

©Коллектив авторов

## ИЗМЕНЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ СВЕТОВОМ ДЕСИНХРОНОЗЕ

*Е.Г. Батоцыренова<sup>1,2\*</sup>, Е.А. Золотоверхая<sup>1</sup>, В.А. Кацууро<sup>1</sup>, А.В. Шарбанов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1; \*эл. почта: bkaterina2009@yandex.ru

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

В сыворотке крови крыс, находившихся в состоянии хронического светового десинхроноза, определяли значения 10 биохимических показателей: общий белок, альбумин, глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин, общий билирубин, активность ферментов (аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы и щелочной фосфатазы). При изменении светового режима выявили недостоверные 24-часовые ритмы ряда показателей. Выявлен 12-часовой ультрадианный ритм у показателя общий белок сыворотки крови в режиме “постоянная темнота”. Методом косинор-анализа проведена оценка достоверности изменения биологических ритмов при изменённом световом режиме. Модель с изменённым световым режимом может быть использована для изучения воздействия химического фактора в сочетании с физическим фактором, а также в доклинических испытаниях токсичности лекарственных субстанций при разных световых режимах.

**Ключевые слова:** моделирование; десинхроноз; биоритмы; световой режим; токсичность

**DOI:** 10.18097/PBMC20206606450

### ВВЕДЕНИЕ

С давних времён известно, что любое вещество может быть как лекарством, так и ядом. Такой эффект многие соединения оказывают в зависимости от дозы вещества, длительности воздействия и времени суток их приема, другими словами, механизм действия любого вещества связан с организацией ритмов конкретного организма.

В процессе жизнедеятельности человек подвергается воздействию как химических, так и физических факторов, или сочетанному действию факторов различной природы. В зависимости от интенсивности, длительности данного сочетания, действие может оказать как лечебный, так и токсический эффект. Поэтому для изучения различных видов токсичности фармакологических субстанций на биологических моделях необходимо знать организацию биологических ритмов данного вида лабораторного животного для правильной интерпретации полученных экспериментальных данных. Лабораторные крысы наиболее часто используются в токсикологическом эксперименте ввиду их успешной адаптации к среде обитания человека вследствие полутравекового отбора по генетическим и фенотипическим показателям [1].

Биологические ритмы имеют эндогенную природу и генетически закодированы. Они представляют собой устойчивые и незатухающие на протяжении онтогенеза колебания с индивидуальными амплитудно-частотными характеристиками [2]. Хрономы взаимодействуют с внешней средой и используют внешние синхронизаторы как ритмозадатели. Именно на внешнего ритмозадателя (Zeitgeber) возложена функция задавать периодические события, за реализацию которых отвечает эндогенный

ведущий пейсмейкер (тканевой водитель ритма), синхронизируя деятельность эндогенных локальных осцилляторов. Явным внешним синхронизатором является световой режим — продолжительность дня и ночи [2-4].

Слабым звеном в этой конструкции являются переходные процессы. Во время переходных процессов наиболее высока вероятность нарушений биологических ритмов, получивших собирательное название “десинхронозов” [3]. Примером переходных процессов может служить время засыпания и пробуждения, изменение климатических условий, время приема пищи, начало и окончание физической активности [5].

Исторически в области исследований биоритмов используется две теории: “дискретная теория” Колин Питтендрих и “непрерывная теория” Юргена Ашоффа. Дискретная теория предполагает, что при переходах день-ночь на рассвете и закате сбрасываются или сдвигаются фазы часов мгновенно, исправляя их несоответствие с окружающей средой. Непрерывная теория Ашоффа предполагает, что свет действует на биоритмы на протяжении всего циркадианного цикла. В настоящее время общепризнано, что обе теории частично верны и необходимо продолжать исследования в этой области [6].

Одним из основных этапов естественнонаучного исследования является моделирование. Поэтому для моделирования исследования сочетанного действия острого тяжелого отравления нейротоксикантами в условиях изменения действия физического фактора, нами была создана модель хронического светового десинхроноза с описанием биохимических параметров, чувствительных к воздействию изменения светового режима.

## МЕТОДИКА

Для моделирования хронического светового десинхроноза использовали самцов крыс линии Вистар в возрасте 2 месяцев. До начала эксперимента животных содержали в карантинной зоне вивария в течение 14 дней. В помещении вивария поддерживалась относительная влажность 50-65% и температура воздуха 21-25°C в течение всего эксперимента. В первую неделю эксперимента для всех животных соблюдался следующий световой режим: 12 часов день (средняя освещённость на уровне клеток с животными 500 лк, белый свет, светодиодное освещение) и 12 часов ночь. Свет включался в 8.30 часов утра и выключался в 20.30 часов по местному времени. Режим питания и доступ к воде свободный.

Для моделирования хронического светового десинхроноза опытные животные были разделены на три группы в зависимости от светового режима. Первая, контрольная группа животных находилась в условиях свет:темнота (12:12), светодиодного освещения, 500 лк (обычное освещение); вторая группа “постоянное освещение” — животные находились в условиях постоянного светодиодного освещения, 500 лк; третья группа животных находилась в условиях постоянной темноты. Длительность изменения светового режима составляла 1 месяц. С целью анализа ритмичности исследуемых биохимических показателей биологический материал у крыс контрольной и экспериментальной групп был собран через 30 дней эксперимента, на 31 день, каждые 3 часа, в течение трёх дней, начиная с 9 часов утра по местному времени. В каждой точке забора крови были использованы новые группы крыс по 6 крыс в каждой. Всего в эксперименте было использовано 432 крысы. Эксперимент был проведен в течение апреля в Северо-западном регионе Российской Федерации.

Для биохимических исследований забор крови у экспериментальных животных осуществляли в сухие вакутейнеры после 14-15-часового голодания и последующей эвтаназии. Пробы центрифугировали при 1500 g и температуре 4°C в течение 10 мин. Для дальнейших исследований использовали надосадочную жидкость (сыворотка крови) без признаков гемолиза. В сыворотке крови определяли биохимические показатели: общий белок, альбумин, глюкоза, холестерин, мочевины, креатинин, общий билирубин, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) с помощью биохимического анализатора А-25 (“BioSystems”, Испания).

Для статистического анализа ритмических процессов, происходящих в организме, был использован метод косинор-анализа, предложенный в 1965 г. Ф. Халбергом и подробно описанный в работе В.П. Карп и Г.С. Катинас [7].

Первым этапом построения модели биоритмов методом косинор-анализа является аппроксимация индивидуальных суточных кривых гармониками

с заданным периодом. Каждый массив наблюдений за один день называется хронограммой, расчётные кривые — синусоидами. Массив хронограмм является входной информацией для анализа ритмов. Каждая хронограмма строится на основе наибольшего числа измерений, но не менее трёх, и чем больше измерений, тем точнее окончательный результат. Основные параметры ритмов являются выходной информацией косинор-анализа: мезор, то есть величина среднего уровня синусоиды ( $h$ ), амплитуда синусоиды ( $A$ ) и акрофаза ( $\Phi$ ), то есть время суток, когда регистрируется максимальное значение исследованного показателя [7]. Графическое представление данных косинор-анализа с построением доверительных интервалов (эллипсов рассеивания) осуществляли с помощью компьютерной программы “Cosinor Ellipse 2006” (НМЦ “Аналитик”, Россия). По параметрам эллипса программа рассчитывает и выдаёт доверительные интервалы для  $h$ ,  $A$  и  $\Phi$ . При анализе достоверности ритмов учитывается, что усреднённая аппроксимирующая хронограммы синусоида входит в эллипс, а сам эллипс не должен проходить через центр координат. При соблюдении данных условий рассчитанный ритм является достоверным, в противном случае данный ритм не существует.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В перечень контролируемых эндогенных компонентов плазмы крови были включены 10 соединений. Группу белковых веществ сыворотки крови составили общий белок, альбумин, а также ферменты: АлАТ, АсАТ и ЩФ. В группу соединений небелковой природы были включены глюкоза, общий холестерин, мочевины, креатинин, общий билирубин. Результаты исследований ритмической организации биохимических показателей в плазме крови при обычном освещении представлены в таблице 1.

Согласно современной мультиосцилляторной модели организации биоритмов многоклеточного организма один из основных локальных пейсмекеров (тканевой водитель ритма) находится в печени. Печень рассматривается как главный внутренний генератор метаболических ритмов, параметры которых определяются качеством еды, калорийностью в большей степени, чем светом. Большая часть белковых фракций сыворотки крови синтезируется в печени, поэтому показатели концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови зависят от скоординированного действия различных факторов как экзогенных (поступление незаменимых аминокислот), так и эндогенных — энергообеспеченность клетки, регуляторные факторы [8, 9]. При обычном светодиодном освещении через 1 месяц эксперимента выявлен достоверный 24-часовой ритм показателей общего белка и альбумина в сыворотке крови. Акрофаза общего белка приходится на вечерние часы, акрофаза альбумина — на утренние часы. При обычном освещении для показателей глюкозы и холестерина также выявлен достоверный 24-часовой ритм. Акрофазы значений этих показателей отмечаются в утренние часы.

Несмотря на отсутствие абсолютной органной специфичности, определение активности АлАТ и АсАТ при различных заболеваниях, особенно печени и сердца имеет большую диагностическую ценность. При обычном освещении выявлен 24-часовой достоверный ритм для показателя АлАТ, но не АсАТ.

ЩФ содержится практически во всех тканях млекопитающих. В сыворотке крови, в основном, обнаруживается активность ЩФ гепатобилиарной системы. Данный показатель не проявил циркадианную ритмику при обычном освещении. Среди исследованных соединений небелковой природы циркадианная ритмика обнаружена для сывороточной мочевины и общего билирубина. Акрофаза мочевины отмечается в вечернее время, а общего билирубина в утренние часы.

Через 1 месяц после изменения обычного светового режима на постоянное освещение (табл. 2) биоритмы некоторых показателей изменились по сравнению с группой “обычное освещение”. Так, суточный ритм показателя общий белок стал недостоверным; амплитуда данного показателя увеличилась на 89%. Акрофаза альбумина в группе с постоянным освещением сместилась с 3.37 на 9.10, но осталась в первой половине дня. Амплитуда данного показателя также увеличилась на 40%. Увеличение амплитуды было отмечено у следующих показателей: АсАТ, ЩФ, мочевины; снижение амплитуды выявлено у АлАТ, глюкозы, холестерина, креатинина, общего билирубина. Следует отметить сдвиг акрофаз глюкозы и холестерина на вечернее время. При постоянном освещении биоритмы активности ЩФ соответствуют акрофазе в вечернее время, в отличие от обычного освещения, где акрофаза показателя не была выявлена. Для общего билирубина сыворотки крови при постоянном освещении акрофаза не выявлена.

Амплитуда циркадиантных ритмов имеет важное значение для оценки функционального состояния организма. Регистрация изменений амплитуды является хорошим тестом для донозологической диагностики [10-12]. Разнонаправленное изменение амплитуды при постоянном освещении свидетельствует о рассогласовании биоритмов, что является основой развития патологического состояния [12-14]. Смещение акрофаз некоторых показателей и потеря циркадианной структуры ритма под воздействием внешнего фактора (изменение светового режима) приводит к десинхронизации параметров системы и нарушению функциональной взаимосвязи между показателями. Но при этом сохраняется 24-часовой ритм у всех показателей.

В группе животных, находившихся в условиях постоянной темноты в течение 1 месяца ритмическая организация исследуемых параметров изменилась значительно по сравнению с группой животных, находившихся в условиях обычного освещения, и группой животных, содержащихся при постоянном освещении. Так, зарегистрирован ультрадианный 12-часовой достоверный ритм (то есть биоритм менее 24 ч) общего белка сыворотки крови с акрофазой общего белка в 3.20 (табл. 3).

У 7 показателей отмечено увеличение амплитуды мезоров по сравнению с группой животных, находившихся при обычном освещении. При этом акрофазы большинства показателей не выявлены.

Таким образом, содержание животных в условиях постоянной темноты в течение 1 месяца привело к снижению числа достоверных ритмов более чем на 50% по сравнению с группой животных, находившихся в условиях обычного освещения. Показатели мезора при изменении освещения сохраняются, но изменяется амплитуда колебаний мезорных значений. При постоянном освещении наименьшая амплитуда колебаний мезора зарегистрирована для показателя холестерина, наибольшая — для ЩФ. При постоянной темноте наименьшая амплитуда колебаний мезора зарегистрирована у общего билирубина сыворотки крови, наибольшая — у ЩФ. Экстремальное изменение условий освещения приводит к изменению параметров, характеризующих биологические ритмы показателей сыворотки крови. Снижение количества достоверных ритмов, сдвиг мезоров биохимических показателей свидетельствует о нарушении временной структуры биологических ритмов, которое предшествует развитию патологических состояний с последующими энергетическими, обменными и структурными изменениями в организме [3, 11-14].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного исследования методом косинор-анализа обработаны полученные биохимические показатели сыворотки крови и изучена ритмическая организация биохимических показателей сыворотки крови экспериментальных животных через один месяц изменения светового режима. Полученные данные позволяют утверждать, что длительное наличие освещения или его отсутствие является основой развития патологического состояния — десинхроноза. Знание о нарушении биологических ритмов биохимических показателей сыворотки крови при изменении режима освещения необходимо использовать при анализе воздействия токсических веществ на живую систему в условиях адаптации к воздействию факторов физической природы. Данная модель светового десинхроноза может быть использована в доклинических испытаниях токсичности лекарственных субстанций при разных световых режимах и изучения адаптации организмов к изменяющимся условиям окружающей среды.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают особую благодарность д.м.н. Иванову Максиму Борисовичу, директору Федерального государственного бюджетного учреждения науки “Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства” за значимые замечания и ценные советы при проведении исследования и оформлении данной статьи.

*Таблица 1.* Ритмическая организация биохимических показателей сыворотки крови крыс при обычном освещении

Показатели	Период, ч	Мезор	Амплитуда	Акрофаза, ч.мин
Общий белок, г/л	24	61,55±0,26	3,83±2,71	20.46
Альбумин, г/л	24	31,85±0,65	3,03±2,29	3.37
АЛТ, Ед./л	24	40,03±0,57	5,04±4,47	6.10
АСТ, Ед./л	24	165,57±5,75	32,29±21,35	0.00÷24.00
ЩФ, Ед./л	24	208,97±11,47	42,95±25,28	0.00÷24.00
Глюкоза, ммоль/л	24	6,17±7,38	2,13±1,27	1.35
Холестерин, ммоль/л	24	1,86±0,09	0,38±0,25	5.50
Мочевина, ммоль/л	24	3,42±0,05	0,87±0,64	17.57
Креатинин, мкмоль/л	24	32,22±1,4	7,78±7,90	0.00÷24.00
Общий билирубин, мкмоль/л	24	2,60±0,06	4,00±1,46	7.39

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3 мезор и амплитуда представлены в тех единицах измерения, которые указаны для каждого показателя.

*Таблица 2.* Ритмическая организация биохимических показателей сыворотки крови крыс при постоянном освещении

Показатели	Период, ч	Мезор	Амплитуда	Акрофаза, ч.мин
Общий белок, г/л	24	67,77±1,53	7,24±6,07	0.00÷24.00
Альбумин, г/л	24	41,15±2,06	4,24±1,5	9.10
АЛТ, Ед./л	24	32,51±2,06	3,12±2,5	5.20
АСТ, Ед./л	24	190,38±40,5	43,13±27,34	0.00÷24.00
ЩФ, Ед./л	24	201,09±5,64	60,39±32,02	19.02
Глюкоза, ммоль/л	24	6,28±0,09	0,90±0,46	19.37
Холестерин, ммоль/л	24	1,34±0,11	0,20±0,04	17.55
Мочевина, ммоль/л	24	5,03±0,11	2,05±0,55	19.13
Креатинин, мкмоль/л	24	38,03±3,10	4,98±2,49	0.00÷24.00
Общий билирубин, мкмоль/л	24	2,00±0,30	0,41±0,05	0.00÷24.00

*Таблица 3.* Ритмическая организация биохимических показателей сыворотки крови крыс при постоянной темноте

Показатели	Период, ч	Мезор	Амплитуда	Акрофаза, ч.мин
Общий белок, г/л	24	54,27±0,59	9,16±2,43	0.00÷24.00
	12	40,05±0,41	2,41±1,10	3.20
Альбумин, г/л	24	57,88±0,53	6,24±4,00	0.00÷24.00
АЛТ, Ед./л	24	57,75±2,03	13,42±10,39	0.00÷24.00
АСТ, Ед./л	24	200,36±12,08	27,18±15,09	0.00÷24.00
ЩФ, Ед./л	24	186,12±10,38	74,54±12,20	0.00÷24.00
Глюкоза, ммоль/л	24	7,15±0,22	1,04±0,26	0.00÷24.00
Холестерин, ммоль/л	24	1,80±0,11	0,80±0,02	0.00÷24.00
Мочевина, ммоль/л	24	5,69±0,23	0,76±0,70	7.24
Креатинин, мкмоль/л	24	57,09±2,06	11,00±2,01	0.00÷24.00
Общий билирубин, мкмоль/л	24	2,13±0,24	0,75±0,05	0.00÷24.00

**ФИНАНСИРОВАНИЕ**

Работа выполнена в Институте токсикологии в рамках государственного контракта по теме НИР “Разработка подходов к коррекции нарушений функционального состояния организма при отравлениях нейротоксикантами в условиях изменения светового режима”. Номер государственного учёта НИОКТР АААА-А18-118031290067-6.

**СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ**

При выполнении исследований придерживались правил и норм гуманного обращения с экспериментальными животными. Все эксперименты на животных были выполнены в соответствии с ГОСТ 33216-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами) и ГОСТ 33215-2014 (Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур).

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Zeng L., Ming C., Li Y., Su L.Y., Su Y.H., Otecko N.O., Liu H.Q., Wang M.S., Yao Y.G., Li H.P., Wu D.D., Zhang Y.P. (2017) *Molecul. Biol. Evol.*, 34(12), 3148-3153.

2. Takahashi J.S., Hong H.K., Ko C.H., McDearmon E.L. (2008) *Nat. Rev. Genet.*, 9, 764-775.

3. Рапопорт С.И., Фролов В.А., Хетагурова Л.Г. (2012) *Хронобиология и хрономедицина: Руководство*. МИА, М. [Rapoport S.I., Frolov V.A., Khetagurova L.G. (2012) *Khronobiologiya i khronomeditsina: Rukovodstvo*. MIA, M.]

4. Klimina K.M., Batotsyrenova E.G., Yunes R.A., Gilyaeva E.H., Poluektova E.U., Kostrova T.A., Kudryavtseva A.V., Odorskaya M.V., Kashuro V.A., Kasianov A.S., Ivanov M.B., Danilenko V.N. (2019) *BMC Microbiology*, 19(1), 160. DOI: 10.1186/s12866-019-1535-2.

5. Кострова Т.А., Лисицкий Д.С., Батоцыренова Е.Г., Каууро В.А., Золотоверхая Е.А., Щепеткова К.М., Жиляева Е.Х., Зайцева М.А., Лапина Н.В., Степанов С.В. (2018) *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*, 19(1), 167-181. [Kostrova T.A., Lisitskiy D.S., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Zolotoverkhaya E.A., Shchepetkova K.M., Zhilyayeva E.K., Zaytseva M.A., Lapina N.V., Stepanov S.V. (2018) *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*, 19(1), 167-181.]

6. Pittendrigh C.S. (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 69, 2734-2737.

7. Карп В.П., Катинас Г.С. (1989) В кн. *Хронобиология и хрономедицина* (Комаров Ф.И., ред.) Медицина, М., с. 29-45. [Karp V.P., Katinas G.S. (1989) in: *Khronobiologiya i khronomeditsina* (Komarov F.I., ed.) *Meditsina*, M., pp. 29-45.]

8. Батоцыренова Е.Г., Каууро В.А., Иванов М.Б. (2017) *Вопросы биол. мед. и фарм. химии*, 20(11), 39-42. [Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Ivanov M.B. (2017) *Voprosy biol. med. i farm. khimii*, 20(11), 39-42.]

9. Батоцыренова Е.Г., Каууро В.А., Иванов М.Б., Степанов С.В., Скоморохова Е.Б. (2016) *Acta Naturae*, S1, 182. [Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Ivanov M.B., Stepanov S.V., Skomorokhova E.B. (2016) *Acta Naturae*, S1, 182.]

10. Баевский Р.М., Бреус Т.К., Никулина Г.А., Петров В.М., Черникова А.Г. (1998) *Препринт ИКИ РАН*, 1987, 37. [Baevskii R.M., Breus T.K., Nikulina G.A., Chernikova A.G. (1998) *Preprint IKI RAN*, 1987, 37.]

11. Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Посный В.С. (1989) *Проблемы медицинской биоритмологии* — М., Медицина, 207. [Deryapa N.R., Moshkin M.P., Posnyj V.S. (1989) *Problemy medicinskoj bioritmologii* – M., *Medicina*, p. 207.]

12. Заславская Р.М. (1994) *Суточные ритмы свёртывающей системы крови в норме и патологии и проблемы терапии* — М., “Квартет”, 452. [Zaslavskaya R.M. (1994) *Sutochnye ritmy svertyvayushchej sistemy krovi v norme i patologii i problemy terapii* — M., “Kvartet”, p. 452.]

13. Фатеева Н.М., Колесник Ю.Ю., Колтаков В.В. (1998) В сб.: *Материалы УШ Международного симпозиума “Эколого-физиологические проблемы адаптации”* — М., РУДН, 393-394. [Fateeva N.M., Kolesnik Yu.Yu., Kolpakov V.V. (1998) In.: *Materialy USH Mezhdunarodnogo simpoziuma “Ekologo-fiziologicheskie problemy adaptacii”*, — M., RUDN, 393-394.]

14. Чибисов С.М., Матыев Э.С., Дрогова Г.М. (1991) *Здравоохранение Киргизии*. — Бишкек, 2, 23-26. [Chibisov S.M., Matyev E.S., Drogova G.M. (1991) *Zdravoohranenie Kirgizii*. — Bishkek, 2, 23-26.]

Поступила в редакцию: 15. 04. 2020.  
 После доработки: 25. 07. 2020.  
 Принята к печати: 22. 09. 2020.

**CHANGES OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN BLOOD SERUM RATS  
UNDER CHRONIC LIGHT DESYNCHRONOSIS**

*E.G. Batotsyrenova<sup>1,2\*</sup>, E.A. Zolotoverkhaja<sup>1</sup>, V.A. Kashuro<sup>1</sup>, A.V. Sharabanov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute of Toxicology,

1 Bekhtereva str., Saint-Petersburg, 192019 Russia; \*e-mail: bkaterina2009@yandex.ru

<sup>2</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, 2 Litovskaya str., Saint-Petersburg, Russia

Ten biochemical parameters total protein, albumin, glucose, cholesterol, urea, creatinine, total bilirubin, ALT, AST, APh were determined during long-term light mode changes in serum of rats. Changing the light mode, a number of parameters revealed unreliable 24-hour rhythms. An ultradian 12-hour reliable rhythm has been for serum total protein of rats exposed to constant darkness during 1 month. The light-modified model can be used to study the effects of the chemical factor in combination with the physical factor of the external environment, as well as in preclinical toxicity tests of medicinal substances in different light modes.

**Key words:** modeling; desynchronization; biorhythms; light mode; toxicity

**Funding.** This study was carried out as a part of the state contract “Development of approaches to correction of functional state disorders in the body in cases of neurotoxicant poisoning under changing light conditions”. The number of the state registration of AAAA-A18-118031290067-6.

Received: 15.04.2020, revised: 25.07.2020, accepted: 22.09.2020.