

На правах рукописи

**ЛУШНИКОВА Ольга Викторовна**

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ И ВЫЖИВАЕМОСТИ КРЫС  
ПРИ ДЕЙСТВИИ ЗООТОКСИНОВ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРТЕРМИИ  
И В ПОСТГИПЕРТЕРМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД**

03.03.01 – физиология  
03.01.04 - биохимия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Нижний Новгород  
2010

Работа выполнена на кафедре физиологии и биохимии человека и животных биологического факультета Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

**Научные руководители:**

доктор биологических наук, профессор  
Хомутов Александр Евгеньевич  
доктор сельскохозяйственных наук  
Гинойн Рубен Варданович

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор  
Конторщикова Клавдия Николаевна;  
доктор биологических наук, доцент  
Плескова Светлана Николаевна

**Ведущая организация:**

Нижегородский государственный педагогический университет

Защита состоится «11» ноября 2010 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д.212.166.15 Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского по адресу: 603950, Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, корп. 1, биологический факультет.

Факс: (8312) 465-82-92

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2010 г.

Учёный секретарь диссертационного совета  
кандидат биологических наук, доцент

С.В. Копылова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Влияние высокой температуры окружающей среды на организм человека и животных охватывает широкий круг вопросов физиолого-биохимического характера. Одним из вопросов этого влияния является тот факт, что кратковременное действие тепла на организм или эпизодические случаи перегревания не являются типичными в условиях жизнеобитания. Чаще всего организм сталкивается с более или менее продолжительным влиянием высокой внешней температуры, которое связано с климато-географическими условиями или со спецификой процессов (Султанов и др., 2001; Portner, 2001, 2002; Sharma, Hoopes, 2003).

На кафедре физиологии и биохимии человека и животных в течение последних 30 лет ведутся активные исследования термопротекторных свойств зоотоксинов как на уровне целостного организма, так и отдельных функциональных систем. В экспериментах на лабораторных животных показано увеличение продолжительности жизни при предварительном введении зоотоксинов по сравнению с использованием только высокой внешней температуры. Установлен механизм защитно-компенсаторных реакций, связанных с острым перегреванием (Хомутов и др. 2005, 2006; Ягин, 2007, Данилова, 2008).

Не менее актуальной является проблема использования общей и местной гипертермии в онкологической практике, поэтому изучение общих закономерностей влияния высокой внешней температуры на функциональные системы, а также исследование адаптогенов может в значительной степени расширить применение гипертермии в онкологии (Николаев, 1977; Лопатин, 1983; Рисина, 1985; Жарвид, 1986; Васильченко, 1998; Myerson R.J. et al., 1999).

Однако практическое использование термопротекторных свойств зоотоксинов невозможно при отсутствии сведений о реакциях организма, в частности, о состоянии системы крови в постгипертермический период.

**Цель исследования:** изучение показателей крови и выживаемости крыс в условиях гипертермии и в постгипертермический период и анализ возможных механизмов термопротекторного действия зоотоксинов.

### **Задачи исследования:**

1. провести сравнительный анализ влияния зоотоксинов на выживаемость в постгипертермическом периоде лабораторных крыс при температурной (50°) экспозиции 30 и 45 мин;
2. изучить влияние гепарина на термопротекторные свойства зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период;
3. исследовать изменения морфологического состава крови при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период;
4. оценить тромбоэластографические изменения показателей свёртывания крови при действии пчелиного яда, яда щитомордника и жабыего яда в условиях гипертермии и в постгипертермический период;

5. изучить изменение показателей аланин- и аспаратаминотрансфераз при действии пчелиного яда и яда щитомордника в постгипертермический период.

**Научная новизна работы.** Впервые проведён сравнительный анализ действия зоотоксинов, относящихся к различным, по механизму действия, физиолого-биохимическим группам, на выживаемость крыс в постгипертермическом периоде. Показано, что при введении физиологического раствора и тепловой экспозиции (50°C) в течение 45 мин в постгипертермическом периоде все животные погибают. При предварительном введении зоотоксинов в течение суток выживают от 40% до 100% крыс, в зависимости от таксономической принадлежности яда.

Впервые произведена комплексная оценка тромбоэластографических показателей при действии зоотоксинов при гипертермии и в постгипертермический период. Установлено, что высокая внешняя температура сопровождается гиперкоагуляцией, а совместное действие гипертермии и пчелиного яда вызывает гипокоагуляцию, гипертермии и яда щитомордника - гиперкоагуляцию, гипертермии и жабьего яда – не вызывает изменений гемостаза. В постгипертермическом периоде все показатели в течение суток восстанавливаются до контрольных величин.

Впервые произведена оценка изменений аланин- и аспаратаминотрансфераз в периферической крови при действии пчелиного яда и яда щитомордника в постгипертермический период. Показано, что введении пчелиного яда и яда щитомордника в условиях нормотермии активность АЛТ и АСТ повышается. При совместном применении ядов и высокой внешней температуры показатели АЛТ не отличаются от контрольных величин, показатели АСТ в постгипертермическом периоде при введении пчелиного яда превышают показатели контрольной группы, а при введении яда щитомордника не отличаются от контрольных величин.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Полученные данные о термопротекторном действии зоотоксинов значительно расширяют современное представление о неспецифической регуляции гомеостаза, связанной с повышением выживаемости крыс в постгипертермическом периоде.

Фундаментальное значение для понимания процессов теплового стресса имеют исследования состояния системы крови, изменений её морфологического состава, изменений свёртывающей и противосвёртывающей систем крови, изменений аминотрансферазного статуса при гипертермии и в постгипертермический период.

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры физиологии и биохимии человека и животных Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. Опубликовано методическое пособие для работы студентов по курсу «Анатомия человека», рассматривающее вопросы физиологии и биохимии крови.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Установлено, что все исследованные зоотоксины (пчелиный яд, яд скорпиона, жабий яд, яд кобры, гюрзы, эфы, гадюки) повышают выживаемость

мость крыс в постгипертермическом периоде. Увеличение выживаемости лабораторных животных зависит от видовой принадлежности продуцента того или иного яда.

2. Исследованные зоотоксины, в условиях гипертермии увеличивают количество эритроцитов, ретикулоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит, количество сегментоядерных нейтрофилов, уменьшают количество лимфоцитов. В постгипертермическом периоде показатели красной и белой крови в течение суток возвращаются к исходным величинам.

3. В условиях гипертермии общее время свёртывания крови на фоне введения пчелиного яда снижается, снижается время реакции, время формирования сгустка крови, константа специфического свёртывания крови, повышается максимальная амплитуда тромбоэластограммы (ТЭГ) и увеличивается эластичность кровяного сгустка. При введении яда щитомордника используемые показатели ТЭГ имели прямо противоположную тенденцию. В постгипертермический период все показатели ТЭГ возвращаются к норме. Жабий яд не оказывает влияния на свёртывание крови.

4. Уровень свободного гепарина в периферической крови в условиях гипертермии достоверно снижается, с последующим восстановлением в течение суток. Введение пчелиного яда в условиях нормотермии (20°C) сопровождается повышением уровня свободного гепарина, а в условиях гипертермии снижается. Введение яда щитомордника при нормотермии достоверно снижает уровень гепарина, а при гипертермии этот процесс углубляется. Жабий яд не влияет на уровень гепарина. В постгипертермическом периоде в течение суток показатели уровня гепарина возвращались к норме.

5. При введении пчелиного яда и яда щитомордника в условиях нормотермии активность АЛТ и АСТ повышается. При совместном применении ядов и высокой внешней температуры показатели АЛТ не отличаются от контрольных величин, показатели АСТ в постгипертермическом периоде при введении пчелиного яда превышают показатели контрольной группы, а при введении яда щитомордника не отличаются от контрольных величин.

**Апробация работы.** Основные положения работы были доложены и обсуждены: на Международной конференции «Инновации в пчеловодстве» (Сочи, 2008), на XIV Всероссийской конференции «Успехи апитерапии», на заседании кафедры физиологии и биохимии человека и животных ННГУ.

По материалам диссертации опубликовано 13 работ, в числе которых 1 монография и 1 учебно-методическое пособие; 6 статей опубликованы в изданиях, рекомендуемых ВАК.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 171 странице и состоит из введения, 2 глав обзора литературы, материалов и методов исследования, 5 глав собственных исследований, выводов, библиографического указателя, приложения. Список цитируемой литературы содержит 304 источника, из которых 185 на русском и 119 на иностранных языках. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами и 17 рисунками.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе использовались яды животных различных таксономических групп – пчелы медоносной (*Apis mellifera* L.), представителя насекомых (Insecta); скорпиона пестрого (*Butus eupeus* C. Koch), относящегося к классу паукообразных (Arachnida); жабы зеленой (*Bufo viridis* L.), представляющей бесхвостых земноводных (Amphibia); кобры среднеазиатской (*Naja oxiana* Eichw.), эфы песчаной (*Echis carinatus* Schneid), гюрзы среднеазиатской (*Vipera lebetina* L.), гадюки обыкновенной (*Vipera berus* L.), щитомордника восточного (*Agkistrodon blomhoffi* Voie), относящихся к классу рептилий (Reptilia).

В части экспериментов применяли гепарин (АО «Курган»), содержащий 5000 МЕ в 1 мл, а также в качестве классического блокатора гепарина протамин сульфат (1% раствор).

Исследования были проведены на 380 нелинейных белых крысах-самцах массой 180 - 210 г. Все животные до опыта содержались на общем рационе вивария. Исследуемые яды животных разводились в изотоническом растворе хлорида натрия и вводились животным внутрибрюшинно в объеме 0,5 мл. Контрольной группе животных вводили физиологический раствор в том же объеме. Через 10 минут животные помещались в термокамеру. Эксперименты проводились при стабилизированной температуре 50°C. Оценка постгипертермического состояния животных производилась через 1, 6 и 24 часа. В части опытов определяли ректальную температуру экспериментальных животных при помощи электротермометра ТПЭМ-1.

В качестве показателей морфологического состава крови были выбраны следующие: количество эритроцитов, ретикулоцитов, показатели гематокрита, уровень гемоглобина, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула. Определение показателей крови осуществлялось общепринятыми методами (Крылов, Кац, Канторович, 1981). Размеры эритроцитов определялись на приготовленных сухих мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимза. Диаметр эритроцитов измеряли с помощью окуляр-микрометра. Исследование эритроцитов по форме проводилось на тех же препаратах крови, с помощью окуляра Эрлиха.

Исследование влияния зоотоксинов и высокой внешней температуры на систему свертывания крови проводилось на анализаторе гемокоагуляции механическом АГКМ 1-01, тромбоэластографическим способом. Исследование проводилось на цитратной крови в микрообъеме ( $0,10 \pm 0,0025$  мл). Кровь, взятая из хвостовой вены животных, исследовалась в динамике: до гипертермии, во время гипертермии и через 1, 6 и 24 часа после тепловой экспозиции.

Расшифровка ТЭГ производилась по общепринятым параметрам.

Уровень свободного гепарина в периферической крови определяли микрометодом Сирмаи (Балуда и др., 1980).

Определение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы определяли общепринятыми методами (Комаров, Коровкин, Меньшиков, 2001).

Статистическая обработка экспериментальных данных была выполнена с помощью программы «Биостат». Для сравнения нескольких групп использовали однофакторный дисперсионный анализ и критерий Стьюдента (Гланц, 1999).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Продолжительность жизни экспериментальных животных при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период**

Известно, что экстремальная температура для крыс и мышей начинается от 40°C и выше (Султанов, 1984). В наших экспериментах исследование действия температуры 50°C показало, что для животных, неакклиматизированных к высоким температурам, она является неадекватной и ведет к стрессовым реакциям, влекущим за собой быструю гибель в результате избыточного поступления тепла в организм. В данных условиях белые лабораторные крысы в среднем живут 45 минут (рис. 1).

При введении исследуемых зоотоксинов наблюдался двухфазный характер изменения выживаемости животных: при малых дозах - увеличение времени жизни, при более высоких – уменьшение по сравнению с контролем. Также отмечались характерные поведенческие реакции, направленные на уменьшение поступления тепла в организм. При внутрибрюшинном введении пчелиного яда в дозе 1 мг/кг на 30 минуте тепловой экспозиции наблюдалось повышение двигательной активности животных и усиление саливации; через 50 минут погибло первое животное, последнее - через 64 минуты. При дозе 8 мг/кг высокая двигательная активность была зафиксирована уже на 21 минуте.

В опытах с ядом кобры на первых минутах нагревания была отмечена первоначальная малоподвижность, вялость крыс, переходящая на 15 минуте к «сверхактивности» (интенсивные поиски выхода, активные перемещения из угла в угол, агрессивность). В целом, продолжительность жизни в опыте была ненамного выше контроля (рис. 1).

При внутрибрюшинном введении яда эфы происходило резкое повышение теплоустойчивости животных (дозы 1-10 мг/кг). Через 1 час после помещения в термокамеру крысы имели «взъерошенный» вид и перемещались по камере ползком, сбиваясь в кучки. Было заметно сильное покраснение ушных раковин и хвоста, что свидетельствовало об обильном кровоснабжении этих частей тела для увеличения теплоотдачи. Максимальная терморезистентность отмечена у крыс, получивших дозу 6 мг/кг, которые прожили при этом  $159,0 \pm 9,2$  мин (рис 1).

При исследовании действия яда щитомордника при острой тепловой экспозиции наблюдалось значительное увеличение продолжительности жизни крыс в термокамере по сравнению с другими зоотоксинами. Причем, максимальный эффект приходился на интервал доз от 2 до 10 мг/кг. Часть животных при оптимальных дозах яда (4-8 мг/кг) сохраняла жизнеспособность

более 4-х часов в термокамере, что говорит о большой роли индивидуальных особенностей организма в приспособлении к высокой температуре (рис. 1).

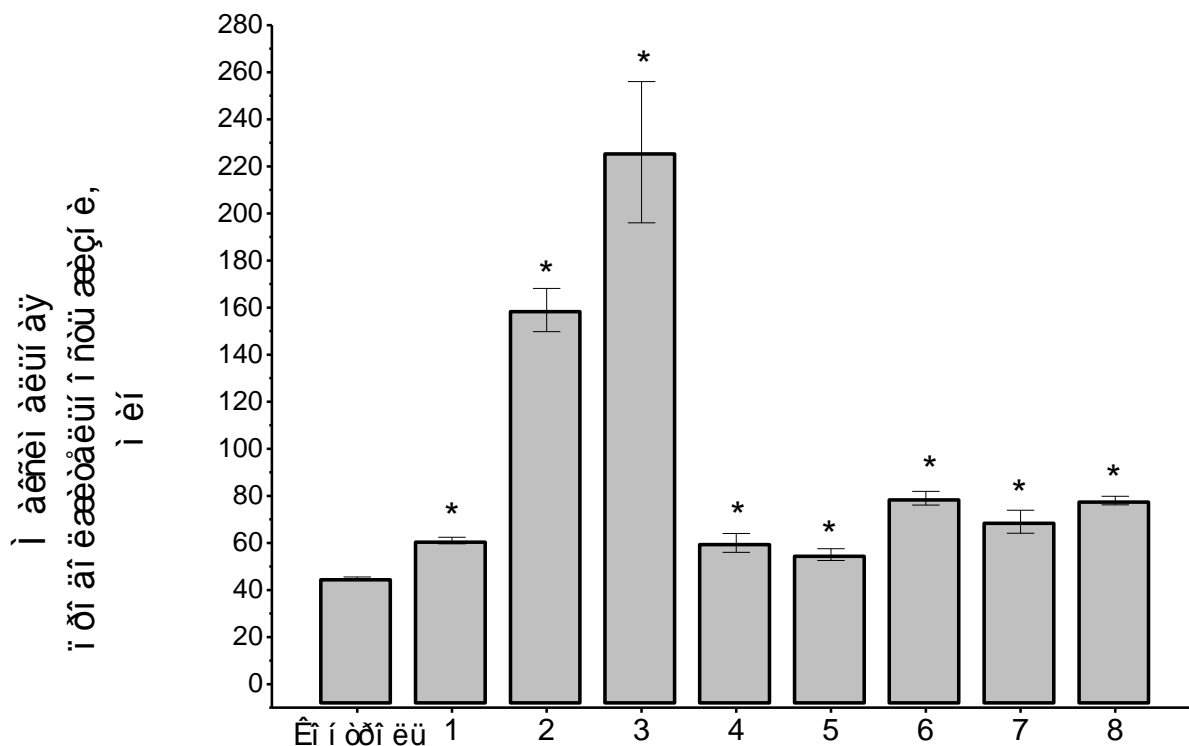


Рис. 1. Максимальная продолжительность жизни крыс при тепловой экспозиции (50°C) на фоне действия зоотоксинов

- |                               |                        |
|-------------------------------|------------------------|
| 1 – яд кобры (1 мг/кг)        | 2 – яд эфы (6 мг/кг)   |
| 3 – яд щитомордника (4 мг/кг) | 4 – яд гюрзы (4 мг/кг) |
| 5 – яд гадюки (1 мг/кг)       | 6 – яд пчелы (2 мг/кг) |
| 7 – яд скорпиона (1 мг/кг)    | 8 – яд жабы (2 мг/кг)  |

\* - различия между контрольной и экспериментальными группами статистически значимы ( $p < 0.05$ )

Известно, что адекватным показателем тепловой устойчивости животного является продолжительность сохранения «плато» при гипертермии (Лехах, 1980). По-видимому, в данном случае часть крыс «сумела поддерживать» достаточно долгое время «плато» на одном и том же, допустимом с границами жизни, температурном уровне. Также наблюдалась общая тенденция увеличения саливации при возрастающих дозах яда щитомордника.

В следующей серии экспериментов нами была произведена оценка продолжительности жизни животных, подвергавшихся тепловой экспозиции (50°C) в течение 45мин на фоне введения зоотоксинов в дозах, обладающих



наибольшим термопротекторным действием. Так, если в контрольной серии в течение 45 тепловой экспозиции погибали все животные (0% выживших), то действие высокой внешней температуры на фоне введения ядов животных сопровождалось выживанием большинства крыс (рис. 2).

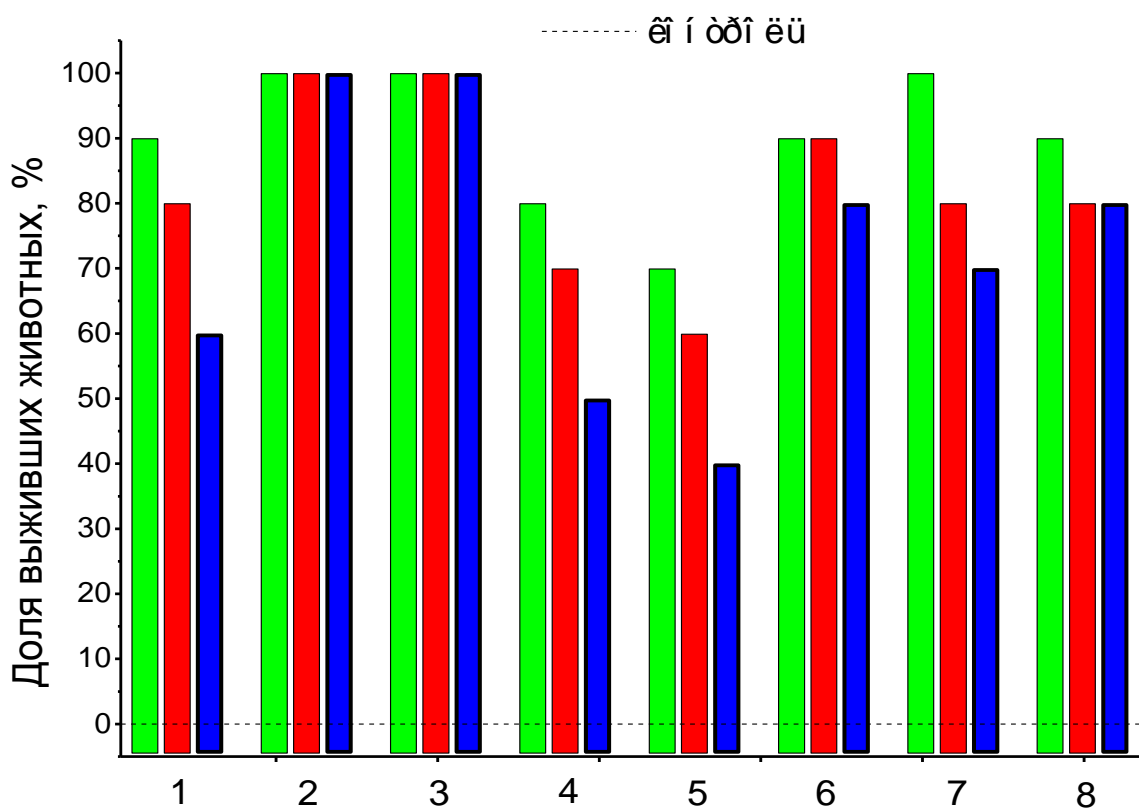


Рис. 2. Количество выживших крыс (%) после тепловой экспозиции (50°C) в течение 45 мин, при действии зоотоксинов:

первый столбец – через 1 час,

второй столбец – через 6 часов,

третий столбец – через 24 часа после тепловой экспозиции.

1 – яд кобры (1 мг/кг)

2 – яд эфы (6 мг/кг)

3 – яд щитомордника (4 мг/кг)

4 – яд гюрзы (4 мг/кг)

5 – яд гадюки (1 мг/кг)

6 – яд пчелы (2 мг/кг)

7 – яд скорпиона (1 мг/кг)

8 – яд жабы (2 мг/кг)

Штриховой линией отмечен уровень выживаемости при гипертермии.

Максимальная выживаемость в постгипертермический период регистрировалась при предварительном введении яда эфы (6 мг/кг) и яда щитомордника (4 мг/кг) в течение 24 часов после гипертермии (рис. 2). Эффект, видимо, связан с тем, что именно при введении этих ядов наблюдается максимальная продолжительность жизни в условиях гипертермии.

Снижение времени тепловой экспозиции до 30 мин показало, что через час в условиях нормотермии ( $T = 20^{\circ}\text{C}$ ) в контрольной группе животных выживало 40% особей, а во всех экспериментальных группах отмечалась 100% выживаемость. Через 6 часов в контрольной группе все крысы погибали, а при введении зоотоксинов процент выживших особей не опускался ниже 80%.

Острое перегревание при внешней температуре  $50^{\circ}\text{C}$  сопровождается отчетливо выраженной гипертермией. Так, к 30 – 40 мин острого перегревания в контрольной группе животных, которым вводили физиологический раствор, ректальная температура повышалась до  $43,7 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ , после чего регистрировалась смерть животных (табл. 1). При предварительном введении зоотоксинов ректальная температура также увеличивалась, причём при инъекции яда щитомордника она увеличивалась до  $44,3 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ . Через 24 часа после тепловой экспозиции температура тела возвращалась к исходным показателям (интактные животные).

Таблица 1

Изменение ректальной температуры крыс при действии зоотоксинов в условиях острого перегревания ( $50^{\circ}\text{C}$ ) и в постгипертермический период

Исследованные токсины	Ректальная температура ( $^{\circ}\text{C}$ )	Время после тепловой экспозиции (час)		
		1,0	6,0	24,0
Интактные животные	$36,0 \pm 0,3$	$36,0 \pm 0,3$	$36,0 \pm 0,3$	$36,0 \pm 0,3$
Контроль ( $T = 50^{\circ}\text{C}$ )	$43,7 \pm 0,3^*$	-	-	-
Кобра (1мг/кг)	$42,9 \pm 0,1^*$	$42,1 \pm 0,1^*$	$38,3 \pm 0,2$	$36,1 \pm 0,1$
Эфа (6мг/кг)	$44,1 \pm 0,1^*$	$39,5 \pm 0,4^*$	$36,9 \pm 0,2$	$36,0 \pm 0,2$
Щитомордник (4мг/кг)	$44,3 \pm 0,4^*$	$38,7 \pm 0,2^*$	$36,0 \pm 0,5$	$36,1 \pm 0,1$
Гюрза (4мг/кг)	$43,3 \pm 0,1^*$	$40,2 \pm 0,4^*$	$39,6 \pm 0,1^*$	$36,9 \pm 0,6$
Гадюка (1мг/кг)	$43,5 \pm 0,3^*$	$40,8 \pm 0,5^*$	$38,9 \pm 0,1^*$	$36,7 \pm 0,7$
Пчела (2мг/кг)	$42,5 \pm 0,3^*$	$39,2 \pm 0,3^*$	$37,0 \pm 0,6$	$36,0 \pm 0,5$
Скорпион (1мг/кг)	$43,1 \pm 0,1^*$	$39,9 \pm 0,4^*$	$36,8 \pm 0,3$	$36,1 \pm 0,1$
Жаба (2мг/кг)	$43,0 \pm 0,2^*$	$38,9 \pm 0,3^*$	$37,0 \pm 0,6$	$36,0 \pm 0,2$

\* различия между контрольными и экспериментальными группами статистически значимы ( $p \leq 0,05$ )

Прочерк – все крысы погибли

#### **Влияние гепарина на термопротекторные свойства зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период**

В настоящее время хорошо установленным фактом является способность гепарина образовывать комплексы с широким спектром белков, пептидов, ферментов, катионных соединений, при этом могут меняться как его собственные свойства, так и свойства веществ, вступающих с ним во взаимодействие (Кудряшов, 1975; Хомутов, 1987; Ляпина, 1987; Умарова и др., 1993;

Кондашевская, Ляпина, 1998; Chen et al., 2006; Troy, 2006; Prakesh et al., 2007; Liang et al., 2008; Meneghelli et al., 2008).

На кафедре физиологии и биохимии человека и животных было установлено, что гепарин вступает во взаимодействие с широким спектром ядов животных, относящихся к разным таксономическим группам, и имеющим различные физиологические механизмы токсического действия (Хомутов, 1986-2008). Однако влияние гепарина на термопротекторное действие зоотоксинов в постгипертермический период не установлено, в связи с чем была поставлена серия экспериментов, в которой, в первую очередь, изучалось действие экзогенного и эндогенного гепарина на продолжительность жизни лабораторных крыс при температурной экспозиции 50°C.

В результате проведенных экспериментов было установлено, что гепарин и протамина сульфат, являющийся классическим блокатором эндогенного гепарина, не обладают термопротекторным действием и не влияют на выживаемость крыс в условиях гипертермии.

Гепарин в смеси с определенной концентрацией зоотоксинов снижает продолжительность жизни экспериментальных животных с одной стороны, а с другой стороны сопровождается полной гибелью экспериментальных животных в постгипертермическом периоде. Следует отметить, что гепарин не влияет на термопротекторные свойства яда щитомордника и жабьего яда (табл. 2).

При предварительном введении протамин сульфата наблюдается иная картина. В большинстве случаев протамина сульфат, нейтрализуя эндогенный гепарин, потенцирует термопротекторные свойства зоотоксинов, в связи с чем увеличивается продолжительность жизни крыс и увеличивается выживаемость в постгипертермическом периоде. Этот феномен отсутствует при введении яда щитомордника и жабьего яда (табл. 2).

Инверсия термопротекторных свойств зоотоксинов при совместном введении с гепарином, по-видимому, связана с тем, что гепарин взаимодействует с пчелиным ядом кобры, гюрзы, эфы с образованием не токсического комплексного соединения, а яд щитомордника и жабий яд не взаимодействуют с гепарином (Хомутов, 2008).

### **Изменение морфологического состава крови при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период**

Известно, что большинство животных ядов обладает способностью резко изменять состав и свойства крови (Артемов, Калинина, Михайлова, 1951). К стандартным показателям красной крови, широко применяемым в клинической практике, относятся: количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит. Кроме того, весьма ценную информацию можно извлечь при изучении размера и формы эритроцитов.

Таблица 2

Влияние гепарина на выживаемость белых крыс (%) после тепловой экспозиции ( $T=50^{\circ}\text{C}$ ) в течение 45 мин при действии зоотоксинов

Условия опыта	Мах. продол. жизни (мин) ( $T=50^{\circ}\text{C}$ )	Время после тепловой экспозиции (час)		
		1	6	24
Физиол. р-р (контроль)	45±0,5	0,00	0,00	0,00
Пчелиный яд (2 мг/кг)	79±2,9*	90	90	80
Пчелиный яд + Гепарин (1:0,5)	32±1,4*	0,00	0,00	0,00
Протамин сульфат (10мг/кг) →Пчелиный яд (2мг/кг)	106±7,9*	100	100	90
Яд скорпиона (1 мг/кг)	69±4,9*	100	80	70
Яд скорпиона + Гепарин (1:0,5)	22±2,4*	0,00	0,00	0,00
Протамин сульфат (10мг/кг) →Яд скорпиона (1мг/кг)	118±3,4*	100	80	60
Яд кобры (1 мг/кг)	61±1,4*	90	80	60
Яд кобры (1 мг/кг) + Гепарин (1:0,05)	18±2,4*	0,00	0,00	0,00
Протамин сульфат (10мг/кг) →Яд кобры (1мг/кг)	98±1,4*	100	70	50
Яд эфы (6 мг/кг)	159±9,2*	100	100	100
Яд эфы (6 мг/кг) + Гепарин (1:0,05)	102±9,6*	100	90	70
Протамин сульфат (10мг/кг) →Яд эфы (6 мг/кг)	167±11,3*	100	100	100
Яд щитомордника (4 мг/кг)	226±30,0*	100	100	100
Яд щитомордника (4 мг/кг) + Гепарин (1:0,05)	231±34,0*	100	100	100
Протамин сульфат (10мг/кг) →Яд щитомордника (4 мг/кг)	202±12,7*	100	100	100
Яд жабы (2 мг/кг)	78±3,2*	100	90	80
Яд жабы (2 мг/кг) + Гепарин (1:0,05)	86±5,2*	100	100	70
Протамин сульфат (10мг/кг) →Яд жабы (4 мг/кг)	73±3,2*	100	100	100

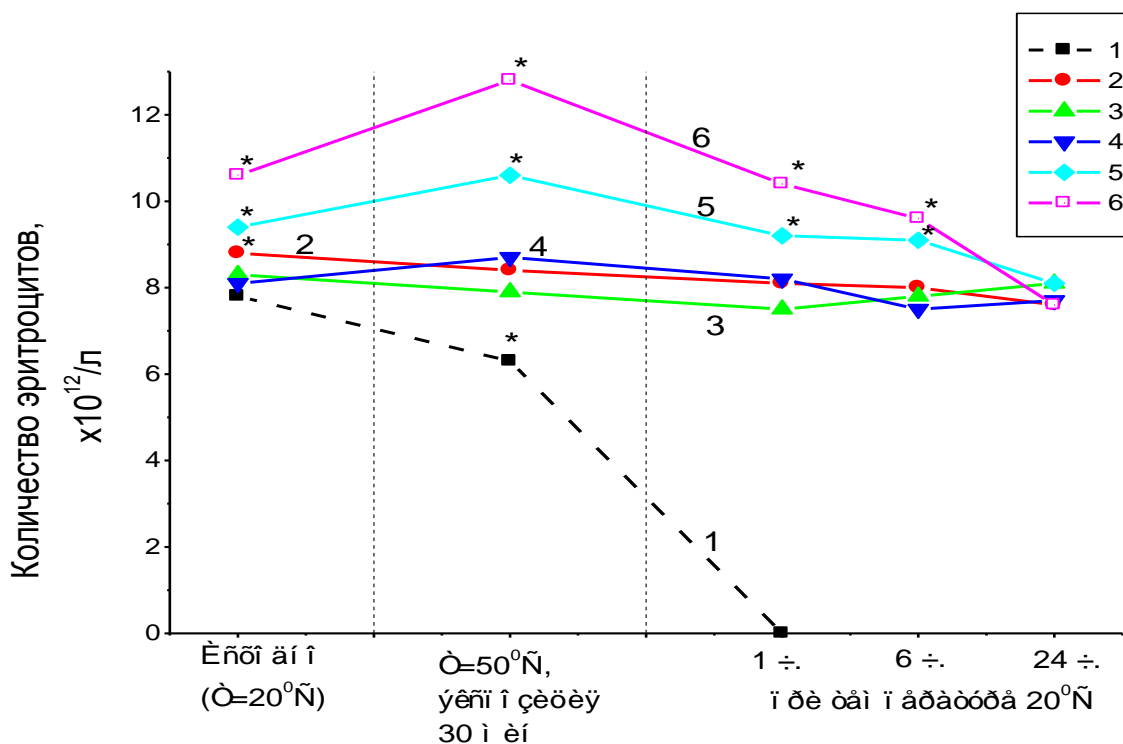


Рис. 3. Изменение количества эритроцитов при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период.

1 – контроль (физиол. р-р)

2 – яд пчелы (2 мг/кг)

3 – яд эфы (6 мг/кг)

4 – яд гюрзы (4 мг/кг)

5 – яд кобры (1 мг/кг)

6 – яд щитомордника (4 мг/кг)

\* - различия между исходным значением в контроле и экспериментальными группами статистически значимы ( $p < 0.05$ )

Внутрибрюшинное введение пчелиного яда, яда кобры и щитомордника в условиях нормотермии ( $T=20^{\circ}\text{C}$ ) сопровождается значительным увеличением количества эритроцитов. При инъекции яда эфы гюрзы в тех же условиях опыта отмечается незначительный эритроцитоз (рис. 3).

При совместном применении зоотоксинов и высокой внешней температуры количество эритроцитов в основном увеличивается. Максимальная величина эритроцитоза отмечалась при сочетанном действии яда щитомордника в дозе 4 мг/кг и температурного воздействия ( $T=50^{\circ}\text{C}$ ). В этом случае количество эритроцитов увеличивалось с  $7,8 \pm 0,23$  в контроле до  $12,8 \pm 0,17 \times 10^{12/\text{л}}$  (рис. 3).

В постгипертермический период, через 24 часа после тепловой экспозиции, количество эритроцитов в периферической крови достоверно не отличалось от контрольных величин, а через 6 часов значительный эритроцитоз регистрировался в опытах с введением яда кобры и яда щитомордника (рис. 3).

При изучении изменения количества ретикулоцитов в условиях острого перегревания был обнаружен ярко выраженный ретикулоцитоз. Количество ретикулоцитов увеличивалось с  $41,0 \pm 3,22\%$  в контроле до  $65-82\%$  при температурной экспозиции  $50^\circ\text{C}$  (рис. 4).

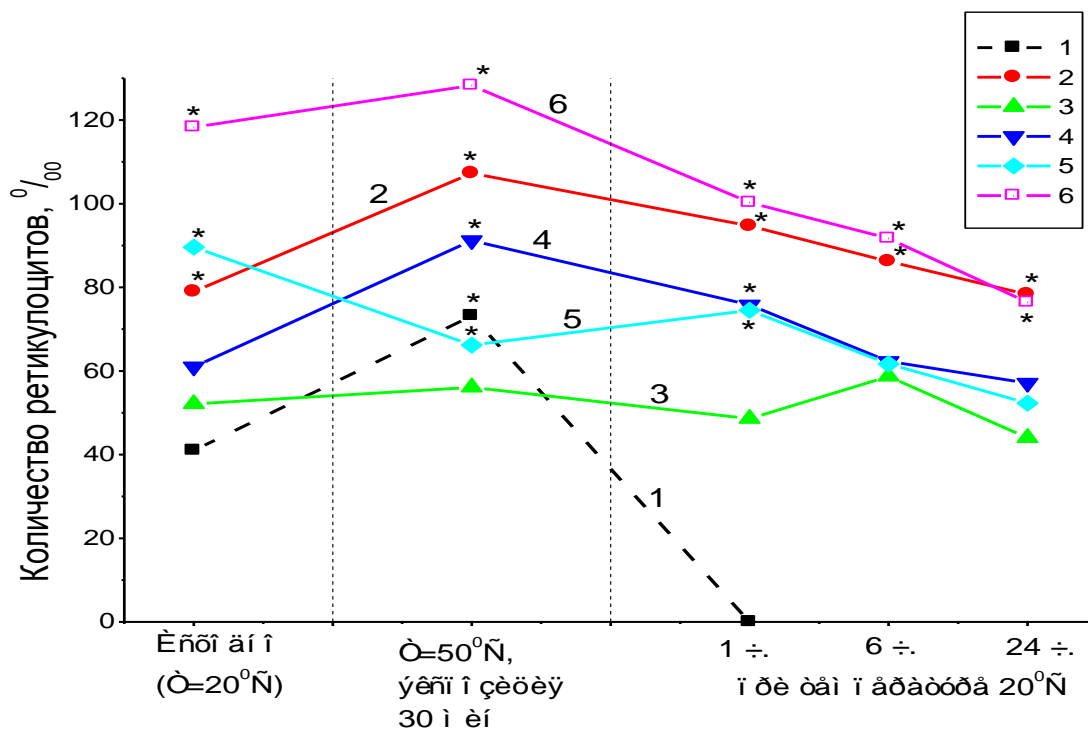


Рис. 4. Изменение количества ретикулоцитов при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период

1 – контроль (физиол. р-р)

2 – яд пчелы (2 мг/кг)

3 – яд эфы (6 мг/кг)

4 – яд гюрзы (4 мг/кг)

5 – яд кобры (1 мг/кг)

6 – яд щитомордника (4 мг/кг)

\* - различия между исходным значением в контроле и экспериментальными группами статистически значимы ( $p < 0.05$ )

Введение пчелиного яда и ядов змей при температуре  $20^\circ\text{C}$  сопровождалось увеличением количества ретикулоцитов в циркулирующей крови, причем максимальный ретикулоцитоз отмечался при инъекции яда щитомордника в дозе 4 мг/кг (рис. 4).

При сочетанном действии животных ядов и температурной экспозиции максимальный ретикулоцитоз отмечался также при предварительном введении яда щитомордника. В этом случае количество ретикулоцитов более чем в три раза превышало контрольные величины (рис. 4).

Таким образом, совместное применение животных ядов и высокой внешней температуры сопровождается ярко выраженным эритро- и ретикулоцитозом.

По мнению Н.М.Артемова и др. (1951), эритроцитоз может быть следствием или поступления в кровоток новой порции эритроцитов, ранее не принимавшей участия в циркуляции, или выхода из кровообращения жидкой части крови, или обеих причин вместе.

В постгипертермический период, через 24 часа после тепловой экспозиции, в большинстве экспериментов уровень ретикулоцитов снижается до исходных величин, однако при применении пчелиного яда и яда щитомордника ретикулоцитоз сохраняется в течение суток (рис. 4).

Параллельно с уменьшением количества эритроцитов при действии высоких температур, снижается уровень гемоглобина. При введении зоотоксинов в исследованных дозах уровень гемоглобина во всех случаях повышается, причем, следует отметить, что максимальных величин он достигает при инъекции яда щитомордника в дозе 4 мг/кг.

Еще большее увеличение уровня гемоглобина в циркулирующей крови наблюдается при сочетанном действии животных ядов и высокой температуры. Максимальное количество гемоглобина отмечено при остром перегревании ( $T=50^{\circ}\text{C}$ ) на фоне предварительного введения тестовой дозы яда щитомордника. Так, при введении яда щитомордника в дозе 4 мг/кг в условиях нормотермии уровень гемоглобина повышается с  $165\pm 1,1$  до  $200\pm 1,4$  г/л, а при совместном действии высокой температуры ( $50^{\circ}\text{C}$ ) – до  $215\pm 0,8$  г/л.

В постгипертермический период уровень гемоглобина в периферической крови снижается и через 24 часа после тепловой экспозиции возвращается к контрольным величинам.

При тепловой экспозиции экспериментальных животных показатели гематокрита снижаются, что связано со значительным уменьшением количества эритроцитов и поступлением тканевой жидкости в кровеносное русло. Разжижение крови является, видимо, результатом реакции организма на сильное внешнее раздражение и направлено на обеспечение процессов терморегуляции. Возможно, этим предотвращается нарушение перераспределения воды и солей между кровью и тканями, а сам процесс выполняет приспособительно-компенсаторную функцию. Внутривентриальное введение животных ядов сопровождается увеличением показателей гематокрита, причем наиболее ярко при инъекции ядов кобры и щитомордника.

При совместном действии пчелиного яда и высокой температуры показатели гематокрита достигают максимальных величин в начальный период острого перегревания при температуре  $50^{\circ}\text{C}$ . В условиях гипертермии на фоне введения ядов эфы, гюрзы и кобры показатели гематокрита изменяются незначительно, однако в некоторых случаях они достоверно отличаются от контрольных величин. Максимальные изменения наблюдаются при сочетании двух экстремальных раздражителей - яда щитомордника и внешней температуры  $50^{\circ}\text{C}$ .

В клинической практике для оценки состояния белой крови пользуются лейкоцитарной формулой, включающей следующие показатели: общее количество лейкоцитов, процентное содержание эозинофилов, базофилов, нейтрофилов палочкоядерных и сегментоядерных, лимфоцитов и моноцитов.

Наши исследования показали, что при действии зоотоксинов в условиях гипертермии наименее вариабельными являются показатели эозинофилов, базофилов, палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов, в связи с чем их небольшие изменения не учитывались в дальнейшей работе.

При сочетанном применении большинства исследованных зоотоксинов и высокой внешней температуры количество лейкоцитов уменьшалось, и только при введении пчелиного яда уровень лейкоцитов оставался на уровне контрольных значений (рис. 5).

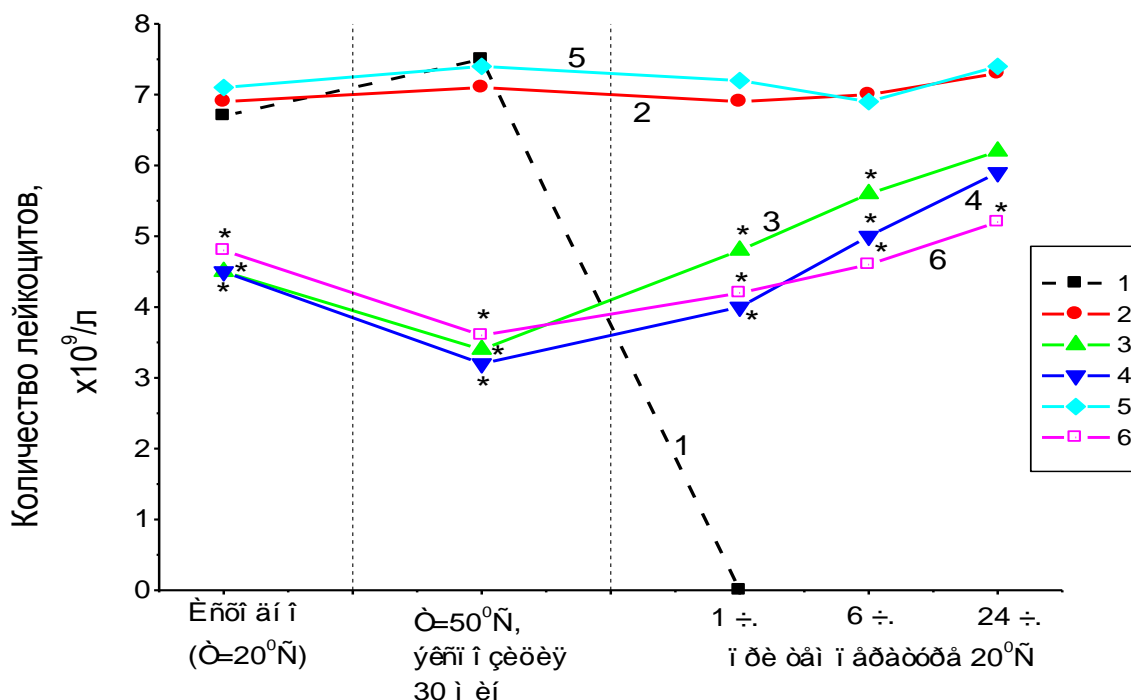


Рис. 5. Изменение количества лейкоцитов при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период

1 – контроль (физиол. р-р)

2 – яд пчелы (2 мг/кг)

3 – яд эфы (6 мг/кг)

4 – яд гюрзы (4 мг/кг)

5 – яд кобры (1 мг/кг)

6 – яд щитомордника (4 мг/кг)

\* - различия между исходным значением в контроле и экспериментальными группами статистически значимы ( $p < 0.05$ )

В постгипертермический период наблюдалась тенденция к восстановлению количества лейкоцитов в периферической крови и только на фоне введения яда щитомордника через сутки количество лейкоцитов было достоверно ниже контрольных величин (рис. 5).

Количество сегментоядерных нейтрофилов при введении исследованных зоотоксинов в условиях нормотермии значительно увеличивается. Этот эффект особенно ярко выражен при инъекции пчелиного яда в дозе 2 мг/кг. Количество нейтрофилов возрастает с  $6,0 \pm 0,91\%$  в контроле до  $20,0 \pm 1,89\%$  при введении апитоксина (табл. 3).



Таблица 3

Изменение количества сегментоядерных нейтрофилов при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период

Условия опыта	Стат. показ.	Количество сегментоядерных нейтрофилов(%)						
		Т=20°С	Т=50°С			Т=20°С		
			10 мин	20 мин	30 мин	1,0 ч.	6,0 ч.	24,0 ч.
Контроль (физ. р-р)	М	6,0	16,0	19,0	23,1	-	-	-
	m	0,91	1,16	1,02	1,69	-	-	-
Яд пчелы (2 мг/кг)	М	20,0*	9,1*	5,0*	18,9	22,3*	15,1*	10,4*
	m	1,89	1,50	0,63	3,36	2,52	1,97	1,04
Яд эфы (3 мг/кг)	М	14,2*	7,0*	30,1*	20,8	24,5*	18,8*	12,3*
	m	1,82	0,97	1,95	3,75	3,21	2,75	2,81
Яд гюрзы (3 мг/кг)	М	12,3*	21,1*	19,0	23,2	22,8*	14,4*	9,6*
	m	0,89	2,73	1,65	4,86	2,56	1,87	1,23
Яд кобры (1 мг/кг)	М	21,0*	21,4*	23,2*	18,7*	20,0*	12,3*	8,2
	m	1,8	1,3	1,6	1,2	2,80	1,64	1,83
Яд щитомордника (4 мг/кг)	М	22,3*	23,5*	38,9*	34,0*	30,1*	21,2*	17,3*
	m	1,5	1,7	3,2	3,8	4,82	3,96	2,45

Р - продолжительность жизни

\* Различия между контрольными и экспериментальными группами статистически значимы ( $p \leq 0,05$ )

Нейтрофилоцитоз наблюдается и при высокой внешней температуре. В этом случае, применение тепловой экспозиции (50°С) сопровождается увеличением количества сегментоядерных нейтрофилов в 3-4 раза (табл. 3).

При сочетанном действии высокой температуры пчелиного и змеиных ядов в исследуемых дозах количество сегментоядерных нейтрофилов изменяется разнонаправленно и при различных температурно-временных параметрах колеблется в пределах 7,0-30,0% (табл. 3).

В постгипертермическом периоде наблюдалось постепенное снижение сегментоядерных нейтрофилов, однако и через сутки в большинстве случаев их количество оставалось выше контрольных величин, зарегистрированных у животных, не подвергавшихся действию высокой внешней температуры (табл. 3).

Количество лимфоцитов в пробе крови всех групп экспериментальных животных изменялось однонаправленно. Введение животных ядов сопровождалось достоверным снижением количества лимфоцитов на 8-15% (табл.26). Применение высокой температуры без предварительной инъекции зоотоксинов снижало уровень лимфоцитов на 12-18%.

При оценке лимфоцитарного статуса в постгипертермический период отмечалась тенденция к повышению количества лимфоцитов и через 24 часа после тепловой экспозиции во всех случаях, кроме экспериментов с ядом щитомордника, количество лимфоцитов достоверно не отличалось от контрольных величин.

### **Изменение показателей свёртывания крови при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период**

Выбор зоотоксинов для проведения исследований по изучению тромбоэластографических показателей в условиях гипертермии и в постгипертермический период был обусловлен тем, что пчелиный яд, является антикоагулянтом, яд щитомордника – коагулянтом, а жабий яд – не влияет на процесс свёртывания крови.

В контрольных экспериментах при внутрибрюшинном введении физиологического раствора в условиях гипертермии общее время свёртывания крови снижается с  $14,6 \pm 0,7$  мин до  $12,2 \pm 1,0$  мин, однако эти различия недостоверны. В постгипертермический период наблюдается тенденция восстановления параметров общего времени свёртывания крови (рис. 6).

Введение пчелиного яда в дозе 2 мг/кг в условиях нормотермии ( $20^{\circ}\text{C}$ ) увеличивает время свёртывания крови с  $14,6 \pm 0,7$  мин в контроле до  $37,2 \pm 2,9$  мин. В условиях высокой внешней температуры ( $50^{\circ}\text{C}$ ) показатель общего времени свёртывания крови снижается относительно нормотермии до  $18,7 \pm 2,1$  мин, но остаётся повышенным относительно контрольных величин. В постгипертермический период наблюдается тенденция к нормализации гемостаза, а через 24 часа после тепловой экспозиции в течение 25 мин время свёртывания крови не отличается достоверно от контрольных величин (рис. 6).

Иная картина наблюдается при введении яда щитомордника в дозе 4 мг/кг. В условиях нормотермии инъекция яда сопровождается снижением общего времени свёртывания крови с  $14,6 \pm 0,7$  мин в контроле до  $10,5 \pm 0,9$  мин. При тепловой экспозиции происходит дальнейшее снижение показателя общего времени свёртывания крови до  $8,5 \pm 1,0$  мин. В течение последующих суток время свёртывания крови возвращается к норме (рис. 6).

Введение жабьего яда в дозе 2 мг/кг сопровождается изменениями, характерными для контрольной серии экспериментов (рис. 6).

Пусковым механизмом свёртывания крови является образование тромбопластина, которое оценивается временем реакции и характеризует первую невидимую фазу свёртывания крови.

Введение пчелиного яда в дозе 2 мг/кг в условиях нормотермии сопровождается увеличением времени реакции с  $2,3 \pm 0,1$  мин в контроле до  $18,2 \pm 3,5$  мин. При температурной экспозиции в течение 25 мин показатель времени реакции снижается до  $5,0 \pm 0,6$  мин, оставаясь, тем не менее, выше контрольных величин. Через 6 часов после тепловой экспозиции показатель времени реакции вновь увеличивается до  $11,8 \pm 2,7$  мин, а через 24 часа он возвращается к исходным величинам.

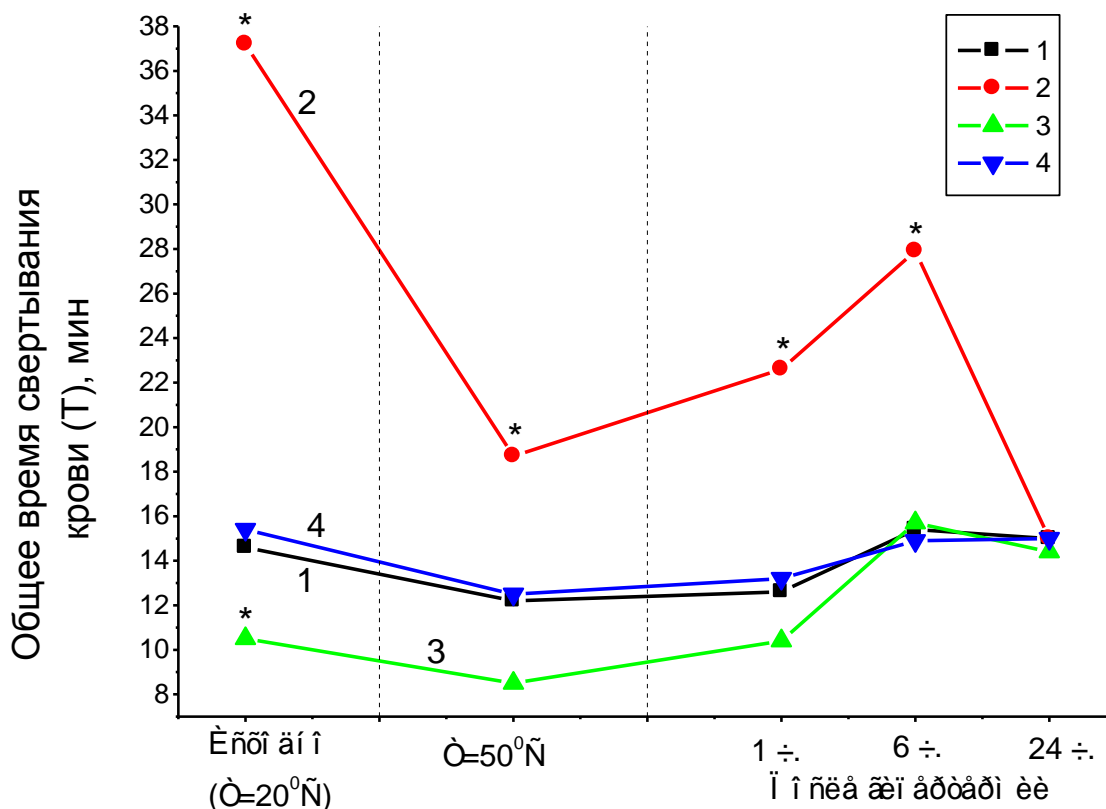


Рис. 6. Изменение показателей общего времени свертывания крови T (мин) в условиях гипертермии и в постгипертермический период

1 – контроль (физиол. р-р)

2 – пчелиный яд (2 мг/кг)

3 – яд щитомордника (4 мг/кг)

4 – жабий яд (2 мг/кг)

\* различия между контрольными и экспериментальными группами статистически значимы ( $p \leq 0,05$ )

В условиях нормотермии яд щитомордника в дозе 4 мг/кг достоверно снижает показатель времени реакции, что показывает увеличение скорости образования тромбопластина. В условиях гипертермии контрольный показатель и показатель времени реакции практически соответствуют друг другу. Через 6 часов после тепловой экспозиции показатель времени реакции достоверно увеличивается, достигая  $4,3 \pm 0,9$  мин. Через 24 часа этот показатель не отличается от контрольных величин.

Кривая изменений показателя времени реакции при введении жабьего яда как в условиях гипертермии, так и в постгипертермический период практически совпадает с изменениями, происходящими в контрольной серии экспериментов.

О начале формирования сгустка можно судить по величине «K». Изменение этого параметра зависит от концентрации тромбина и фибриногена. В отрезок времени «K», образовавшийся тромбин переводит фибриноген в

фибрин, поэтому параметр «К» ещё называют тромбоэластографической константой тромбина. Таким образом, увеличение времени формирования сгустка говорит о гипокоагуляции.

При введении пчелиного яда в дозе 2 мг/кг в условиях нормотермии величина «К» увеличивается с  $1,3 \pm 0,4$  мин в контроле до  $2,4 \pm 0,1$  мин. В условиях высокой внешней температуры происходит снижение времени формирования сгустка, как в контрольной серии, так и в условиях эксперимента. В течение 24 ч параметры «К» возвращаются к исходным величинам.

Введение яда щитомордника при нормотермии более чем в два раза снижает показатели времени формирования сгустка, а инъекция жабьего яда сопровождается при всех условиях эксперимента стабильными показателями «К», достоверно не отличающимися от контрольных величин.

Одним из показателей свёртывания крови является константа специфического свёртывания крови «t», которая соответствует периоду от конца видимого свёртывания крови до начала ретракции сгустка. Исходя из этого, чем короче «t», тем быстрее происходит образование сгустка, удлинение «t» свидетельствует о наклонности к гипокоагуляции.

В условиях нормотермии при введении пчелиного яда константа «t» достоверно увеличивается, при введении яда щитомордника – достоверно снижается, а при инъекции жабьего яда – остаётся в пределах вариации контрольных величин. При тепловой экспозиции показатели «t» снижаются относительно нормотермии, но в постгипертермическом периоде постепенно возвращаются к исходным величинам.

Величина «Am», равная максимальной амплитуде, характеризующая физические качества сгустка, соответствует III фазе свертывания крови.

В условиях нормотермии максимальная амплитуда ТЭГ регистрировалась при введении яда щитомордника в дозе 4 мг/кг ( $21,0 \pm 1,5$  мм), при введении пчелиного яда она снижалась относительно контроля с  $17,0 \pm 1,3$  мм до  $13,0 \pm 0,7$  мм. Инъекция яда жабы в дозе 2 мг/кг достоверно не изменяла величины максимальной амплитуды относительно контрольных значений.

В течение суток после тепловой экспозиции во всех экспериментах, кроме серии с введением пчелиного яда, величина максимальной амплитуды ТЭГ достоверно не отличалась от исходных величин.

Исходя из величины максимальной амплитуды, расчётным путём можно вычислить эластичность кровяного сгустка (E), который отражает качество сгустка и зависит от количества тромбоцитов.

Эластичность кровяного сгустка в наших экспериментах изменялась в зависимости от температуры, вида яда и совместного их применения. Так в условиях нормотермии введение пчелиного яда сопровождалось снижением эластичности сгустка до  $14,9 \pm 1,7$  у.е. относительно контроля ( $20,5 \pm 1,9$  у.е.). Инъекция яда щитомордника сопровождалась увеличением показателя эластичности сгустка до  $26,6 \pm 1,3$  у.е., а жабий яд не изменял этого параметра свёртывания крови.

При тепловой экспозиции введение пчелиного яда сопровождалось снижением эластичности сгустка, а при введении яда щитомордника показатель

«Е» увеличивался до  $30,5 \pm 2,5$  у.е. В течение постгипертермического периода показатель эластичности при введении яда щитомордника довольно быстро возвращался к исходным величинам, чего нельзя сказать о серии с применением пчелиного яда, в которой даже через 24 часа величина показателя соответствовала  $14,0 \pm 1,8$  у.е.

Одним из активных участников гемостаза является гепарин, который, обладая высокой реактивностью, тормозит свёртывание крови на всех стадиях свёртывания крови. В связи с этим были поставлены эксперименты, связанные с определением времени свободного гепарина в периферической крови при действии ряда зоотоксинов в условиях высокой внешней температуры.

Так, было показано, что пчелиный яд на всех этапах эксперимента вызывает повышение уровня свободного гепарина (табл. 4), что хорошо согласуется с данными о гипокоагуляционном действии пчелиного яда, как при нормотермии, так и гипертермии и в постгипертермическом периоде.

Таблица 4

Изменение уровня свободного гепарина в условиях гипертермии и в постгипертермический период (%)

Условия эксперимента	Температура 20°C	Температура 50°C	Время после гипертермии, ч		
			1,0	6,0	24,0
Контроль (физ. р-р)	$100 \pm 5,0$	$86 \pm 3,2^*$	$89 \pm 2,8^*$	$94 \pm 4,7$	$98 \pm 2,9$
Пчелиный яд (2 мг/кг)	$685 \pm 22,2^*$	$459 \pm 38,6^*$	$395 \pm 18,9^*$	$245 \pm 12,5^*$	$184 \pm 22,1^*$
Яд щитомордника (4 мг/кг)	$83 \pm 10,0^*$	$74 \pm 7,5^*$	$92 \pm 12,4$	$158 \pm 14,2^*$	$110 \pm 12,3$
Жабий яд (2 мг/кг)	$108 \pm 7,4$	$96 \pm 6,4$	$98 \pm 7,5$	$106 \pm 10,1$	$104 \pm 9,6$

Яд щитомордника в условиях нормотермии достоверно снижает уровень гепарина. Это явление усугубляется при совместном действии яда и высокой внешней температуре. Однако, следует заметить, что через 6 часов после тепловой экспозиции уровень гепарина резко возрастет и соответствует  $158 \pm 14,2$  с. Данное явление, по-видимому, связано с двухфазным действием яда щитомордника на гемостаз (Орлов, Гелашвили, 1985).

Введение жабьего яда практически не влияет на уровень свободного гепарина, что также соответствует предыдущим экспериментам, в которых яд жабы не влиял ни на одну из стадий свёртывания крови.

#### **Изменение активности аминотрансфераз при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период**

Большинство зоотоксинов, в том числе пчелиный яд и яд щитомордника, обладают кардиотропным и гепатотропным действием, в связи с чем был поставлен ряд экспериментов с оценкой изменений АЛТ и АСТ при действии указанных ядов в условиях гипертермии и в постгипертермический период.

При внутрибрюшинном введении физиологического раствора в объёме 1 мл в условиях нормотермии показатели АЛТ и АСТ в течение 24 часов прак-

тически не меняются, оставаясь на уровне 0,078-0,085 и 0,116-0,148 мкмоль ПВК/ч·мл соответственно.

При введении пчелиного яда и яда щитомордника в условиях нормотермии активность АЛТ и АСТ повышается. При совместном применении ядов и высокой внешней температуры показатели АЛТ не отличаются от контрольных величин, показатели АСТ в постгипертермическом периоде при введении пчелиного яда превышают показатели контрольной группы, а при введении яда щитомордника не отличаются от контрольных величин.

### **Выводы**

1. Установлено, что в постгипертермическом периоде после 45-минутной тепловой экспозиции (50°C) в контрольных экспериментах (физиологический раствор) в течение суток погибают 100% экспериментальных животных, а при введении зоотоксинов выживают от 40% до 100% крыс в зависимости от таксономической принадлежности животных ядов.

2. Гепарин и протамин сульфат модифицируют процесс выживания крыс в постгипертермическом периоде. Гепарин, при определённых дозах, характерных для каждого яда, снижает выживаемость крыс в постгипертермический период, а протамин сульфат увеличивает выживаемость. Гепарин и протамин сульфат не влияют на термопротекторные свойства яда щитомордника и жабыего яда.

3. При введении исследованных зоотоксинов в условиях гипертермии количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина и гематокрит значительно увеличиваются. При воздействии высокой внешней температуры количество эритроцитов в пробе крови снижалось, однако количество ретикулоцитов повышалось, уровень гемоглобина и показатели гематокрита снижались. В течение 24 часов после тепловой экспозиции все показатели возвращались к норме.

4. При сочетанном применении исследованных зоотоксинов и высокой внешней температуры количество лейкоцитов уменьшалось. В постгипертермический период наблюдалась тенденция к восстановлению количества лейкоцитов в периферической крови. Количество сегментоядерных нейтрофилов при введении исследованных зоотоксинов в условиях нормотермии значительно увеличивается. При высокой внешней температуре регистрируется нейтрофилоцитоз. В постгипертермическом периоде наблюдалось постепенное снижение сегментоядерных нейтрофилов.

В условиях гипертермии на фоне действия зоотоксинов количество лимфоцитов в периферической крови относительно контроля снижалось. В постгипертермический период отмечалась тенденция к повышению количества лимфоцитов.

5. В условиях гипертермии общее время свёртывания крови снижается, время начала формирования сгустка снижается, константа специфического свёртывания крови и величина максимальной амплитуды ТЭГ не изменяются. Введение пчелиного яда (2 мг/кг) сопровождается при гипертермии снижением общего времени свёртывания крови, снижением времени реакции, снижением времени формирования сгустка, снижением константы специфиче-

ческого свёртывания крови, повышением максимальной амплитуды ТЭГ, увеличением эластичности кровяного сгустка. При введении яда щитомордника используемые показатели ТЭГ имели противоположную тенденцию. В постгипертермический период все показатели ТЭГ возвращаются к норме. Жабий яд не оказывал влияния на свёртывание крови.

6. Уровень свободного гепарина в периферической крови в условиях гипертермии достоверно снижается, с последующим восстановлением в течение суток. Введение пчелиного яда в условиях нормотермии (20°C) сопровождается повышением уровня свободного гепарина в 6 – 7 раз, а в условиях гипертермии снижается до  $459 \pm 38,6\%$ , оставаясь выше контрольных величин ( $86 \pm 3,2\%$ ). Введения яда щитомордника при нормотермии достоверно снижает уровень гепарина, а при гипертермии этот процесс углубляется. Жабий яд не влиял на уровень свободного гепарина в периферической крови. В постгипертермическом периоде в течение суток показатели уровня гепарина возвращались к норме.

7. При введении пчелиного яда и яда щитомордника в условиях нормотермии активность АЛТ и АСТ повышается. При совместном применении ядов и высокой внешней температуры показатели АЛТ не отличаются от контрольных величин, показатели АСТ в постгипертермическом периоде при введении пчелиного яда превышают показатели контрольной группы, а при введении яда щитомордника не отличаются от контрольных величин.

#### **Список работ О.В. Лушниковой, опубликованных по теме диссертации Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК**

1. Хомутов А.Е., Гинойн Р.В., **Лушникова О.В.** Динамика изменения показателей тромбоэластограммы при введении гепарина // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, 2008. № 5. – С. 81-85.

2. Ягин В.В., Гинойн Р.В., Хомутов А.Е., **Лушникова О.В.** Оценка эритроцитарного и ретикулоцитарного статуса крови крыс при действии гипертермии на фоне введения ядов гюрзы и эфы // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, 2008. № 5. – С. 77-80.

3. Гинойн Р.В., Хомутов А.Е., **Лушникова О.В.** Изменение морфологического состава крови крыс при введении гепарина // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, 2008. № 6. – С. 100-103.

4. Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., Ягин В.В., **Лушникова О.В.** Состояние гемостаза при введении гепарина и пчелиного яда в условиях нормо- и гипертермии // Нижегородский медицинский журнал, 2008. № 6. – С. 56-60.

5. Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., **Лушникова О.В.** Влияние сочетанного применения зоотоксинов и гипертермии на форму и размер эритроцитов // Нижегородский медицинский журнал, 2008. № 6. – С. 72-75.

6. Хомутов А.Е., Гинойн Р.В., **Лушникова О.В.** Постгипертермические изменения ректальной температуры и выживаемости крыс на фоне действия зоотоксинов // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, 2009. № 5. – С.109-112.

### **Статьи в региональных изданиях и материалы конференций**

7. Гинойн Р.В., Хомутов А.Е., **Лушникова О.В.** Влияние сочетанного применения пчелиного яда и высокой внешней температуры на лимфоцитарный статус экспериментальных животных // Инновации в пчеловодстве. Материалы международной конференции. Сочи, 11 – 14 октября 2008. Рыбное, 2009. С. 269-274.

8. Хомутов А.Е., Ягин В.В., Гинойн Р.В., **Лушникова О.В.** Влияние пчелиного яда и гепарина на скорость свертывания крови в условиях нормы и гипертермии // Инновации в пчеловодстве. Материалы международной конференции. Сочи, 11 – 14 октября 2008. Рыбное, 2009. С. 275-278.

9. Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., **Лушникова О.В.** Изменение показателей красной крови при действии зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период // Медицинский альманах, 2009. № 1(6). С. 124-126.

10. **Лушникова О.В.**, Гинойн Р.В., Хомутов А.Е. Изменение показателей красной крови при действии пчелиного яда в условиях гипертермии и в постгипертермический период // Материалы XIV Всероссийской конференции «Успехи апитерапии». Рыбное, 28-30 мая 2009. С. 33-36.

11. Пурсанов К.А., Хомутов А.Е., Ягин В.В., **Лушникова О.В.** Влияние гепарина на термопротекторные свойства зоотоксинов в условиях гипертермии и в постгипертермический период // Медицинский альманах, 2009. № 2(7). С. 210-212.

12. Гинойн Р.В., Хомутов А.Е., **Лушникова О.В.** Продукты пчеловодства и апитерапия. Монография – Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2008. – 648 с.

13. Гинойн Р.В., Хомутов А.Е., Крылова Е.В., **Лушникова О.В.** Сердечно-сосудистая система. Кровь. Учебно-методическое пособие. Нижний Новгород: ННГУ, 2009. – 168с.