



ЦИРКАДНЫЕ ГОДОВЫЕ РИТМЫ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У КРЫС

Шилкина Е.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»

THE RHYTHMIC ORGANIZATION OF THE ANNUAL DYNAMICS OF FUNCTIONAL INDICATORS OF RAT LIVER UNDER TOXIC LOAD

Shilkina E.S.

Federal state budgetary institution «Siberian Federal science-clinical center of Federal medicobiological agency»

Шилкина Елена Сергеевна

Shilkina Elena S.

beladona2015@yandex.ru

Шилкина Е.С. — старший научный сотрудник экспериментальной лаборатории биомедицинских технологий, кандидат биологических наук.

Shilkina E.S. — senior researcher of Experimental Laboratory of Biomedical Technologies, Ph.D. in Biological Science.

Резюме

Целью настоящего исследования явилось изучение годовой динамики функционального состояния печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите на ранних сроках постинтоксикации. **Материалы и методы.** Исследования проводились в течение трех лет на 172 крысах-самцах линии Вистар зимой (январь), летом (июнь-июль), весной (апрель) и осенью (октябрь). Токсический гепатит вызывали трехкратным подкожным введением 50 % масляного раствора тетрахлорметана. Исследования проводили на 4 день после последнего введения токсина. Определяли в сыворотке крови активность аланин- (АлАТ) и аспартатаминотрансфераз (АсАТ), уровень общих липидов (ОЛ), общего билирубина (ОБ), малонового диальдегида (МДА) и тимоловую пробу (ТП) с использованием стандартных наборов Biotest «Lachema». Статистическую обработку первичных хронограмм исследованных показателей осуществляли с помощью программы «косинор-анализ». **Результаты исследований.** Установлено, что у контрольных животных доминировали годовые или окологодные ритмы печеночных функций при наличии в спектрах ритмов исследованных показателей нескольких субдоминантных гармоник. При этом максимумы каждой функции печени были приурочены к определенному временному периоду на годовой шкале и разобщены между собой. На 4 сутки экспериментального гепатита на фоне повышения среднегодовых показателей исследуемых функций, за исключением ОЛ, в ритмической их организации наблюдали внутреннюю синхронизацию по периоду и акрофазе. Спектры ритмов исследованных показателей были обеднены гармониками, в них присутствовали, в основном, годовые периодичности, акрофазы которых приходились на осенние месяцы. Все в совокупности может свидетельствовать о развитии мощного патологического процесса в печени и понижении адаптивно-компенсаторных возможностей органа.

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

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2016; 131 (7): 56–61

Summary

The purpose of this study was to investigate the annual dynamics of the functional state of the liver of rats with experimental hepatitis on early period of intoxication. **Materials and methods.** This research was conducted for three years on 172 adult male rats Wistar. The toxic hepatitis was caused by subcutaneous injection three times a 50% oil solution of carbon tetrachloride. The studies were conducted in the winter (January), summer (June-July), spring (April) and autumn (October) on the 4th day after the last administration of the toxin. Activity of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), the level of total lipids (TL), total bilirubin (TB), malondialdehyde (MDA) and thymol (T) using standard sets of Biotest «Lachema» were determined in the blood serum. Statistic processing of primary chronograms of

investigated parameters was performed with the program "cosinor analysis." **Results.** It was found that in the control animals was dominated by annual and circannual rhythms of the liver functions and in the spectra of the studied parameters were observed several subdominant harmonic. The maxima of liver function detected to the different time intervals on an annual scale, that is, they were not coordinated with each other. On day 4 experimental hepatitis was increased the average annual of study functions (with the exception of TL) and in their rhythmic organization was observed the inner synchronization by period and acrophase. In the spectra of the rhythms of the studied parameters mainly was determined by only the annual harmonic with acrophase in the autumn months. It can together indicate the development of a powerful pathological process in the liver.

Keywords: carbon tetrachloride, liver, seasonal and annual rhythms, rats.

Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2016; 131 (7): 56–61

Введение

В последние годы при изучении физиологических и патологических процессов большое внимание уделяется хронобиологическому аспекту. На сегодняшний день установлена тесная связь биологических ритмов с механизмами гомеостаза в организме и выяснена их роль в процессах адаптации [1, 2]

Печень является центральным органом химического гомеостаза организма, поскольку в ней создается единый обменный и энергетический пул для метаболизма белков, жиров и углеводов. Патологические процессы в печени, вызванные химическими соединениями, широко применяемыми в промышленности, неизменно сопровождаются различными нарушениями ферментативного равновесия в органе [3]. Биологические ритмы печеночных функций, модифицируясь при патологических состояниях органа, могут, как стимулировать, так и угнетать развитие болезни, что неизменно вносит свою лепту в различные элементы дисрегуляции органа и его вклад в приспособительные реакции организма к меняющимся условиям внешней среды [4, 5].

В настоящее время значительное внимание терапевтов привлекает вопрос оптимизации персонализированных терапевтических воздействий. В ряде работ показано, что достичь этой цели и при этом избежать осложнений позволяет учет биологических ритмов организма [1, 2]. Основные публикации по этой проблеме посвящены возможности учета при терапевтических вмешательствах суточного ритма той или иной физиологической системы в норме и при её патологии [6, 7, 8]. 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 терапевтических воздействий [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение годовой динамики функционального состояния печени крыс при экспериментальном токсическом гепатите на ранних сроках постинтоксикации.

Материалы и методы исследования

Исследования проведены в течение трех лет на 172 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г, причем на каждый сезон каждого года использовалась отдельная популяция животных из питомника. Экспериментальные животные были произвольно разделены 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 [11]. Исследования проводили в одно время суток (с 9 до 10 часов) после предварительной адаптации в течении 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 (CCl₄) из расчета 0,45 мл раствора на 100 г массы тела животного [12].

Исследования проводились зимой (январь), летом (июнь-июль), весной (апрель) и осенью (октябрь) на 4 день после последнего введения CCl₄. При этом использовали по 6 контрольных животных и по 8 животных с моделью CCl₄-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 [13]. 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 [11]. Анализировалась свежая сыворотка крови (в день ее получения). Статистическую обработку первичных хронограмм исследованных показателей осуществляли с помощью программы «косинор-анализ» в модификации В. М. Ерошенко и А. А. Сорокина [14].

Результаты исследований и их обсуждение

У интактных животных спектральный анализ годовой динамики АсАТ продемонстрировал, что доминирующим ритмом является 12 мес., а субдоминантными гармониками 6 и 3 мес. (таблица 1). Косинор-анализ показал достоверность выявленных ритмов, при этом их акрофазы приходились на конец декабря — январь месяцы. 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 гармоника (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. гармоника 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. гармоника. 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 3, 6 и 9 мес. гармониками. Исключение представляли 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 октябрем 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 осенью. Накопление свободных радикалов в организме сопровождается повреждением клеток, поэтому за 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. Но именно на этот период приходятся максимумы синтетической активности печени в отношении белков и липидов крови.

В эксперименте и клинике широко изучена точная ритмичность желчеобразовательной и желчевыделительной функций печени, которая определяется пищеварительными суточными ритмами и контролируется со стороны супрадиафрагматического ядра гипоталамуса [15, 16, 17, 18]. Что касается годовой или сезонной ритмичности, то такие сведения более скудны и затрагивают, в основном, сезонные особенности холеретической, холекинетической и дезинтоксикационной функций без анализа их ритмичности. Так, в эксперименте на крысах показано, что желчевыделение более интенсивно протекает летом и осенью, и слабее — зимой и весной. Активность микросомальных ферментов печени, характеризующих дезинтоксикационную её функцию, повышается весной, но снижается осенью [9, 16]. С учетом выше изложенного, следует, что накопление агрессивных метаболитов в печени осенью может сопровождаться более выраженным повреждением печеночных клеток, как в этот сезон, так в ближайший зимний период. Очевидно, по этой причине в наших экспериментах у интактных животных именно в этот сезон наблюдалось максимальное повышение активности печеночных ферментов в сравнении с другими сезонами года. Наоборот, весной дезинтоксикационная функция печени возрастала, снижалось повреждающее воздействие токсичных метаболитов на клетки печени и, в этих условиях, возрастала её синтетическая функция в отношении белков и липидов, что было продемонстрировано в наших экспериментах у интактных крыс.

В условиях токсической нагрузки в виде тетралорметана на 4 сутки после третьей дозы гепатотропного яда у животных существенно изменялись как среднегодовые значения (мезор) исследуемых показателей функционального состояния печени, так и ритмическая организация их годовых динамик, причем для каждого показателя наблюдались свои особенности (таблица 2).

В годовой динамике АсАТ утрачивались 6, 12 мес. ритмы, наблюдаемые у интактных крыс, но появлялись другие равнозначные периодичности — 7 и 12,5 мес., не характерные для интактных животных. При этом акрофаза доминирующего окологодового ритма сдвигалась на конец лета — осень. Таким образом, на 4 сутки моделированного гепатита годовая ритмика активности фермента у интактных животных (12 мес.) преобразовывалась в окологодовую (12,5 мес.), более длинную гармонику, а среднегодовое содержание фермента в сыворотке закономерно повышалось ($p < 0,05$).

В эти же сроки экспериментального гепатита ритмическая организация годовой динамики активности второго фермента — АлАТ — изменялась другим образом: утрачивались короткие гармоника (6, 9 мес.), но сохранялась 12 мес. без сдвига акрофазы в сравнении с контролем и появлялась 15 мес. составляющая. При этом доминирующей гармоникой не было, обе были равнозначными. Среднегодовое значение показателя увеличивалось более значительно, чем АсАТ, что указывает на преимущественное повреждение клеток печени,

Показатели	Период (в месяцах) (p < 0,05)	Мезор (в единицах показателя)	Амплитуда (в единицах показателя) среднее (минимум ÷ максимум)	Акрофаза (в месяцах) среднее (минимум ÷ максимум)
Аспаратаминотрансфераза (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)
Аланинаминотрансфераза (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)

Таблица 1
Ритмическая организация годовой динамики биохимических показателей функционального состояния печени интактных крыс

Показатели	Период (в месяцах) (p < 0,05)	Уровень (в единицах показателя)	Амплитуда (в единицах показателя) среднее (минимум ÷ максимум)	Акрофаза (в месяцах) среднее (минимум ÷ максимум)
Аспаратаминотрансфераза (мкКат/л)	7	0,70 ± 0,02	0,03–0,09–0,16	5,37–7,02–8,04
	12,5	0,70 ± 0,02*	0,04–0,09–0,15	7,06–8,29–10,36
Аланинаминотрансфераза (мкКат/л)	12	0,80 ± 0,02*	0,08–0,15–0,22	11,06–0,34–1,25
	15	0,71 ± 0,02	0,02–0,15–0,28	13,01–0,14–2,34
	7	8,30 ± 0,33	2,16–2,83–3,50	0,29–1,01–1,32
Общий билирубин (мкМоль/л)	12	8,30 ± 0,33*	0,55–2,81–5,07	8,00–9,38–10,48
	18	8,30 ± 0,33	1,21–2,08–2,94	17,27–2,10–4,06
Малоновый диальдегид (мкМоль/л)	8	5,80 ± 0,15	0,23–0,79–1,35	5,45–6,56–7,09
	12	5,80 ± 0,15*	0,76–1,43–2,09	8,43–9,10–10,09
Малоновый диальдегид Fe ²⁺ (мкМоль/л)	12	11,4 ± 0,13	3,91–5,11–6,31	8,06–8,36–9,18
Общие липиды (г/л)	12	1,70 ± 0,06*	0,23–0,48–0,73	7,06–8,03–9,30
Тимоловая проба (у.е.)	12	1,70 ± 0,06*	0,23–0,48–0,73	7,06–8,03–8,30

Таблица 2
Ритмическая организация годовой динамики биохимических показателей функционального состояния печени крыс на 4 сутки экспериментального токсического гепатита

Примечание:
* — p < 0,05 в сравнении с аналогичным показателем интактной группы (таб.1)

но не других органов [13, 16]. Следовательно, в отличие от интактных животных на 4 сутки при экспериментальном гепатите развивался внутренний десинхронизм между ритмическими организациями исследованных ферментов как по периоду, так и акрофазам.

В условиях интоксикации тетрахлорметаном ритмическая организация годовой динамики МДА изменялась следующим образом: утрачивались 3, 6 и 11 мес. ритмы, наблюдаемые у интактных крыс, но появлялись другие периодичности — 8 и 12 мес., не характерные для интактных животных. При этом акрофаза годовой гармоникой распределялась между августом и октябрём, т.е. приходилась на те же месяцы, что и в контроле. Как и следовало ожидать, среднегодовое содержание МДА в крови в условиях интоксикации повышалось (p < 0,05).

При моделировании гепатита на 4 сутки в годовой динамике МДАFe²⁺ определялся 12 мес. ритм с акрофазой в осенние месяцы, совпадавшей

с акрофазой одноименного ритма МДА. Следовательно, между годовыми динамиками МДА и МДАFe²⁺ наблюдалась тесная синхронизация во времени. В исследованиях с кадмиевой нагрузкой другими исследователями получены похожие результаты в отношении сезонной выраженности оксидативного стресса [3].

Годовая динамика содержания в крови ОБ также претерпевала существенные изменения в сравнении с интактной группой: утрачивался 11 мес. ритм и появлялись 7 и 12 и 18 мес. гармоник. При этом акрофаза годовой 12 мес. составляющей спектра, приходилась на сентябрь месяц, т.е. была синхронизирована с одноименными гармониками МДА и МДАFe²⁺. Среднегодовой уровень ОБ в условиях действия гепатотропного яда был вполне предсказуемо повышен по сравнению с контрольными величинами (p < 0,05).

Годовая динамика содержания общих липидов в крови животных на 4 сутки экспериментального

гепатита так же, как и другие показатели, подвергалась модификации в сравнении с интактной группой: сохранялся 12 мес. ритм со сдвигом акрофазы на август месяц. Аналогичная картина наблюдалась для тимоловой пробы. То есть годовые ритмики тимоловой пробы и содержания в крови общих липидов у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом становились синхронизированными как по периоду, так и акрофазе. При этом среднегодовое содержание липидов снижалось, а среднегодовые значения тимоловой пробы повышались ($p < 0,05$), что в целом свидетельствует о понижении синтетической активности органа.

Таким образом, на 4 сутки экспериментального гепатита на фоне повышения 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 десинхроноз свидетельствуют о неблагополучии в системе [19, 20, 21]. 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 [19]. 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 [17, 19, 21]. Изучение нами морфологии печени в этот срок экспериментального гепатита полностью подтвердило полученные результаты. Действительно, именно осенью повреждающее действие яда на морфологию печени оказалось самым выраженным, а весной — наиболее щадящим, что определило возможность быстрого самовосстановления органа после интоксикации [10].

Заключение

Таким образом, хронобиологический анализ годовых динамик основных показателей функционального состояния печени крыс на 4 сутки после последней инъекции гепатотропного яда тетрахлорметана позволил установить формирование в ритмической организации исследуемых параметров

мощной внутренней синхронизации по периоду и акрофазе, что в совокупности с повышением всех среднегодовых значений (кроме общих липидов) указывает на развитие выраженного патологического процесса в печени при понижении адаптивно-компенсаторных возможностей органа.

Литература

1. Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000. — 460 с.
2. Агаджанян Н. А., Петров В. И., Радыш И. В., Краюшкин С. И. Хронофизиология, хронофармакология, хронотерапия. Волгоград: Издательство ВолГМУ, 2005. — 336 с.
3. Котельников А. В., Соколова Н. Г. Состояние перекисного окисления липидов в разных органах и тканях белых крыс в зимний и летний периоды в условиях кадмиевой интоксикации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2008. — Т. 145, № 9. — с. 264–266.
4. Хетагурова Л. Г., Романов Ю. А. Дизрегуляторная патология временной организации физиологических систем // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 8. — с. 245–247.
5. Агаджанян Н. А., Галенко-Ярошевский В. П., Варлашкина И. А. и др. К вопросу о физиологических механизмах повышения резистентности организма // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2007. — Приложение 3. — С. 8–9.
6. Watanabe Y., Halberg F., Otsuka K., Cornelissen G. Toward a personalized chronotherapy of high blood pressure and a circadian overswing // Clin. Exp. Hypertens. — 2013. — V. 35, № 4. — P. 257–266.
7. Заславская Р. М. Хронотерапия как метод оптимизации терапии больных с сердечнососудистыми заболеваниями // Железнодорожная медицина и профессиональная биоритмология. — 2012. — № 20. — С. 27–28.
8. Болсуновская Ю. Р., Васькова Л. Б., Заславская Р. М. Результаты применения метода хронотерапии у больных с ишемической болезнью сердца в условиях стационара // Фармация. — 2012. — № 4. — С. 27–29.
9. Левицкий Е. Ф., Глушакова Е. С. Влияние переходных сезонов года на эффективность физиотерапевтической коррекции функционального состояния печени при токсическом гепатите в эксперименте // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2005. — № 2. — С. 17–19.
10. Левицкий Е. Ф., Шилкина Е. С., Мустафина Л. Р. Изменения структурного состояния печени с моделью СС14-гепатита в разные фазы околгодового цикла // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2010. — Т. 149, № 5. — С. 581–583.
11. РФ ГОСТ Р-53434-2009 Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ, 2010. — 16 с.
12. Губинский Ю. А., Радзинский В. Е., Смолько П. Я., Корнюшина Т. В. Белоксинтезирующий аппарат печени и плаценты крыс при повреждении биомембран тетрахлорметаном и введении метиксантинов // Вопр. мед. химии. — 1984. — № 6. — С. 57–61.
13. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: справочник: в 2 т. М.: Интерпрессервис, 2003. — 463 с.

14. Ерошенко В. М., Сорокин А. А. Пакет прикладных программ косинор-анализ и методические указания по его использованию // Алгоритмы и программы. Информатизационный бюллетень ГФАП СССР. — 1980. — № 70. — 38 с.
15. Романов Ю. А., Маркина В. В. О взаимосвязи пространственных и временных изменений метаболических процессов печени // Хронобиология и хрономедицина: тез. докл. 4-го симпозиума. СССР и ГДР. Астрахань, 1988. — С. 14.
16. Саратиков А. С., Скакун Н. П. Желчеобразование и желчегонные средства. Томск: Изд-во ТГУ, 1991. — 260 с.
17. Поддубная О. А., Левицкий Е. Ф., Замощина Т. А. Хронобиологические особенности функционирования гепатобилиарной системы при хроническом холецистите с дисфункцией желчного пузыря // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — Т. 108, № 8. — С. 71–77.
18. Asher G., Reinke H., Altmeyer M., Gutierrez-Arcelus M., Hottiger M., Schibler U. Poly (ADP-Ribose) polymerase 1 participates in the phase entrainment of circadian clocks to feeding // Cell. 2010. — Vol. 142, September. — P. 943–953.
19. Степанова С. И., Галичий В. А. Космическая биоритмология // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. М.: «Триада-Х», 2000. — С. 266–298.
20. Агаджанян Н. А., Губин Д. Г. Десинхроноз: механизмы развития от молекулярно-генетического до организменного уровня // Успехи физиологических наук. — 2004. — Т. 35, № 2. — С. 57–72.
21. Агулова Л. П., Сарычев В. Т., Ростов А. П. Резонанс и переходные процессы — возможные механизмы обострения хронических болезней (на примере гипертонических кризов) // Вестник Томского государственного университета. Биология. — 2007. — № 1. — С. 18–30.