = \frac{x - \bar{x}}{\sigma},$$

где x_{norm} – нормированное значение параметра у данной особи, x – ненормированное значение параметра у данной особи, $\bar{x}$ – среднее значение параметра в группе особей, σ – стандартное отклонение.

В дальнейшем анализе везде использованы полученные таким образом нормированные значения. Поскольку конечной целью исследования являлось выявление радиопротекторных свойств животных ядов, на первом этапе обработки полученных данных необходимо отобрать показатели состояния системы крови, которые достоверно подвержены влиянию фракционного гамма-облучения. С этой целью был проведен стандартный t -тест Стьюдента на различия между крайними выборками, то есть интактными животными и животными, подвергнутыми облучению без предварительного введения ядов или растворителя (контроль на облучение). Результаты анализа представлены в табл. 3.

Таблица 3

Чувствительность исследованных показателей состояния системы крови к действию фракционного гамма-облучения

Показатель	Интактные среднее нормированное значение	Контроль на облучение среднее нормированное значение	t -значение	p
Кол-во клеток кост. мозга в 1 бедренной кости ($\times 10^6$)	1.44863	-0.88258	8.0644	0.000003
Гемоглобин, г/л	-0.75459	-0.46701	-0.6108	0.552705
Лейкоциты, кл/мл ($\times 10^3$)	1.17417	-1.06141	8.5629	0.000002
Эритроциты, кл/л ($\times 10^{12}$)	-0.10020	-0.10701	0.0117	0.990895
Кол-во клеток миелоид. ряда в 1 бедренной кости ($\times 10^6$)	1.87889	-0.93282	18.1799	0.000000
Кол-во клеток лимфоид. ряда в 1 бедренной кости ($\times 10^6$)	1.35517	-1.21968	9.4888	0.000003
Кол-во клеток эритроид. ряда в 1 бедренной кости ($\times 10^6$)	0.91134	-0.78183	5.7133	0.000195
% хромосом. aberrаций в костном мозге	-0.30680	0.83080	-3.5030	0.004358
Митотический индекс, %	0.77275	-0.40150	8.2004	0.000003
% лимфоцитов в лейкоцитарной формуле	0.96514	-1.36668	9.4820	0.000001
% нейтрофилов в лейкоцитарной формуле	-1.00335	1.25245	-10.1532	0.000000

Видно, что содержание гемоглобина и количество эритроцитов не подвержены влиянию облучения, поэтому в дальнейшем анализе эти переменные принимать участие не будут.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОЛУЧЕВЫХ СВОЙСТВ ЖИВОТНЫХ ЯДОВ

Для получения первичной разведочной информации был проведен кластерный анализ участвовавших в эксперименте групп. При этом каждая группа характеризовалась средними значениями по 9 отобраным переменным, кластеризация проводилась по евклидовым расстояниям и методу объединения Уорда. Дендрограмма представлена на рис. 1. Четко видно разделение двух кластеров: в первый кластер объединены контрольные группы и контроль на облучение, во второй – интактные животные и опытные группы животных, которым вводили перед облучением яды. Второй кластер подразделяется на два подкластера. Хорошо прослеживается, что группа животных, подвергнутых профилактике ядом саламандры, не входит в подкластер, который образуют группы «интактные», «пчела» и «жаба».

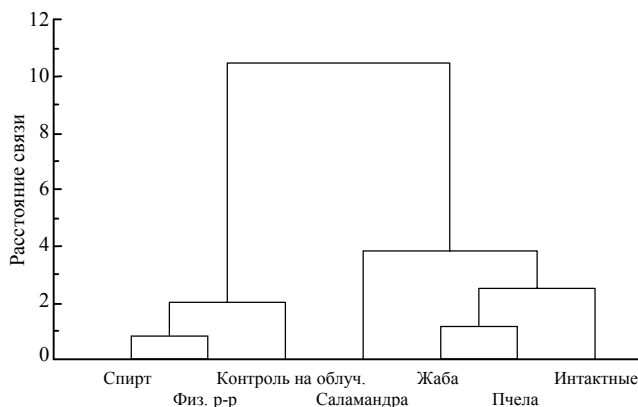


Рис. 1. Дендрограмма экспериментальных групп крыс, подвергнутых многократному гамма-облучению после предварительного введения ядов пчелы, саламандры и жабы

Это можно интерпретировать следующим образом: исследуемые яды обладают радиопротекторными свойствами, поскольку опытные группы по отобранным чувствительным к облучению параметрам ближе к интактным животным, чем к контролю; некоторое обособление животных, подвергнутых профилактике ядом саламандры, свидетельствует о несколько более слабых радиопротекторных свойствах этого яда по сравнению с ядами жабы и пчелы.

Результаты кластеризации были подвергнуты проверке многомерным дисперсионным анализом (MANOVA). Выделенные группы статистически значимо отличаются (Wilks' $\lambda = 0.056935$, $F = 64.41498$, $p < 0.001$). Для подтверждения радиопротекторных свойств ядов были проведены попарные сравнения (также посредством многомерного дисперсионного анализа) групп животных, подвергнутых профилактике ядами, с соответствующими контрольными группами (яд пчелы – физ. раствор, яды жабы и саламандры – спиртовой раствор). Результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Анализ радиопротекторных свойств ядов пчелы, саламандры и жабы с помощью многомерного дисперсионного анализа

Яд	Контроль	Wilks' λ	F	p
<i>Apis mellifera</i>	физ. р-р	0.011555	47.52209	0.000260
<i>Bufo viridis</i>	спирт	0.023057	23.53891	0.001419
<i>Salamandra salamandra</i>	спирт	0.023661	13.75477	0.026871

Все исследуемые яды обладают модулирующим действием по отношению к облучению. Причем, исходя из результатов кластеризации, можно говорить о радиопротекторных свойствах этих ядов.

Далее встает задача сравнения ядов по их радиопротекторным свойствам. В первую очередь необходимо убедиться в различиях между радиопротекторными свойствами ядов. Это проще всего осуществить путем сравнения трех групп животных, подвергнутых профилактике ядами. Результаты многомерного дисперсионного анализа свидетельствуют о достоверности различий (Wilks' $\lambda = 0.011706$, $F = 8.242530$, $p < 0.001$).

Обобщенные функции желательности экспериментальных групп животных приведены на рис. 2.

Отчетливо видно, что профилактика ядами пчелы и жабы сильно нивелирует действие облучения, профилактика ядом саламандры также имеет радиопротекторное действие, но гораздо менее выраженное.

Таким образом, все три изученных яда достоверно обладают радиопротекторными свойствами. При этом яды пчелы и

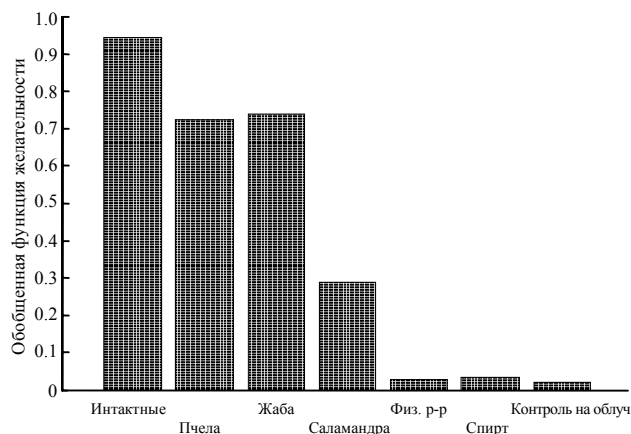


Рис. 2. Обобщенная функция желательности (D) для экспериментальных групп крыс, подвергнутых многократному гамма-облучению после предварительного введения ядов пчелы, саламандры и жабы

жабы компенсируют около 70% действия облучения (об этом свидетельствуют значения обобщенной функции желательности $D_{\text{пчела}} = 0.72$ и $D_{\text{жаба}} = 0.74$), тогда как яд саламандры компенсирует лишь около 30% ($D_{\text{саламан.}} = 0.28$). Соответственно можно говорить о сильном радиопротекторном действии ядов пчелы и жабы и слабом – яда саламандры.

Ранее нами (Корягин, Ерофеева, 2004) было установлено, что исследованные яды в использованных дозах при многократном введении обладают свойствами радиопротекторов длительного действия. Состояние радиорезистентности, вызванное введением зоотоксинов, сохраняется в течение 3 – 4 недель и связано с индукцией ядами защитных и регуляторных систем организма (нервной, иммунной, антиоксидантной и др.) (Корягин, Ерофеева, 2004). Однако мощность защитных систем, индуцированная зоотоксинами, различна. Наименьшей индуцирующей способностью обладал яд саламандры. По-видимому, именно с этим связана меньшая противолучевая эффективность токсинов саламандры при фракционном гамма-облучении по сравнению с ядами пчелы и жабы, что свидетельствует о различии механизмов противолучевого эффекта у данного зоотоксина по сравнению с пчелиным и жабым ядами. Такая специфика вполне может иметь место, несмотря на то, что все исследованные яды в использованных дозах вызывают один и тот же

неспецифический ответ организма – формирование неспецифической реакции активации (Корягин, Ерофеева, 2004). Согласно современной концепции фенотипической адаптации, она осуществляется как минимум при участии двух типов функциональных систем организма: специфических – обеспечивают адаптацию к данному конкретному фактору, зависят от его специфики; неспецифических – осуществляют мобилизацию и перераспределение ресурсов организма в направлении специфических функциональных систем, степень их активации зависит от силы, но не от качества фактора (Меерсон, 1993).

Таким образом, использование многомерных методов статистики и функции желательности позволяет получить интегральную оценку противолучевого эффекта радиопротекторов, что особенно полезно при проведении сравнительного анализа радиозащитных свойств и может быть рекомендовано для использования в радиобиологии при поиске противолучевых средств.

Представленные в статье результаты, подвергнутые математической обработке с использованием методов многомерного статистического анализа и функции желательности, позволяют отнести яды пчелы, саламандры и жабы к адаптогенам естественного происхождения, повышающим устойчивость организма к фракционному, а возможно, и хроническому действию ионизирующей радиации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Булгаков Н.Г., Левич А.П., Максимов В.Н. Региональный экологический контроль на основе биотических и абиотических данных мониторинга // Экологический мониторинг. Методы биологического и физико-химического мониторинга: В 5 ч. Учеб. пособие / Под ред. проф. Д.Б. Гелашвили. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. ун-та, 2003. Ч. 5. 399 с.

Васин М.В. Классификация средств профилактики лучевого поражения как формирование концептуального базиса современной радиационной фармакологии // Радиационная биология. Радиоэкология. 1999. №2. С. 212 – 222.

Воробейчик Е.Л., Садыков О.Ф., Фарафонов М.Г. Экологическое нормирование техногенных загрязнений. Екатеринбург: Наука, 1994. 273 с.

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.

Гелашвили Д.Б., Чупрунов Е.В., Иудин Д.И. Структурные и биоиндикационные аспекты флуктуирующей асимметрии билатерально-симметричных организмов // Журн. общ. биологии. 2004. Т. 65, №5. С. 433 – 441.

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

Корягин А.С., Ерофеева Е.А. Исследование адаптогенных свойств животных ядов к действию повреждающих факторов (на примере ионизирующей радиации) // Поволж. экол. журн. 2004. №2. С. 173 – 182.

Крылов В.Н. Исследование кардиотонического действия яда жабы зеленой *Bufo viridis* // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 2002. Т. 38, №2. С. 173 – 176

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

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

А.С. Корягин, Е.А. Ерофеева, В.Н. Якимов, В.В. Логинов, О.Н. Гамова, О.Ю. Ванеева

Кудряшов Ю.Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения). М.: Физ.-мат. лит., 2004. 448 с.

Кудряшов Ю.Б., Гончаренко Е.Н. Современные проблемы противолучевой химической защиты организмов // Радиационная биология. Радиозэкология. 1999. Т. 39, №2. С. 197 – 211.

Легеза В.И., Владимиров В.Г. Новая классификация профилактических противолучевых средств // Радиационная биология. Радиозэкология. 1998. Т. 38, №3. С. 416 – 425.

Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохиа Medical LTD, 1993. 331 с.

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

Методы биологии развития. М.: Наука, 1974. 122 с.

Тамарина Н.А., Максимов В.Н., Александрова К.В., Георгиева Е.К. Функция желательности как обобщенный критерий качества лабораторных культур насекомых // Журн. общ. биологии. 1981. №4. С. 597.

Тинякова О.П., Парин С.Б., Крылов В.Н. Исследование антиноцицептивного действия яда саламандры пятнистой // Журн. эволюционной биохимии и физиологии. 1999. Т. 35, №2. С. 111 – 116.

Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных. М.: Высш. шк., 2004. 549 с.

El-Kashef H.S., Eman G.E. Helal, Samir A.M. Zaahkoul, Sanaa A. Hagag. Mortality and body weight loss correlated with hematological and chromosomal damage after chronic irradiation and possible recovery // Intern. J. of Radiation Medicin. 1999. Vol. 2, №2. P. 100 – 109.

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.