

Профилактическая токсикология и гигиеническое нормирование

© РАКИТСКИЙ В.Н., СКУПНЕВСКИЙ С.В., 2019

Ракитский В.Н., Скупневский С.В.

ВАРИАТИВНОСТЬ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ТЕТРАХЛОРМЕТАНА В УСЛОВИЯХ СЕЗОННЫХ БИОРИТМОВ

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи

Введение. Являясь генетически закреплёнными, биологические ритмы представляют собой универсальную форму адаптации к циклически изменяющимся факторам внешней среды. К числу органов и систем организма, функционирующих в колебательном режиме, относится печень. Её центральная роль в процессах детоксикации может определять вариативность токсических реакций при метаболизме ксенобиотиков. Включение хронобиологических закономерностей в процедуры токсиколого-гигиенических исследований позволит более корректно оценить свойства тестируемых веществ.

Цель работы – выявление закономерностей в сезонной хронореактивности теплокровных животных к гепатотоксическому воздействию модельного яда – тетрахлорметана.

Материал и методы. Исследования проведены на крысах линии Wistar, разделённых на опытную (CCl₄-индуцированный токсический гепатит) и контрольную группы в зимний, весенний, летний и осенний периоды. Стандартными лабораторно-диагностическими методами изучались ключевые параметры, характеризующие функциональное состояние печени и антиоксидантный статус организма (прямой и общий билирубин, холестерин, щелочная фосфатаза, АЛТ, АсАТ, гидроперекиси, малоновый диальдегид, каталаза в тканях печени).

Результаты. Согласно результатам проведённых исследований сезонные биоритмы оказывают модулирующий эффект на организм теплокровных животных, причём амплитуда выявленных колебаний отмечалась значительно шире в условиях патологии. Расчёт границ вариативности численных показателей свидетельствует, что у контрольных животных флуктуации наблюдались в диапазоне 10–60%, а на фоне патологии – в пределах 60–300%. Наиболее лабильным параметром оказалась каталаза, что с позиций механизма гепатотоксического действия тетрахлорметана, опосредуемого через активацию процессов свободнорадикального окисления, может объяснять наблюдаемые феномены сезонной хронореактивности.

Заключение. Учёт модулирующей роли биоритмов в протоколах испытаний позволит оптимизировать существующую процедуру оценки токсических свойств химических веществ и снизить риски для здоровья человека.

Ключевые слова: модуляция токсического действия; патология печени; сезонные биоритмы; тетрахлорметан; химические риски здоровью; хронореактивность.

Для цитирования: Ракитский В.Н., Скупневский С.В. Вариативность токсического действия тетрахлорметана в условиях сезонных биоритмов. Гигиена и санитария. 2019; 98 (3): 324-327. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-3-324-327>

Для корреспонденции: Скупневский Сергей Валерьевич, кандидат биол. наук, науч. сотр. ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Московская область, Мытищи. E-mail: dreammas@yandex.ru; pesticidi@fferisman.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила 01.02.2018

Принята к печати 06.02.2019

Rakitskii V.N., Skupnevskii S.V.

THE SEASONAL VARIATIONS OF CARBON TETRACHLORIDE TOXICITY

F.F. Erisman Federal Scientific Center for Hygiene of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation

Biological rhythms are genetically fixed as a universal form of adaptation to cyclically changing environmental factors. Many organs including the liver and body systems function in an oscillatory mode. Its central role in the process of detoxification may determine the variability of toxic effects in the metabolism of xenobiotics. The including of chronobiological patterns in the procedures of toxicological and hygienic studies will allow more accurate assessing of the properties of tested substances. The aim of the study was to identify variations in the seasonal chronoreactivity of warm-blooded animals to the hepatotoxic effects of carbon tetrachloride. In studies there were used Wistar rats, divided into experimental (CCl₄-induced toxic hepatitis) and control groups in the winter, spring, summer, and autumn. Standard laboratory diagnostic methods studied key indices characterizing the functional activity of the liver and the antioxidant status of the organism (direct and total bilirubin, cholesterol, alkaline phosphatase, ALAT, ASAT, hydroperoxide, malonic dialdehyde, catalase in the liver tissues). According to the results of the conducted research, seasonal biorhythms have a modulating effect on the organism of warm-blooded animals, and the amplitude

of the detected fluctuations was observed to be wider in terms of modeled pathology. The calculation of the variation values of numerical indices shows fluctuations to take place in the range of 10–60% in control group, and within the range of 60–300% in the pathology. The most labile index was catalase. Since the mechanism of carbon tetrachloride toxicity is mediated through the initiation of lipid peroxidation, this may explain the observed phenomena of seasonal chronoreactivity. Thus, taking into account the modulating role of biorhythms in protocols for toxicity testing can optimize the currently used procedures of human health risk assessment.

Key words: carbon tetrachloride; chemical risks for health; chronoreactivity; liver pathology; modulation of toxic effects; seasonal biorhythms.

For citation: Rakitskii V.N., Skupnevskii S.V. The seasonal variations of carbon tetrachloride toxicity. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(3): 324–327. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-3-324-327

For correspondence: Sergey V. Skupnevskii, MD, Ph.D., Researcher of the F.F. Erisman Federal Scientific Center for Hygiene named after of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation. E-mail: dreammas@yandex.ru; pesticidi@fferisman.ru

Information about the author:

Rakitskii V.N. <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>; Skupnevskii S.V. <http://orcid.org/0000-0002-6233-5944>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: 01 February 2019

Accepted: 06 February 2019

Введение

Зарождение и становление жизни на Земле происходило в условиях циклической смены внешних факторов, среди которых центральная роль принадлежит суточной и сезонной ритмике. В результате наиболее адаптированными оказались биосистемы, сумевшие оптимальным образом приспособить работу собственных биологических часов к регуляторному воздействию извне [1–4]. Описано свыше 300 процессов, протекающих в организме и подчинённых определённым временным закономерностям [5], и в их числе – обменные реакции, осуществляемые печенью [6–10]. Изучение механизмов хронореактивности в работе центрального метаболического органа открывает перспективы к более корректной оценке рисков для здоровья человека со стороны химических загрязнителей. Так, например, введение мышам канцерогена в полдень или в полночь определяет выход индуцированных гепатокарцином в диапазонах от 0 до 40% соответственно [11]. Это выводит роль временного фактора в разряд важных модулирующих воздействий, которые должны учитываться при проведении токсиколого-гигиенических исследований.

Удобной моделью для изучения особенностей метаболизма печени ксенобиотиков является тетрахлолорметан (ТХМ), который на микросомальном аппарате гепатоцитов трансформируется в реактогенные формы [12–14], инициирующие перекисное окисление – один из наиболее универсальных механизмов повреждения органа [15, 16]. Дополнительным аспектом, обуславливающим интерес к данному веществу, является то, что люди контактируют с ним и с подобными ему галогеналканами не только на производстве [17], но и широко в быту [18, 19]. Углубление представлений о механизмах отравления химическими загрязнителями с позиций хронотоксикологии актуально, поскольку направлено на совершенствование системы санитарных норм.

Цель работы – выявление закономерностей в сезонной хронореактивности теплокровных животных к гепатотоксическому воздействию тетрахлолорметана.

Материал и методы

Исследования проведены на 64 самцах крыс линии *Wistar* в возрасте 90 ± 5 дней. Животные содержались в естественных условиях освещения на стандартной диете вивария и составили контрольную и опытную группы по 8 особей в каждой. Все эксперименты проводились в середине соответствующих сезонов года (зима, весна, лето, осень). Опытным группам животных зондом вводился внутрижелудочно 25%-ный раствор ТХМ в оливковом масле из расчёта 0,2 мл/100 г массы тела в течение четырёх дней [20] в 11:00. Контрольным крысам вводилось эквивалентное количество растворителя. Кормление осуществлялось в 13:00. Через 24 ч после последнего введения

гепатотоксина животные усыплялись (внутрибрюшинное введение «Золетил», Франция), из сердца отбиралась кровь в объеме 3–4 мл, в плазме которой на автоматическом биохимическом анализаторе определялись показатели печёночного комплекса. Для определения прямого и общего билирубина (по методу Мэллой–Эвелина), общего холестерина (энзиматическим колориметрическим методом) использовались стандартные биохимические наборы фирмы Vital Diagnostics (Россия), щелочной фосфатазы (ЩФ) – наборы фирмы ERBA Lachema (Чехия). Измерение аланин- и аспартат-трансаминаз осуществлялось по методу Райтмана–Френкель (с помощью наборов фирмы Vital Diagnostics), но в модификации. Её суть заключалась в том, что время инкубации было значительно сокращено – до 15 мин, а рекомендуемый объём субстратов для АлАТ и АсАТ увеличен – таким образом, чтобы линейность сохранялась до 15 мккат/л.

Гидроперекиси (ГП) определялись в плазме крови по Гаврилову с использованием наборов фирмы «Агат-Мед» (Россия), малонового диальдегид (МДА) в эритроцитах – по реакции с тиобарбитуровой кислотой после предварительного осаждения белков трихлоруксусной кислотой [21]. Активность каталазы (КТ) в гомогенате тканей печени изучалась по методу Beutler [22] на основании прямого измерения скорости разложения перекиси водорода при длине волны 230 нм (кинетический режим на спектрофотометре Shimadzu 1650 PC).

Принципы работы с животными строились на учёте рекомендаций, изложенных в правилах этического (гуманного) обращения. Статистическая обработка результатов проводилась в программе Excel с приложением (надстройкой) AtteStat. Рассчитывалось среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего ($\pm m$). Сравнение гипотез основывалось на принципах непараметрической статистики – по критерию Манна–Уитни. Корреляционный анализ осуществлялся на основании расчётов соответствующих коэффициентов по Пирсону. Для этого предварительно по методу Шапиро–Уилка подтверждалась гипотеза о нормальности распределения массивов данных при величине порогового значения 0,05.

Результаты

Введение животным в течение года одной и той же концентрации гепатотоксина сопровождалось различным по силе токсическим проявлением (см. таблицу).

Из таблицы следует, что во все периоды между группами «контроль/опыт» наблюдаются достоверные отличия, свидетельствующие о сформированности модели токсического гепатита у подопытных животных в условиях четырёхкратной интоксикации тетрахлолорметаном. Низкие значения коэффициента де Ритиса на фоне повышенных величин АлАТ и АсАТ диагностируют острую фазу патологического процесса [23].

Биологические ритмы оказали модулирующий эффект на исследуемые системы организма как у животных контрольных, так и

Результаты токсикологических исследований тетрахлорметана в условиях сезонных биоритмов

Параметр	Зима		Весна		Лето		Осень		U-test, P ₆₀
	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	контроль	опыт	
Билирубин:									
прямой, мкмоль/л	1,80 ± 0,24 н/д**	5,00 ± 1,22 н/д**	1,40 ± 0,09 н/д	2,70 ± 0,58 н/д	1,40 ± 0,53 н/д	2,60 ± 0,13 н/д	1,20 ± 0,21 н/д	3,40 ± 0,91 н/д	0,018
общий, мкмоль/л	2,50 ± 0,27 н/д	5,90 ± 1,30 н/д	1,50 ± 0,10 0,021	2,90 ± 0,66 0,03	2,40 ± 0,68 н/д	4,20 ± 0,46 н/д	2,10 ± 0,36 н/д	4,90 ± 1,05 н/д	0,009
% конъюгированного	74,50 ± 7,27 н/д	83,19 ± 3,15 0,009	81,99 ± 2,87 н/д	81,25 ± 6,37 н/д	59,29 ± 6,96 0,009	64,99 ± 4,71 0,02	62,36 ± 5,31 н/д	65,80 ± 4,23 н/д	н/д
Холестерин, ммоль/л	1,80 ± 0,06 0,003	1,70 ± 0,07 0,010	1,50 ± 0,02 0,012	1,90 ± 0,05 0,001	1,90 ± 0,05 н/д	1,80 ± 0,09 н/д	1,50 ± 0,05 0,006	1,30 ± 0,09 0,004	н/д
ЩФ, МЕ/л	617 ± 49,6 н/д	1495 ± 105 н/д	610 ± 35 н/д	780 ± 68 0,002	581 ± 35 н/д	984 ± 99 н/д	656 ± 53 н/д	1179 ± 144 н/д	0,003
АлАТ, мккат/л	0,23 ± 0,01 н/д	1,52 ± 0,26 н/д	0,32 ± 0,01 0,001	2,20 ± 0,58 н/д	0,25 ± 0,02 0,001	1,41 ± 0,22 н/д	0,27 ± 0,01 н/д	2,16 ± 0,31 0,050	0,001
АсАТ, мккат/л	0,21 ± 0,01 н/д	1,30 ± 0,20 н/д	0,22 ± 0,01 н/д	1,13 ± 0,23 н/д	0,26 ± 0,01 0,006	0,88 ± 0,12 н/д	0,22 ± 0,01 0,027	1,60 ± 0,22 0,027	0,001
К де Ритиса	0,93 ± 0,02 0,006	0,85 ± 0,05 н/д	0,67 ± 0,01 0,001	0,58 ± 0,07 0,011	1,07 ± 0,05 0,001	0,68 ± 0,06 0,011	0,83 ± 0,03 0,002	0,75 ± 0,03 н/д	0,06
ГП, мкм/л	6,06 ± 0,44 н/д	5,48 ± 0,30 н/д	4,29 ± 0,19 0,001	5,89 ± 0,34 н/д	5,10 ± 0,35 н/д	4,56 ± 0,11 0,004	5,35 ± 0,24 н/д	5,64 ± 0,21 0,001	н/д
МДА, мкм/л	47,83 ± 1,38 н/д	53,18 ± 1,91 н/д	40,85 ± 1,65 0,007	43,67 ± 1,28 0,005	42,51 ± 2,31 н/д	41,86 ± 1,10 н/д	49,93 ± 1,44 0,009	50,74 ± 2,44 0,013	н/д
КТ, МЕ/л (·10 ⁶)	13,38 ± 0,40 0,001	4,69 ± 0,30 0,001	18,79 ± 0,77 0,001	11,23 ± 1,29 н/д	17,87 ± 0,88 н/д	13,96 ± 1,28 н/д	20,61 ± 0,86 0,041	14,06 ± 1,28 0,001	0,002

Примечание. * – сравнение контрольной группы с опытной; ** – сравнение «контроль/контроль» и «опыт/опыт» из двух ближайших сезонных серий (зима/осень; весна/зима; лето/весна; осень/лето); н/д – нет данных.

опытных групп. Это видно по результатам из таблицы, согласно которым смена сезонов года сопровождается достоверным изменением биохимических параметров, характеризующих основные функции печени и антиоксидантный статус организма.

Для крыс контрольных групп наиболее глубокие сдвиги наблюдаются при переходе зима–весна, в результате которого с высокой степенью достоверности (до $p < 0,001$) изменяется 7 из 11 представленных в таблице показателей. Они отражают перестройки, затрагивающие как функциональную активность гепатоцитов (обмен билирубина, холестерина), так и дисбаланс в системе перекисное окисление–антиоксидантная защита.

В условиях модельной патологии характер сезонных флуктуаций имеет свой собственный колебательный контур, отличный от животных контрольных групп. Об этом свидетельствует отсутствие значимых корреляций между сравниваемыми группами. Величина рассчитанного коэффициента по Пирсону не превысила 0,6.

Максимальной степени выраженности токсический эффект тетрахлорметана наблюдался в зимний период, что проявлялось повышенным содержанием в крови билирубина, щелочной фосфатазы и продуктов перекисной деструкции клеточных мембран – гидроперекисей и малонового диальдегида. Усугубляющими общую картину негативных изменений явились результаты изучения активности каталазы. Её показатель зимой оказался самым низким за весь год ($4,69 \pm 0,30 \cdot 10^6$ МЕ/г ткани), повышая вероятность оксидативного стресса – ведущего патогенетического механизма при интоксикации ТХМ. Окисляясь на микросомальном аппарате клеток печени, молекулы CCl_4 трансформируются в трихлорметильные радикалы, инициирующие процессы прооксидантной направленности.

Если сравнивать численные показатели лабораторных исследований крови, то выявляется следующая закономерность: в условиях патологии модулирующий эффект биоритмов на функциональную (метаболическую) активность печени оказывается более выраженным, чем в норме. Так, если расчёт отношений максимального значения показателя к минимальному для контрольных животных выявил колебания в пределах 10–60% (за весь период эксперимента), для опытных животных вариативность отмечалась в более широком диапазоне – от 30 до 300%, при этом самым хронотомулируемым параметром оказалась каталаза.

Важным результатом, следующим из анализа данных таблицы, служит то, что под воздействием сезонных биоритмов диагностические показатели изменяются не только количественно, но и качественно. Это видно по таким ключевым с позиций механизма действия выбранного гепатотоксина маркерам, как ГП и МДА. Весной содержание ГП в крови интоксированных животных в сравнении с контрольными достоверно выше (5,89 и 4,29 мкмоль/л соответственно); летом эффект обращается (достоверно) приводя к превалированию первичных продуктов деструкции мембран в крови контрольных крыс над опытными (5,10 и 4,56 мкмоль/л соответственно). Такие же изменения фиксировались в динамике показателей МДА, выявляя внутреннюю тенденцию, но без достоверных отличий.

Обсуждение

Согласно результатам экспериментальных исследований в условиях сезонных биоритмов была замечена вариативность биохимических параметров, отражающая колебательные процессы, про-

текающие в организме. Их характерной особенностью является то, что амплитуда выявленных флуктуаций оказывается значительно шире в условиях модельной патологии печени в сравнении с нормой. Учитывая механизм гепатотоксического действия модельного яда, можно предположить, что модулирующему воздействию могут быть подвержены ферменты микросомальной фракции, осуществляющие конверсию тетрахлорметана в высококорреактивные интермедиаты. Последние, являясь индукторами перекисного окисления липидов, инициируют каскад патологических реакций в клетке. Отмеченное событие наблюдается на фоне трехкратного ингибирования активности одного из ключевых ферментов антирадикальной защиты – каталазы, локализованной внутриклеточно. Описанные в научной литературе результаты исследования хроноэффектов лекарственных препаратов и химических загрязнителей [24–27] представлены с позиций циркадианной ритмики, практически не затрагивая роль сезонной временной структуры организации биосистем. В этой связи выявленная вариативность порогов токсического действия в отношении галогеналканов является основанием к научно обоснованным рекомендациям для учёта в процедурах оценки безопасности химических веществ биоритмологического фактора.

Заклучение

Существующие представления о механизмах токсического действия химических веществ могут быть углублены с позиций учёта сезонной хронореактивности, что позволит усовершенствовать систему установления допустимых уровней воздействия (недействующих, пороговых и предельно допустимых) и, как следствие, проявится в снижении рисков для здоровья человека.

Литература

(пп. 1, 3, 4, 6–16, 23–27 см. References)

- Ашофф Ю., ред. *Биологические ритмы*. В 2 т. М.: Мир, 1984.
- Арушанян Э.Б., Батурич В.А., Ованесов К.Б. *Основы хрономедицины и хронофармакологии*. Ставрополь: Изд. СтГМУ, 2016.
- Сабитова Р.И., Кравец Е.Д., Галиуллина Э.Ф., Шакиров Д.Ф., Камиллов Ф.Х., Буляков Р.Т. и др. Оценка состояния неспецифической защиты организма рабочих при воздействии токсических факторов производства химии и нефтехимии. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97 (5): 784-792. DOI: 10.17750/KMJ2016-784
- Каратаев О.Р., Новиков В.Ф. Пути разработки селективных сорбентов для газохроматографического анализа приоритетных загрязнителей водных объектов. *Вестник Казанского технологического университета*. 2012; 15 (14): 51-4.
- Каратаев О.Р., Новиков Ю.Ф., Шамсутдинова З.Р. Проблема аналитического контроля и экологической безопасности водоснабжения. *Вестник Казанского технологического университета*. 2013; 16 (14): 52-4.
- Хабриев Р.У., ред. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. М.: Медицина, 2005.
- Камышников В.С., ред. *Клиническая лабораторная диагностика (методы и трактовка лабораторных исследований)*. М.: МЕД-пресс-информ, 2015.
- Данилова Л.А., ред. *Справочник по лабораторным методам исследования*. СПб.: Питер, 2003.
- Henriksson E., Huber A.L., Soto E.K., Kriebes A., Vaughan M.E., Duglan D., [et al.]. The Liver Circadian Clock Modulates Biochemical and Physiological Responses to Metformin. *J Biol Rhythms*. 2017; 32 (4): 345-58. doi: 10.1177/0748730417710348.
- Zhou D., Wang Ya., Chen L., Jia L., Yuan J., Sun M., [et al.]. Evolving roles of circadian rhythms in liver homeostasis and pathology. *Oncotarget*. 2016; 7 (8): 8625–39. doi: 10.18632/oncotarget.7065.
- Claudel T., Cretenet G., Saumet A., Gachon F. Crosstalk between xenobiotics metabolism and circadian clock. *FEBS Lett*. 2007; 581 (19): 3626-33. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.04.009.
- Ferrell J.M., Chiang Y.L. Circadian rhythms in liver metabolism and disease. *Acta Pharm Sin B*. 2015; 5 (2): 113–22. doi: 10.1016/j.apsb.2015.01.003.
- Košir R., Španinger K., Rozman D. Circadian events in human diseases and in cytochrome P450-related drug metabolism and therapy. *IUBMB Life*. 2013; 65 (6): 487-96. doi: 10.1002/iub.1160.
- Burns E.R. Biological time and in vivo research: a field guide to pitfalls. *Anat Rec*. 2000; 261 (4): 141-52. DOI: 10.1002/1097-0185(20000815)261:4<141::AID-AR3>3.0.CO;2-C.
- Toxicological profile for carbon tetrachloride*. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005.
- Boll M., Weber L.W., Becker E., Stampfl A. Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. Hepatocellular damage by reactive carbon tetrachloride metabolites. *Z. Naturforsch*. 2001; 56 (7-8): 649-59.
- Ismail R.S.A., El-Megeid A.A.A., Abdel-Moemin A.R. Carbon tetrachloride-induced liver disease in rats: the potential effect of supplement oils with vitamins E and C on the nutritional status. *Ger. Med. Sci*. 2009; 7: Doc05. doi: 10.3205/000064.
- Losser M.R., Payen D. Mechanisms of liver damage. *Semin Liver Dis*. 1996; 16 (4): 357-367. DOI: 10.1055/s-2007-1007249
- Nakagawa H., Maeda Sh. Molecular Mechanisms of Liver Injury and Hepatocarcinogenesis: Focusing on the Role of Stress-Activated MAPK. *Patholog Res Int*. 2012; 2012: 172894. doi: 10.1155/2012/172894.
- Sabitova R.I., Kravec E.D., Galiullina Je.F., Shakirov D.F., Kamilov F.H., Buljakov R.T. [et al.]. Assessment of the body's nonspecific defense in workers exposed to noxious factors of chemical and petrochemical industry. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2016; 97 (5): 784-92. DOI: 10.17750/KMJ2016-784. (in Russian).
- Karataev O.R., Novikov V.F. The ways of development of selective sorbents for gas chromatographic analysis of priority pollutants in water. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta*. 2012; 15 (14): 51-54. (in Russian).
- Karataev O.R., Novikov Ju.F., Shamsutdinova Z.R. The problem of analytical control and environmental safety of water supply. *Vestnik Kazanskogo tehnologicheskogo universiteta*. 2013; 16 (14): 52-54. (in Russian).
- Khabriev R.U., ed. *The manual for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. M.: OJSC «Izdatel'stvo «Medicina», 2005. (in Russian).
- Kamyshnikov V.S., ed. *Clinical laboratory diagnostics (methods and interpretation of laboratory researching)*. M.: MED-press-inform, 2015. (in Russian).
- Daniilova L.A., ed. *Handbook of laboratory research methods*. SPb.: Piter, 2003. (in Russian).
- Luedde T., Kaplowitz N., Schwabe R.F. Cell Death and Cell Death Responses in Liver Disease: Mechanisms and Clinical Relevance. *Gastroenterology*. 2014; 147 (4): 765–783.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.
- Antoch M.P., Kondratov R.V. Pharmacological modulators of the circadian clock as potential therapeutic drugs: focus on genotoxic/anticancer therapy. *Handb Exp Pharmacol*. 2013; (217): 289–309. doi: 10.1007/978-3-642-25950-0_12.
- Erkekoglu P., Baydar T. Chronopharmacodynamics of drugs in toxicological aspects: A short review for clinical pharmacists and pharmacy practitioners. *J Res Pharm Pract*. 2012; 1 (2): 41–7. doi: 10.4103/2279-042X.108369.
- Hooven L.A., Sherman K.A., Butcher Sh., Giebultowicz J.M. Does the Clock Make the Poison? Circadian Variation in Response to Pesticides. *PLoS One*. 2009; 4 (7): e6469. doi: 10.1371/journal.pone.0006469.
- Dakup P.P., Porter K.I., Little A.A., Gajula R.P., Zhang H., Skornyakov E. [et al.]. The circadian clock regulates cisplatin-induced toxicity and tumor regression in melanoma mouse and human models. *Oncotarget*. 2018; 9 (18): 14524–38. doi: 10.18632/oncotarget.24539.

References

- Halberg F. Chronobiology. *Annu Rev Physiol*. 1969; 31: 675-725.
- Ashoff Ju., ed. *Biological rhythms*. In 2 Vol. M.: Mir, 1984. (in Russian).
- Kronfeld-Schor N., Bloch G., Schwartz W.J. Animal clocks: when science meets nature. *Proc Biol Sci*. 2013; 280 (1765): 20131354. doi: 10.1098/rspb.2013.1354.
- Farhud D., Aryan Z. Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2018; 47 (8): 1068–76.
- Arushanjan E.B., Baturin V.A., Ovanesov K.B. *Basics of Chronomedicine and Chronopharmacology*. Stavropol': Izd. StGMU, 2016. (in Russian).