

УДК 612.4

ОСОБЕННОСТИ РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ГОДОВОЙ ДИНАМИКИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕЧЕНИ КРЫС В ОТДАЛЕННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ

Е.С. Шилкина¹, Т.А. Замощина^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства», Россия, 636000, Томская область, Северск, ул. Мира 4,

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт 2; e-mail: exper@med.tomsk.ru

Ключевые слова: тетрахлорметан, печень, сезонные и годовые ритмы, крысы.

Аннотация. Целью настоящего исследования явилось изучение ритмической организации годовой динамики функционального состояния печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите на поздних сроках интоксикации.

Результаты исследований. Изучение функционального состояния печени крыс на 44 сутки после последней инъекции тетрахлорметана в сравнении с 4 сутками, когда развивался активный экспериментальный гепатит, свидетельствовало о формировании спонтанного восстановительного процесса в печени, протекающего с разной скоростью для разных функций. В первую очередь восстанавливались среднегодовые количественные показатели и акрофазы доминирующих годовых гармоник содержания в крови малонового диальдегида, тимола, общего билирубина, и только затем – аминотрансфераз.

FEATURES OF THE RHYTHM ORGANIZATION ANNUAL DYNAMICS OF RESTORATIVE PROCESSES IN THE LIVER OF THE RATS IN A REMOTE PERIOD AFTER INTOXICATION TETRACHLORMETHANE

E.S. Shilkina¹, T.A. Zamoschina^{1,2}

Federal State Budgetary Institution «Siberian Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency», Russia, Tomsk Region, Seversk¹

State budget educational institution of higher professional education «Siberian State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation²

Key words: carbon tetrachloride, liver, seasonal and annual rhythms, rats.

Annotation. The purpose of this study was to investigate the rhythmic organization of the annual dynamics of the functional state of rat liver with experimental toxic hepatitis in a late period of intoxication.

Results of investigations. The study of the functional state of rat liver on the 44th day after the last injection of carbon tetrachloride in comparison with one on the 4th day, when active experimental hepatitis developed, indicated the formation of a spontaneous restorative process in the liver, which proceeds at different rates for different functions. First of all, the average annual quantitative indicators and acrophases of the dominant annual harmonics of the blood level s of malondialdehyde, thymol and total bilirubin, and only then - aminotransferases were restored.

Введение. В настоящее время большую актуальность приобретают вопросы оптимизации персонифицированной терапии. В ряде работ показана возможность достижения этой цели при грамотном использовании знаний о биологических ритмах [3, 19, 20]. Основные публикации по этой проблеме посвящены возможности учета при терапевтических вмешательствах суточного ритма той или иной физиологической системы в норме и при её патологии [5, 8, 23]. Однако в большинстве случаев патологические процессы протекают хронически, развиваются динамически на протяжении нескольких лет и создают не только патологические суточные ритмы, но и годовые. Известны единичные исследования, посвященные изучению влияния фазы годового ритма печеночных функций, как на течение самого патологического процесса в органе, так и эффективность восстановительного периода и терапевтических воздействий [12, 13].

В наших исследованиях [21] изучена ритмическая организация годовой динамики функционального состояния печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите на ранних сроках интоксикации. В настоящем исследовании представлены результаты, посвященные изучению хронобиологических закономерностей печеночных функций в

восстановительном периоде в отдаленные сроки после интоксикации тетрахлорметаном.

Методы и организация исследования. Исследования проводились в течение трех лет на 172 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 250-300 г. На каждый сезон каждого года использовалась отдельная популяция животных из питомника «Рассвет» (г. Томск). Экспериментальные животные были произвольно распределены на две группы: контрольные и получавшие тетрахлорметан. Обе группы находились в условиях вивария на стандартном рационе и режиме кормления; их содержание осуществлялось согласно соответствующим регламентам [16]. Исследования проводили в одно время суток (с 9 до 10 часов) после предварительной адаптации в течение месяца к условиям местного вивария. Эксперименты не проводили в дни с резкими погодными колебаниями.

Для оценки функционального состояния печени со сниженными компенсаторными возможностями у животных формировали модель токсического гепатита. Токсический гепатит вызывали трехкратным (с интервалом в 4 суток) подкожным введением 50 % масляного раствора тетрахлорметана (CCl_4) из расчета 0,45 мл раствора на 100 г массы тела животного [6].

Исследования проводились зимой (январь-февраль), летом (июнь-июль), весной (март-апрель) и осенью (октябрь-ноябрь) на 44 день после последнего введения CCl_4 . При этом использовали по 6 контрольных животных и по 8 животных с моделью CCl_4 -гепатита.

Функциональное состояние печени крыс оценивали, определяя в сыворотке крови активность аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансфераз (АсАТ), уровень общих липидов (ОЛ), общего билирубина (ОБ), малонового диальдегида (МДА) и тимоловую пробу (ТП) общепринятыми методами с использованием стандартных наборов Biotest «Lachema» (Чехия) [9]. Измерения производили на фотометре КФК 3 УХЛ 4.2 (Россия). Забор крови осуществляли путем декапитации животных под слабым эфирным наркозом (приказ Министерства здравоохранения № 755, приложение № 4 от 12.08.1977 г.) согласно рекомендациям [16]. Анализировалась свежая сыворотка крови (в день ее получения). Статистическую обработку первичных хронограмм исследованных показателей осуществляли с помощью программы «косинор-анализ» [7], а также дополнительно [10].

Результаты исследований и их обсуждение. У интактных животных спектральный анализ годовой динамики АсАТ продемонстрировал

доминирующий 12 мес. ритм, а субдоминантные гармоники – 6 и 3 мес. (таблица 1). Косинор-анализ показал достоверность выявленных ритмов, при этом их акрофазы приходились на конец декабря – январь месяцы.

Таблица 1

Ритмическая организация годовой динамики показателей функционального состояния печени интактных крыс

Показатели	Период (в месяцах) ($p < 0,05$)	Мезор (в единицах показателя)	Амплитуда (в единицах показателя) среднее (минимум ÷ максимум)	Акрофаза (в месяцах) среднее (минимум ÷ максимум)
Аспаратами- нотрансфераза (мкКат/л)	12	0,60±0,01	0,12 (0,08 ÷ 0,16)	0,4 (0,1 ÷ 1,3)
	6	0,60±0,01	0,07 (0,05 ÷ 0,09)	1,1 (0,3 ÷ 1,4)
	3	0,60±0,01	0,05 (0,03 ÷ 0,07)	0,4 (0,2 ÷ 1,0)
Аланинами- нотрансфераза (мкКат/л)	12	0,51±0,02	0,13 (0,10 ÷ 0,16)	0,3 (0,1 ÷ 1,1)
	9	0,49±0,02	0,06 (0,02 ÷ 0,10)	0,6 (0,1 ÷ 2,4)
	6	0,51±0,02	0,06 (0,04 ÷ 0,08)	2,1 (1,5 ÷ 2,3)
Общий билирубин (мкМоль/л)	11	4,87±0,48	0,95 (0,34 ÷ 1,56)	5,5 (4,0 ÷ 6,6)
Малоновый диальдегид (мкМоль/л)	11	4,58±0,11	0,49 (0,15 ÷ 0,83)	7,4 (6,3 ÷ 10,5)
	6	5,25±0,11	0,71 (0,48 ÷ 0,95)	5,2 (4,1 ÷ 5,5)
	3	5,25±0,11	0,63 (0,22 ÷ 1,04)	0,5 (0,2 ÷ 1,2)
Общие липиды (г/л)	12	1,93±0,06	0,19 (0,03 ÷ 0,36)	4,6 (2,5 ÷ 6,1)
Тимоловая проба (у.е.)	12	0,83±0,09	0,06 (0,01 ÷ 0,11)	5,2 (2,1 ÷ 7,4)
	6	0,85±0,10	0,17 (0,03 ÷ 0,32)	2,3 (2,1 ÷ 3,2)

Аналогичный анализ, проведенный с трехгодовой динамикой АлАТ, выявил 6, 9, 12 мес. ритмы, при этом наиболее выраженными гармониками оказались 9 и 12 мес. Акрофазы выявленных ритмов приходились также на конец декабря – январь месяцы. Таким образом, ритмическая организация годовых динамик обоих ферментов была синхронизирована между собой по 6 и 12 мес. ритмам.

Ритмическая организация годовой динамики ОБ у интактных крыс характеризовалась наличием в спектре 11 мес. ритма с акрофазой, приходящейся на май месяц (таблица 1).

Годовая динамика содержания МДА в крови интактных животных описывалась наличием равнозначных 3, 6, 11 мес. составляющих в спектре ритмов. Акрофаза окологодовой гармоники (11 мес.) приходилась на летне-осенние месяцы.

Спектральный анализ годовой динамики содержания липидов в крови интактных животных показал наличие в спектре ритмов выраженной 12 мес. гармонике с акрофазой в середине апреля.

Ритмическая организация годовой динамики тимоловой пробы у интактных крыс характеризовалась присутствием в спектре 6 и 12 мес. ритмов с явным доминированием 6 мес. гармонике. Акрофаза годового ритма тимоловой пробы определялась в мае месяце (таблица 1).

Таким образом, у интактных животных в спектрах ритмов годовой динамики большинства исследуемых показателей доминировали годовые (12 мес.) ритмы и определялись субдоминантными кратные 3, 6 и 9 мес. гармонике. Исключение составляли годовые динамики МДА и ОБ, в спектрах которых вместо 12 мес. определялись окологодовые (11 мес.) ритмы. В целом, акрофазы одноименных ритмов разных функциональных показателей печени были мало синхронизированы между собой, приходились на разное время года и распределялись в длинном промежутке между декабрем и октябрём месяцами. Из этого следует, что максимумы каждой функции печени приурочены к определенному временному периоду на годовой шкале и разобщены между собой. Так, судя по нашим данным, оксидативный стресс в организме интактных крыс, оцениваемый по уровню МДА, наиболее выражен летом и ранней осенью. Накопление свободных радикалов в организме сопровождается повреждением клеток, поэтому за летне-осенней акрофазой годового ритма МДА следует декабрьская акрофаза одноименных ритмов аминотрансфераз, отражающих целостность мембран клеток, в том числе гепатоцитов. Вслед за этим начинает ослабевать билирубин-связывающая способность печени, которая достигает своей минимальной интенсивности в апреле-мае. Именно на этот период приходится максимум синтетической активности печени в отношении липидов крови.

Полученные нами результаты на интактных животных достаточно хорошо согласуются с другими исследованиями [11, 15, 16, 17], выполненными на других популяциях крыс, в других регионах и в другие годы и, очевидно, отражают общие закономерности ритмической организации печеночных функций у интактных лабораторных крыс.

Ранее в нашей работе показано [21], что в условиях токсической нагрузки в виде тетрахлорметана, на 4 сутки после последней дозы гепатотропного яда на фоне повышения всех исследуемых среднегодовых показателей, за исключением ОЛ, в ритмической их организации наблюдали

мощную внутреннюю синхронизацию по периоду и акрофазе. Как известно, чрезмерная синхронизация процессов в биологических системах, также как и десинхронизация свидетельствуют о неблагополучии в системе [1, 4, 18, 19, 22]. Спектры ритмов исследуемых показателей были обеднены гармониками, в них доминировали, в основном, годовые периодичности, другие составляющие были менее выражены, что указывает на ослабление адаптивных возможностей печеночных функций [4, 18]. Исключение представляли только аминотрансферазы, ритмы которых были десинхронизированы между собой и по периоду и по акрофазам. Максимумы годовых динамик показателей оксидативного стресса, клеточной деструкции, синтетических процессов печени сосредотачивались на осеннем периоде года. В целом, наблюдаемая картина в ритмической структуре функционального состояния печени на 4 сутки после последней инъекции гепатотропного яда свидетельствовала о развитии мощного патологического процесса в органе и выраженном напряжении адаптивно-компенсаторных его возможностей [1, 2, 15, 18]. Изучение нами морфологии печени в этот срок экспериментального гепатита полностью подтвердило полученные результаты. Именно осенью повреждающее действие яда на морфологию печени оказалось самым выраженным, а весной – наиболее щадящим [13].

Изучение функционального состояния печени крыс на 44 сутки после последней инъекции тетрахлорметана свидетельствовало о формировании спонтанного восстановительного процесса в печени, протекающего с разной скоростью для разных функций (таблица 2).

Таблица 2 - Ритмическая организация годовой динамики показателей функционального состояния печени крыс на 44 сутки после последней инъекции тетрахлорметана

Показатели	Период (в месяцах) (p<0,05)	Уровень (в единицах показателя)	Амплитуда (в единицах показателя) среднее (минимум ÷ максимум)	Акрофаза (в месяцах) среднее (минимум ÷ максимум)
АсАТ (мкКат/л)	18	0,7±0,01	0,13 (0,09 ÷ 0,16)	0.38 (0.34 ÷ 2.05)
	12	0,7±0,01	0,16 (0,14 ÷ 0,18)	0.24 (0.01 ÷ 1.02)
	9	0,7±0,01	0,08 (0,03 ÷ 0,12)	8.20 (6.13 ÷ 0.05)
	7	0,7±0,01	0,14 (0,09 ÷ 0,18)	1.23 (0.59 ÷ 1.53)
АлАТ (мкКат/л)	8	0,6±0,01	0,11 (0,06 ÷ 0,15)	7.59 (7.07 ÷ 7.58)
	12	0,6±0,01	0,13 (0,06 ÷ 0,19)	0.15 (11.04 ÷ 1.09)
ОБ (мкМоль/л)	12	5,8±0,19	1,42 (0,80 ÷ 2,05)	6.48 (5.08 ÷ 8.02)
	9	5,8±0,19	1,86 (1,06 ÷ 2,57)	6.46 (6.07 ÷ 8.02)
	7	5,8±0,19	1,83 (0,39 ÷ 3,28)	5.44 (5.22 ÷ 6.46)
МДА (мкМоль/л)	24	4,8±0,15	0,69 (0,31 ÷ 1,06)	14.16 (10.40 ÷ 19.50)
	12	4,8±0,15	0,97 (0,10 ÷ 1,84)	9.04 (6.07 ÷ 9.48)
	8	4,8±0,15	1,44 (0,49 ÷ 2,40)	0.32 (7.30 ÷ 0.57)
ОЛ (г/л)	24	1,8±0,04	0,30 (0,05 ÷ 0,54)	18.56 (13.05 ÷ 20.48)
	12	1,8±0,04	0,59 (0,36 ÷ 0,82)	6.34 (5.46 ÷ 7.14)
	10	1,8±0,03	0,54 (0,33 ÷ 0,76)	7.52 (6.35 ÷ 8.41)
	8	1,8±0,04	0,25 (0,07 ÷ 0,43)	0.53 (6.56 ÷ 1.59)
ТП (у.е.)	24	1,8±0,04	0,33 (0,06 ÷ 0,60)	19.18 (14.58 ÷ 20.43)
	12	1,8±0,04	0,65 (0,44 ÷ 0,86)	6.31 (6.08 ÷ 6.47)
	8	1,8±0,04	0,29 (0,08 ÷ 0,50)	0.53 (6.49 ÷ 1.29)

Так, в этот срок среднегодовая активность трансаминаз существенно понизилась по сравнению с ранним сроком после интоксикации (p<0.05) [21], однако она была выше таковой в контроле (p<0.05) (таблица 2). В спектре ритмов АсАТ наблюдали 7, 9, 12, 18 мес. гармоник, причем акрофаза доминирующей годовой периодичности распределялась между декабрем и январем аналогично таковой у интактных животных. В спектре ритмов годовой динамики АлАТ в этот срок токсического гепатита отметили наличие только двух равнозначных статистически значимых периодичностей

- 8 и 12 мес. Акрофаза последней была размыта и распределялась между ноябрем и февралем с пиком, приходящимся на начало января, что приближало ее значения к наблюдаемой в контроле у аналогичного ритма. Таким образом, на 44 сутки экспериментального гепатита у крыс годовые (12 мес.) ритмы активности трансаминаз были синхронизированы друг с другом, акрофазы приближались к контрольным значениям.

Среднегодовое содержание ОЛ в крови у крыс на 44 сутки гепатита в сравнении с аналогичным показателем в интактной группе, было пониженным, но не достоверно ($p > 0,05$), а в структуре ритмической организации годовой динамики было выявлено 3 гармоника (8, 10, 24 мес.), не определяемые у интактных, и доминирующая 12 мес. составляющая. Акрофаза годового ритма распределялась между маем и июлем, то есть перемещалась на более ранние месяцы в сравнении с ранним сроком после интоксикации [21], но еще не достигала контрольных величин.

Среднегодовое значение тимоловой пробы существенно снижалось в сравнении с 4 сутками после введения тетрахлорметана ($p < 0,05$) [21], и приближалось к контрольным величинам. Годовая динамика этого показателя изменялась согласно 8, 12, 24 мес. гармоникам при явном преимуществе 12 мес. составляющей. Акрофаза 12 мес. ритма приходилась на июнь и перекрывалась с акрофазой аналогичного ритма в интактной группе животных.

Среднегодовое содержание МДА нормализовалось на 44 день гепатита, но выявлялись более длинные гармоника (8, 12, 24), нежели у контрольных животных (3, 5, 11) при явном доминировании 8 мес. ритма. Акрофаза менее выраженного 12 мес. ритма была размыта и располагалась между маем и сентябрем и совпадала с аналогичным показателем 11 мес. гармоника в контроле.

Ритмическая организация содержания ОБ в крови у крыс на 44 сутки экспериментального гепатита изменялась согласно 7, 9 и 12 мес. гармоникам с акрофазами, приходящимися на июнь-август месяцы при доминировании короткого 9 мес. ритма. При этом среднегодовые количества ОБ в крови животных приближались к контрольным величинам.

Таким образом, согласно хронобиологическому анализу, на 44 сутки экспериментального гепатита ритмическая организация годовой динамики функциональных показателей печени в разном объеме и с разной скоростью начинала восстанавливаться и приближалась к той структуре, которая наблюдалась в интактной группе: увеличивалось количество гармоник в

спектрах ритмов исследованных показателей, ослаблялась внутренняя синхронизация по периоду и акрофазе и нормализовались среднегодовые показатели. Следует подчеркнуть, что в первую очередь восстанавливались среднегодовые количественные показатели и акрофазы доминирующих годовых гармоник МДА, ТП, ОБ, и только затем – аминотрансфераз, т.е. ослабление окислительного стресса способствовало активации дезинтоксикационной функции печени и ослаблению цитолиза. В целом, это указывает на постепенное спонтанное восстановление адаптивно-компенсаторных возможностей органа, что отразилось, по нашим морфологическим данным, и на повышении в нем регенеративных процессов [13].

Литература

1. Агаджанян Н.А. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня / Н.А. Агаджанян, Д.Г. Губин // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 2. – С. 57-72.
2. Агаджанян Н.А. К вопросу о физиологических механизмах повышения резистентности организма / Н.А. Агаджанян, В.П. Галенко-Ярошевский, И.А. Варлашкина и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Приложение 3. – С. 8-9.
3. Агаджанян Н.А. Хронофизиология, хронофармакология, хронотерапия. / Н.А. Агаджанян, В.И. Петров, И.В. Радыш, С.И. Краюшкин. Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. – 336 с.
4. Агулова Л.П. Резонанс и переходные процессы – возможные механизмы обострения хронических болезней (на примере гипертонических кризов) / Л.П. Агулова, В.Т. Сарычев, А.П. Ростов // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2007. – № 1. – С. 18-30.
5. Болсуновская Ю.Р. Результаты применения метода хронотерапии у больных с ишемической болезнью сердца в условиях стационара / Ю.Р. Болсуновская, Л.Б. Васькова, Р.М. Заславская // Фармация. – 2012. – № 4. – С. 27-29.
6. Губинский Ю.А. Белоксинтезирующий аппарат печени и плаценты крыс при повреждении биомембран тетрахлорметаном и введении метиксантинов / Ю.А. Губинский, В.Е. Радзинский, П.Я. Смолько, Т.В. Корнюшина // Вопр. мед. химии. – 1984. – № 6. – С. 57-61.
7. Ерошенко В.М. Пакет прикладных программ косинор-анализ и методические указания по его использованию / В.М. Ерошенко, А.А.

Сорокин // Алгоритмы и программы. Информатизационный бюллетень ГФАП СССР.–1980. –№70. – 38 с.

8. Заславская Р.М. Хронотерапия как метод оптимизации терапии больных с сердечнососудистыми заболеваниями // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. – 2012. – № 20. – С. 27-28.

9. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник: в 2 т. М.: Интерпрессервис, 2003. – 463 с.

10. Корягина Ю.В. Разработка автоматизированных систем диагностики и анализа различных компонентов подготовленности спортсмена / Ю.В. Корягина, С.В. Нопин, В.А. Блинов, О.А. Блинов // Теория и практика физической культуры. 2015. - № 8. - С. 101-104.

11. Котельникова А.В. Состояние перекисного окисления липидов в разных органах и тканях белых крыс в зимний и летний периоды в условиях кадмиевой интоксикации / А.В. Котельникова, Н.Г. Соколова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т.145, №9. – с.264-266.

12. Левицкий Е.Ф. Влияние переходных сезонов года на эффективность физиотерапевтической коррекции функционального состояния печени при токсическом гепатите в эксперименте / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Глушакова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2005. – № 2. – С. 17–19.

13. Левицкий Е.Ф. Изменения структурного состояния печени с моделью СС1₄-гепатита в разные фазы окологодного цикла / Е.Ф. Левицкий, Е.С. Шилкина, Л.Р. Мустафина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – Т. 149, № 5. – С. 581-583.

14. Поддубная О.А. Хронобиологические особенности функционирования гепатобилиарной системы при хроническом холецистите с дисфункцией желчного пузыря / О.А. Поддубная, Е.Ф. Левицкий, Т.А. Замощина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Т. 108, № 8. – С. 71–77.

15. Романов Ю.А. О взаимосвязи пространственных и временных изменений метаболических процессов печени / Ю.А. Романов, В.В. Маркина // Хронобиология и хрономедицина: тез. докл. 4-го симпоз. СССР и ГДР. Астрахань, 1988. – С. 14.

16. РФ ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2010. – 16 с.

17. Саратиков А.С. Желчеобразование и желчегонные средства. / А.С. Саратиков, Н.П. Скакун - Томск: Изд-во ТГУ, 1991. – 260 с.

18. Степанова С.И. Космическая биоритмология / С.И. Степанова, В.А. Галичий // Хронобиология и хрономедицина /под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: «Триада-Х», 2000. – С. 266-298.
19. Хетагурова Л.Г. Дизрегуляторная патология временной организации физиологических систем / Л.Г. Хетагурова, Ю.А. Романов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 8. – с. 245-247.
20. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000. – 460 с.
21. Шилкина Е. С. Циркадные годовые ритмы функциональных показателей печени в условиях токсической нагрузки у крыс / Е.С. Шилкина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т.131 (7). – с. 56-61.
22. Asher G. Poly(ADP-Ribose)polymerase1 participates in the phase entrainment of circadian clocks to feeding / G. Asher, H. Reinke, M. Altmeyer, M. Gutierrez-Arcelus, M. Hottiger, U.Schibler // Cell. 2010. – Vol. 142, September. – P. 943–953.
23. Watanabe Y. Toward a personalized chronotherapy of high blood pressure and a circadian overswing / Y. Watanabe, F. Halberg, K. Otsuka, G. Cornelissen // Clin. Exp. Hypertens. – 2013. – V. 35, №4. – P. 257-266.

References

1. Agajanyan A. Desynchronosis: mechanisms of development from molecular-genetic to organismic level / N.A. Agadzhanyan, D.G. Gubin // Success of the physiological sciences. - 2004. - Т. 35, No. 2. - P. 57-72.
2. Agadzhanyan N.A. To the question of physiological mechanisms of increasing the resistance of the organism / N.A. Aghajanyan, V.P. Galenko-Yaroshevsky, I.A. Varlashkin et al. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2007. - Appendix 3. - P. 8-9.
3. Agajanyan N. Chronophysiology, chronopharmacology, chronotherapy. / ON. Agadzhanyan, V.I. Petrov, I.V. Radysh, S.I. Krayushkin. Volgograd: Publishing house VolGU, 2005. - 336 p.
4. Agulova L.P. Resonance and transient processes - possible mechanisms of exacerbation of chronic diseases (using the example of hypertensive crises) / L.P. Agulova, V.T. Sarychev, A.P. Rostov // Bulletin of the Tomsk State University. Biology. - 2007. - No. 1. - P. 18-30.

5. Bolsunovskaya Yu.R. Results of the application of the chronotherapy method in patients with coronary heart disease in hospital settings / Yu.R. Bolsunovskaya, L.B. Vaskova, R.M. Zaslavskaya // *Pharmacy*. - 2012. - № 4. - P. 27-29.
6. Gubinsky Yu.A. Beloksinteziruyuschy apparatus of the liver and placenta in rats with damage to biomembranes by tetrachloromethane and the introduction of methixantins / Yu.A. Gubinsky, V.E. Radzinsky, P.Ya. Smolko, T.V. Korniyushin // *Vopr. honey. hi-mii*. - 1984. - No. 6. - P. 57-61.
7. Eroshenko V.M. Package of applied programs cosine analysis and methodical instructions for its use. Eroshenko, A.A. Sorokin // *Algorithms and programs. Informational Bulletin of GFAP USSR*.-1980. -№70. - 38 seconds.
8. Zaslavskaya R.M. Chronotherapy as a method for optimizing the therapy of patients with cardiovascular diseases // *Railway medicine and professional biorhythmology*. - 2012. - No. 20. - P. 27-28.
9. Kamyshnikov VS *Clinical and biochemical laboratory diagnostics: reference book: in 2 volumes*. Moscow: Interpresservis, 2003. - 463 p.
10. Koryagina Yu.V. Development of automated systems for diagnosis and analysis of various components of athlete preparedness / Yu.V. Koryagina, S.V. Nopin, V.A. Blinov, OA Blinov // *Theory and practice of physical culture*. 2015. - No. 8. - P. 101-104.
11. Kotelnikova A.V. State of lipid peroxidation in different organs and tissues of white rats during winter and summer periods under conditions of cadmium intoxication / A.V. Kotelnikova, N.G. Sokolova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2008. - T.145, №9. - p.264-266.
12. Levitsky, E.F. The effect of transitional seasons on the effectiveness of physiotherapeutic correction of the functional state of the liver in toxic hepatitis in an experiment / E.F. Levitsky, E.S. Glushakova // *Questions ku-rortologii, fizioterapii and therapeutic physical training*. - 2005. - No. 2. - P. 17-19.
13. Levitsky, E.F. Changes in the structural state of the liver with the model of CCl4-hepatitis in different phases of the ekologogodovogo cycle / EF. Levitsky, E.S. Shilkina, L.R. Mustafina // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2010. - T. 149, No. 5. - P. 581-583.
14. Poddubnaya OA Chronobiological features of the functioning of the hepatabiliary system in chronic cholecystitis with gallbladder dysfunction / O.A. Poddubnaya, E.F. Levitsky, T.A. Zamoschina // *Experimental and clinical gastroenterology*. - 2014. - P. 108, No. 8. - P. 71-77.
15. Romanov Yu.A. On the relationship between spatial and temporal changes in liver metabolic processes / Yu.A. Romanov, V.V. Markina // *Chronobiology and*

- chronomedicine: theses. doc. 4 th symposium. The USSR and the GDR. Astrakhan, 1988. - P. 14.
16. RF GOST R-53434-2009 Principles of good laboratory practice. Moscow: Standartinform, 2010. - 16 p.
17. Saratikov A.S. Bile formation and cholagogue. / A.S. Sarati-kov, N.P. Skakun - Tomsk: Izd-vo TSU, 1991. - 260 p.
18. Stepanova S.I. Cosmic Biorhythmology / S.I. Stepanova, V.A. Gali-chiy // Chronobiology and chronomedicine / ed. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. M. : "Triada-X", 2000. - P. 266-298.
19. Khetagurova L.G. Disregulatory pathology of temporary organization of physiological systems / L.G. Khetagurov, Yu.A. Romanov // Russian Physiological Magazine named after. THEM. Sechenov. - 2004. - T. 90, No. 8. - p. 245-247.
20. Chronobiology and chronomedicine / ed. F.I. Komarova, S.I. Rapoport. M. : Triada-X, 2000. - 460 p.
21. Shilkina, ES Circadian annual rhythms of functional parameters of the liver under conditions of toxic load in rats / E.S. Shilkina // Experimental and clinical gastroenterology. - 2016. - T.131 (7). - from. 56-61.
22. Asher G. Poly (ADP-Ribose) polymerase1 participates in the phase entrainment of the circadian clocks to feeding / G. Asher, H. Reinke, M. Altmeyer, M. Gutierrez-Arcelus, M. Hottiger, U. Scibler // Cell. 2010. - Vol. 142, September. - P. 943-953.
23. Watanabe Y. Toward a personalized chronotherapy of high blood pressure and a circadian overswing / Y. Watanabe, F. Halberg, K. Otsuka, G. Cornelissen // Clin. Exp. Hypertens. - 2013. - V. 35, №4. - P. 257-266.

Сведения об авторах. **Татьяна Алексеевна Замощина** – профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Сибирского государственного медицинского университета, старший научный сотрудник Филиала Томского научно-исследовательского института курортологии и физиотерапии Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», профессор, доктор биологических наук.