

На правах рукописи



БУДКЕВИЧ РОМАН ОЛЕГОВИЧ

**ХРОНОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПИЩЕВОГО СТАТУСА И АДАПТАЦИИ В
УСЛОВИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО НЕБЛАГОПОЛУЧИЯ**

1.5.5. – Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора биологических наук

Сыктывкар – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

Научный

консультант: **Евдокимов Иван Алексеевич**, чл.-корр. РАН, доктор технических наук, профессор

Официальные

оппоненты: **Вербицкий Евгений Васильевич**, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН» Минобрнауки РФ, главный научный сотрудник лаборатории наземных экосистем (г. Ростов-на-Дону)

Губин Денис Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» министерства здравоохранения РФ, заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Университетского НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины (г. Тюмень)

Ковальзон Владимир Матвеевич, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН, Минобрнауки РФ, главный научный сотрудник лаборатории поведения и поведенческой экологии млекопитающих (г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр РАН» (г. Владикавказ)

Защита диссертации состоится «24» сентября 2025 г. в 10.00 ч. на заседании диссертационного совета Д 004.038.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» по адресу 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, д. 50, olga-parshukova@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» по адресу 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Коммунистическая, д. 24, и на сайте <http://www.physiol.komisc.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Паршукова О.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Адаптация организма к различным условиям деятельности и факторам внешней среды включает 24-часовую ритмическую организацию (Агаджанян, Радыш, 2013; Губин и др., 2021; Ковальзон, 2021). Рассогласование циркадианного ритма (ЦР) физиологических процессов приводит к десинхронизации функций, сопровождаясь нарушением адаптационных возможностей (Комаров и др., 2017; Agorastos et al., 2024).

Хрононутрициология (Chrononutrition, Chrono-Nutrition) – новое научное направление, которое изучает взаимодействие между биологическими ритмами и питанием в связи со здоровьем человека и возможными рисками хронических заболеваний (Oda, 2015; Flanagan et al., 2021). Анализ литературы показывает взаимное влияние между ЦР и питанием, а нарушения режима сна – бодрствования и пищевого статуса оказывают негативное влияние, приводя к десинхронизации ЦР с доклиническими нарушениями здоровья, что требует дополнительных исследований (Johnston, 2014; Oosterman et al., 2015; Johnston et al., 2016; Oike, 2017; Bae et al., 2019; Reinke, Asher, 2019; Adafer et al., 2020; Flanagan et al., 2021; Franzago et al., 2023). Наиболее уязвимой является молодежь в период перехода от подросткового возраста к взрослой жизни, что характеризуется хронотипологическими и социально-экологическими нарушениями сна вследствие изменения режима (Hershner, Chervin, 2014; Горбанева и др., 2022). Отмечается изменение суточной структуры питания, ухудшение качества сна и сокращение его продолжительности (Faris et al., 2022), а у некоторых лиц развивается синдром ночной еды (Sakthivel et al., 2023).

Широкий спектр социально-экологических и антропогенных факторов среды способствуют негативным изменениям условий жизни. Повышенный уровень светового загрязнения изменяет структуру цикла сон – бодрствование (Wang et al., 2023), смещая социальную активность на более позднее время (Ricketts et al., 2022), а свет экранов цифровых устройств (смартфоны, ноутбуки) непосредственно воздействует на физиологические механизмы с нарушением сна и организации ЦР

(Campbell et al., 2023; Губин, Полуэктов, 2024). В экологически неблагоприятных регионах отмечается параллельное действие ряда негативных факторов, включая действие ксенобиотиков, что показано на примере кадмия (Губарева, 2001). Выявлено нарушение функций различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у молодежи (Ермоленко, 2007) и уровня половых гормонов у мужчин (Губарева, 2001; Qiu et al., 2022), но их ЦР не изучался. Отмечается большая уязвимость работников ночных смен при действии ксенобиотиков (Smolensky et al., 2019). В экологически неблагоприятном регионе организация ЦР может рассматриваться как маркер адаптивных возможностей организма, что особенно важно при сочетании действия социально-экологических факторов (Makris, 2021). При этом пища является источником кадмия для некурящих в загрязнённых регионах за счет миграции кадмия в пищевой цепи (Kim et al., 2018), что способствует развитию микроэлементозов и изменению пищевого статуса (Ермоленко, 2007).

Биологически активные компоненты пищи с участием микробиоты могут влиять на ЦР (Choi et al., 2021) и сон (Haarhuis et al., 2022; Santi et al., 2023), а также снижать поступление ксенобиотика, выводя его из организма (Bhattacharya, 2020). В экспериментах на животных показано действие кадмия на развитие окислительного стресса и нарушение ритмичности в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (Lafuente, 2013; Li et al., 2020), но влияние пищевого продукта и роль индивидуальных особенностей животных в данной модели не изучались.

Степень разработанности темы исследования. Современная хронобиология рассматривает ритмические процессы в организме во взаимосвязи с явлениями окружающей среды, включая смену цикла дня и ночи (Алякринский, 1983; Степанова, 1986; Халберг и др., 2008; Бреус, 2018), а регуляцию ЦР – как одну из ведущих адаптационных систем (Pittendrigh, 1993; Patke et al., 2020). Суточные ритмы в поведении и физиологических механизмах являются неотъемлемой частью гомеостаза и формируются в результате взаимодействия между эндогенными молекулярно-генетическими часами ЦР и факторами из окружающей среды (свет, темнота, сон, активность, пища, голод и т.д.). Почти весь геном

демонстрирует суточную ритмичность в согласованности с факторами среды (Sulli et al., 2018; Finger et al., 2020), а результаты хрононутрициологических исследований свидетельствуют о взаимосвязи питания и организации ЦР (Adafer et al., 2020; Flanagan et al., 2021; Franzago et al., 2023). Следует отметить активное изучение в последнее десятилетие связи хронотипа и питания в области оценки рациона питания (Mazri et al., 2019), структуры питания и пищевого поведения (Phoi et al., 2022; van der Merwe et al., 2022). Однако несмотря на длительную историю изучения хронотипов (Putilov, 2017) до настоящего времени не существует единой точки зрения на определение хронотипа, а также отсутствует согласованное понимание его структуры (Bullock, 2019; Chauhan et al., 2023).

Десинхронизация ритмических функций зависит от образа жизни и включает: работу в ночную смену (Dobrowolska et al., 2020; Горбанева и др., 2022), повышение активности ночью с более поздним временем отхода ко сну (Chaput et al., 2020; Olaithe et al., 2023), социальный джетлаг (Cable et al., 2021), потерю сна без признаков обычного или социального джетлага (Putilov, Verevkin, 2018; Putilov et al., 2020), наличие ночных приемов пищи с ухудшением качества сна и сокращения продолжительности сна (Faris et al. 2022), что, по данным ряда исследований, приводит к негативным последствиям для здоровья (Cho et al., 2015; Touitou et al., 2017; Cao et al., 2023).

Социально-экологические факторы способны вызывать десинхронизацию ЦР и оказывать взаимное влияние (Smolensky et al., 2019). Негативное действие, вызванное экологической ситуацией, показано на примере г. Невинномысска Ставропольского края (Колдобская, 2021). У школьников данного региона в волосах повышено накопление кадмия в сравнении с показателями школьников, проживающих в Ставрополе (Ермоленко, 2007). Выявлена роль кадмия в изменении микроэлементного баланса и нарушении механизмов нейроэндокринной адаптации (Губарева, 2001; Губарева и др., 2012, 2017).

В моделях на крысах при действии кадмия выявлены нарушения ЦР нейрогуморальной регуляции (Будкевич, 2009; Lafuente, 2013) с рассогласованием структуры физиологических функций с внешними датчиками времени (Makris,

2021). Компоненты пищи могут положительное время влиять на ЦР физиологических функций и синхронизировать их (Будкевич и др., 2010), что согласуется с современными данными (Pivovarova et al., 2015; Borisenkov et al., 2023; Haarhuis et al., 2022, Santi et al., 2023). Такие пищевые ингредиенты рассматриваются как хронобиотики, примером являются мелатонин в пищевых продуктах (Borisenkov et al., 2023) и полифенолы (Dufoo-Hurtado, 2020).

С учетом всего вышеизложенного очевидно, что исследования, направленные на изучение закономерностей и механизмов ритмической организации функций в меняющихся социально-экологических условиях, являются актуальными и представляют интерес для физиологии адаптации.

Цель работы – изучить хронофизиологические особенности пищевого статуса и адаптации у людей к социальным условиям, их изменения в условиях экологического неблагополучия и выявить закономерности хроноадаптации в модели на животных.

В соответствии с этим были определены следующие задачи:

1. Оценить у людей с вечерне-ночной социальной активностью (кратковременная сменная работа, вечерний хронотип) влияние ночного приема пищи на психоэмоциональное состояние, качество сна, маркеры околосуточной ритмичности (кортизол, мелатонин, лептин, антиоксидантная активность) и пищевой статус (нутриентный состав).

2. Определить особенности вечернего хронотипа по фазовым различиям в цикле сон – бодрствование и оценить их генетические аспекты.

3. Выявить у лиц вечернего хронотипа влияние предрасположенности к запаздыванию утреннего пробуждения на пищевое поведение и нутриентный состав пищевого статуса.

4. Выявить у лиц вечернего хронотипа с запаздыванием утреннего подъема отличия от обследуемых с запаздыванием отхода ко сну психоэмоциональное состояние, качество сна и маркеры околосуточной ритмичности (кортизол, мелатонин, лептин, антиоксидантная активность).

5. В условиях экологического неблагополучия в сравнении с «чистым регионом» выявить концентрацию кадмия в слюне и волосах, а также фактический рацион питания.

6. Оценить совместное действие неблагоприятных социальных и экологических факторов на маркеры околосоточной ритмичности, режим питания, психоэмоциональное состояние и качество сна.

7. В экспериментальной модели экологического неблагополучия оценить закономерности влияния кадмия у крыс на состояние антиоксидантной системы, циркадианную ритмичность гормонов (кортизол, мелатонин, пролактин, тестостерон, эстрадиол).

8. Выявить у крыс при пероральном поступлении кадмия закономерности околосоточной динамики потребления пищи и метаболических изменений, а также оценить роль продукта, снижающего накопление кадмия, на сохранение ритмичности.

9. Оценить индивидуальные особенности хроноадаптации у крыс в зависимости от их поведенческих различий в тесте «открытое поле».

Научная новизна исследования: впервые проведено исследование по изучению особенностей адаптации людей, исходя из хрононутрициологического подхода, в том числе в условиях экологического неблагополучия; на животных проведено экспериментальное моделирование экологического неблагополучия при воздействии кадмия с оценкой пищевых компонентов в качестве хронобиотиков.

Впервые показано, что у людей в условиях социальной активности в вечерне-ночное время (кратковременная сменная работа, вечерний хронотип) наряду с нарушением психоэмоционального состояния и сна выявляется увеличение частоты ночного употребления пищи, что сопровождается инверсией суточных ритмов гормонов (повышение кортизола и понижение мелатонина вечером) и сопряжено с формированием неоптимального пищевого статуса.

Получены новые данные, показывающие, что вечерний хронотип у людей характеризуется фазовыми различиями в цикле сон – бодрствование с выделением лиц склонных к запаздыванию утреннего пробуждения, детерминируемого

генетически, и запаздыванию вечернего отхода ко сну. Запаздывание утреннего пробуждения сопровождается более выраженной склонностью к пропуску завтрака, позднему приему пищи вечером, бесконтрольному и эмоциональному питанию, повышению потребления углеводов, вечернему росту кортизола и снижению мелатонина, на фоне эмоциональной нестабильности, нарушения качества сна и снижения содержания антиоксидантов в слюне.

Впервые у людей, проживающих в условиях экологического неблагополучия на фоне накопления кадмия в организме и дефицита нутриентов в питании, показано повышение числа ночных приемов пищи и хронический стресс с ростом эмоциональной нестабильности, ухудшением сна, вечерним снижением мелатонина и лептина.

Впервые в экспериментальной модели экологического неблагополучия у крыс показаны закономерности кадмий-индуцированного окислительного стресса с нарушением циркадианной ритмичности потребления пищи, эндокринных и метаболических функций. При совместном пероральном поступлении кадмия и кисломолочного продукта снижается накопление кадмия и сохраняются амплитудно-фазовые показатели ритмичности (двигательная активность, потребление пищи и воды, энергетический обмен). Выявлено, что индивидуальные особенности хроноадаптации к действию кадмия у крыс зависят от их поведенческих различий в тесте «открытое поле».

Теоретическая и практическая значимость исследования. Результаты исследований расширяют современные представления о механизмах биоритмов физиологических процессов в области физиологии питания и нового направления науки – «хрононутрициологии». Полученные данные вносят существенный вклад в изучение индивидуальной хронотипологии утренне-вечерних предпочтений и ее генетической детерминации.

Полученные данные дополняют и углубляют представления о циркадианной системе у лиц, проживающих в условиях экологического неблагополучия, а также при кадмий-индуцированном окислительном стрессе в экспериментах на животных по механизму рассогласования околосуточной ритмичности (дизритмия,

десинхроноз). Выявлены индивидуальные особенности хроноадаптации в зависимости от поведенческих особенностей животных. Показано влияние пищевых продуктов, снижающих уровень кадмия, на сохранение ритмичности.

Показан дефицит нутриентов у лиц с вечерне-ночной социальной активностью и предложены подходы для разработки продуктов функционального питания. Экспериментально разработан кисломолочный продукт с антиоксидантной активностью, снижающий уровень кадмия, который может быть использован в питании у жителей экологически неблагополучных регионов.

Методология и методы исследования. Методологическим подходом в решении задач являлось комплексное изучение хронофизиологических аспектов пищевого статуса с использованием пищевых дневников и оценки паттернов сна-бодрствования методом анкетирования, а также с помощью инструментального измерения физиологических параметров в отдельных группах испытуемых. В работе изучали циркадианную ритмичность гормонов и метаболических показателей у крыс при экспериментальном моделировании экологического неблагополучия в условиях инициированного кадмием окислительного стресса с использованием лабораторных, инструментальных, аналитических и статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Формирование неоптимального пищевого статуса реализуется по механизму рассогласования околосуточной ритмичности со сдвигом приемов пищи на более позднее время.

2. Вечерний хронотип характеризуется фазовыми различиями в цикле сон – бодрствование: запаздывание утреннего пробуждения и запаздывание вечернего отхода ко сну. Запаздывание утреннего пробуждения является генетически детерминированным, сопровождается поздним приемом пищи вечером, что сопряжено с изменениями в пищевом статусе.

3. В условиях экологического неблагополучия совместное действие неблагоприятных факторов, включая дефицит нутриентов в рационе, сопровождается развитием хронического стресса, эмоциональной

нестабильностью, нарушением 24-часовых ритмов с повышением числа ночных приемов пищи.

4. В экспериментальной модели экологического неблагополучия у крыс показан кадмий-индуцированный окислительный стресс, нарушена циркадианная ритмичность по механизму внутренней десинхронизации со сдвигом времени потребления пищи и сохранением околосоточной ритмичности при снижении накопления кадмия, выявлены индивидуальные особенности хроноадаптации крыс от их поведенческой активности.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов определяется стандартизацией условий проведения исследований, достаточным количеством испытуемых и экспериментальных групп, а также применением методов современного анализа и статистической обработки.

Результаты исследований по теме диссертации были доложены и обсуждались на семи международных конференциях и форумах, трех съездах и двенадцати всероссийских конференциях. Некоторые из них: Первый Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине с международным участием (Владикавказ, 2008); VIII Всероссийская конференция с международным участием «Механизмы функционирования висцеральных систем» (Санкт-Петербург, 2012); Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные проблемы сомнологии» (Санкт-Петербург, 2008; Москва, 2009, 2020, 2024); XXII и XXIV съезды Физиологического общества имени И.П. Павлова (Волгоград, 2013; Санкт-Петербург, 2023); Международный форум «СОН» (Москва, 2017, 2019, 2022, 2024); Всероссийский симпозиум с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты физиологии пищеварения и питания», посвященного 90-летию со дня рождения академика А.М. Уголева (Санкт-Петербург, 2016); Всероссийская конференция с международным участием, посвященная 170-летию со дня рождения И.П. Павлова «Интегративная физиология» (Санкт-Петербург, 2019); I Международный конгресс «Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и здоровьесберегающих технологий» (Кемерово, 2022); XVIII

Всероссийский конгресс с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России» (Москва, 2023).

Внедрение результатов работы. Результаты исследования нашли применение в учебном процессе ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (СКФУ), а материалы включены в курс «Основы физиологии питания» магистерской программы «Биотехнология продуктов функционального питания и биологически активных веществ» (акт внедрения, протокол УМК №1 от 29.08.2024). Зарегистрирована «База данных анкетирования показателей цикла сон-бодрствование и пищевого поведения у лиц 17–23 лет в Ставропольском крае» Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2025620502, дата гос. рег. 28.01.2025.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Работа соответствует специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных (биологические науки). Область исследования: 1 – «Закономерности и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма», 3 – «Закономерности и механизмы нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных ...», 10 – «Закономерности и механизмы адаптации организма к факторам внешней среды (...экологическим, социальным...)», 11 – «Закономерности и механизмы биоритмологической организации функций», 14 – «Физиологические основы здоровья, здорового образа жизни и долгожительства».

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, двух глав, включающих обзор литературы, материалов и методов исследования, а также главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и библиографического указателя. Список литературы содержит 779 источников, в том числе 166 отечественных и 613 зарубежных. Диссертация изложена на 377 страницах машинописного текста, содержит 54 таблицы, иллюстрирована 43 рисунками, включая приложение (7 рисунков, 26 таблиц).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 70 печатных работ и одна база данных. Из них 19 работ опубликованы в рецензируемых изданиях, в том

числе в 9 журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 10 международных базах цитирования Web of Science и Scopus.

Настоящие исследование выполнено в рамках программы подготовки докторов наук СКФУ (тема диссертации утверждена научно-техническим советом СКФУ, протокол №3 от 11.10.2019 г.) В работе использованы материалы, полученные при выполнении грантов РГНФ № 08-06-18001е, РФФИ №19-013-00568; Гранта СКФУ: «Хронофизиологический подход в оценке антиоксидантов и их применение в условиях аллостаза»; Гранта Министерства науки и высшего образования РФ (Постановление № 220; Соглашение № 075-15-2022-1129 от 01.07.2022), 2022–2024 гг. «Изучение механизмов взаимодействия молочнокислых микроорганизмов, лактозоферментирующих дрожжей и биологически активных веществ при микрокапсулировании различных фракций микробиоты».

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно сформулирована проблема, поставлена цель, определены научные задачи, непосредственно получены исходные данные. Проведена статистическая обработка и интерпретация данных, апробация результатов исследования. Подготовлены лично автором тексты основных публикаций, диссертации и автореферата.

Легитимность исследования. Все исследования были одобрены в соответствии с регламентом, действующим в данный период (справка (33-13.00/16 от 27.12.24), Комиссией по биоэтике института живых систем СКФУ (протокол № 1 от 20.09.2019).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Первая глава диссертации включает четыре раздела, в которых анализируется литература по теме исследований. Рассматривается общая характеристика хронобиологии циркадианных ритмов и хрононутрициологии. Изложены современные представления о роли хронотипологии и десинхронизации околосуточной ритмичности. Подробно изложены характеристика экологической обстановки и региональные особенности здоровья населения, затронуты вопросы модели влияния кадмия и роли питания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в период с 2009 по 2024 гг. на базе ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (СКФУ), пищевые дневники обработаны в ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» (г. Москва), оценка полиморфизма генов проведена в Институте биологии ФГБНУ «Карельского научного центра РАН» (г. Петрозаводск) и НИИ молекулярной биологии и биофизики в ФГБНУ «Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной и трансляционной медицины» (г. Новосибирск), психофизиологические исследования выполнены в ГБОУ ВО «Ставропольский государственный педагогический институт». Дизайн исследований представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема дизайна исследований

Оценка физиологических показателей у людей. Студенты предоставляли информированное согласие на участие в соответствующих обследованиях и опросах с дальнейшим использованием обезличенных данных при статистической обработке. Каждый участник исследования, согласно ответам, не имел в анамнезе психических расстройств или расстройств сна, любых текущих проблем со

здоровьем и трансмеридианных перемещений в течение предыдущего месяца. В отдельной группе 27,8% (n=298) обследованы лица с наличием опыта сменной работы за последний месяц перед исследованием. Используемые подходы и методы исследования людей представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Используемые виды и методы исследования людей

Виды и методы исследований	Число человек	Число исследований
<i>Оценка суточной динамики физиологических показателей</i>		
Оценка уровня кортизола, мелатонина, лептина и совокупной антиоксидантной активности (САОА) слюны	180	360
Оценка уровня тестостерона, эстрадиола, пролактина	37	74
Простая и сложная зрительно-моторная реакция	50	100
Индекс напряжения (ИН) по Баевскому	36	72
<i>Всего обследовано 230 человек</i>		
<i>Оценка утренне-вечерних предпочтений</i>		
Оценка хронотипа по одному признаку (SIC)	773	773
Анкета оценки паттернов сна-бодрствования (SWPAQ) и Мюнхенский опросник хронотипов	631	1262
Мюнхенский опросник и шкала дневной сонливости Epworth	1650	3300
Генетические аспекты утренне-вечернего предпочтения (гены PER2, PER3, CLOCK, NPAS2, ROR α)	698	698
<i>Всего обследовано 3752 человек</i>		
<i>Оценка питания</i>		
Пищевые дневники	430	3010
Трехфакторный опросник пищевого поведения (TFEQ-R18)	631	631
<i>Оценка психоэмоционального состояния и самооценка сна</i>		
Личностный опросник Айзенка; Тесты тревожности Тейлор Дж. и Немчин Т.А. и уровня тревожности Спилбергер Ч.Д. и Ханин Ю.Л., тест устойчивость к стрессу, тесты самооценки сна	445	3115
<i>Оценка хронотипологических черт</i>		
Опросник Хорна-Остберга (MEQ)	1200	1200
<i>Всего обследовано 1200 человек</i>		
<i>Оценка концентрации кадмия</i>		
Уровень кадмия в волосах и ротовой жидкости	60	120
Всего обследовано 5182 человек		

Оценка хронобиологических особенностей среди студентов проведена с использованием онлайн формы. Обследование основной выборки студентов (17–23 лет) и сбор образцов биоматериалов проведен в двух популяциях молодежи: относительно чистый регион (г. Ставрополь) и в условиях экологического неблагополучия (г. Невинномысск).

Оценка суточной динамики физиологических показателей у людей. Для определения суточной динамики физиологических показателей у студентов в утренние часы проводились исследования смешанной слюны (ротовой жидкости, РЖ) и психофизиологические исследования. Забор РЖ проводился самостоятельно в течение 15 минут сразу после просыпания (с 7 до 11 ч) и до гигиены полости рта. Вечерний забор слюны проводился в лаборатории с 16.00 до 22.00 ч. Особые условия соблюдались при определении мелатонина: манипуляции по сбору слюны проводили при слабом свете (<5 лк) с 21.30 ч до 22 ч с предварительным пребыванием в данных условиях (при слабом свете) с 20 ч до 21.30 ч. Слюну собирали с использованием специализированного набора SaliCaps («IBL International GmbH», Германия) и оценивали уровень гормонов методом ИФА. В соответствующих группах в утренний период с 7 до 11 часов и вечером с 16 до 20 регистрировали функциональное состояния ЦНС по показателям простой и сложной зрительно-моторной реакции. Для оценки адаптационных возможностей организма использовали сердечный ритм с расчетом индекса напряжения регуляторных систем (Михайлов, 2002). Сбор ДНК осуществляли с использованием известных стандартизированных протоколов выделения из клеток буккального эпителия (Saab et al., 2007) и из крови с использованием набора для выделения ДНК K-Sorb (Синтол; Москва, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Экспериментальные исследования на животных. Все экспериментальные исследования проведены на крысах-самцах линии Wistar (ФГУП ПЛЖ «Рапполово»). Животные содержались в условиях светового режима (С:Т, 12:12) с автоматическим включением света в 8 ч и выключением в 20 ч. Уровень освещенности составлял 325–400 лк. Животным обеспечивался свободный доступ к воде и гранулированному корму. Кровь крыс получали из хвостовой вены под легким эфирным наркозом (1,9% диэтиловый эфир при 0,08 мл на литр объема контейнера) в соответствии с рекомендациями по анестезии крыс (Use of Experimental Animals at Johns Hopkins University 22.02.2006 г., пересмотрено 25.09.13, 31.01.18, 15.01.21). В исследованиях с животными соблюдались этические

принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциации и Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.1986). Все эксперименты с животными проводились в соответствии с принятыми этическими нормами: The Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, опубликованные The US National Institutes of Health (NIH Publication No. 85–23, в редакции 1996 г.). Оценку биохимических показателей проводили в плазме крови при однократном ее заборе из хвостовой вены в вечернее время (18–22 ч). Характеристика использованных подходов и методов в исследовании животных представлена на рисунке 2.

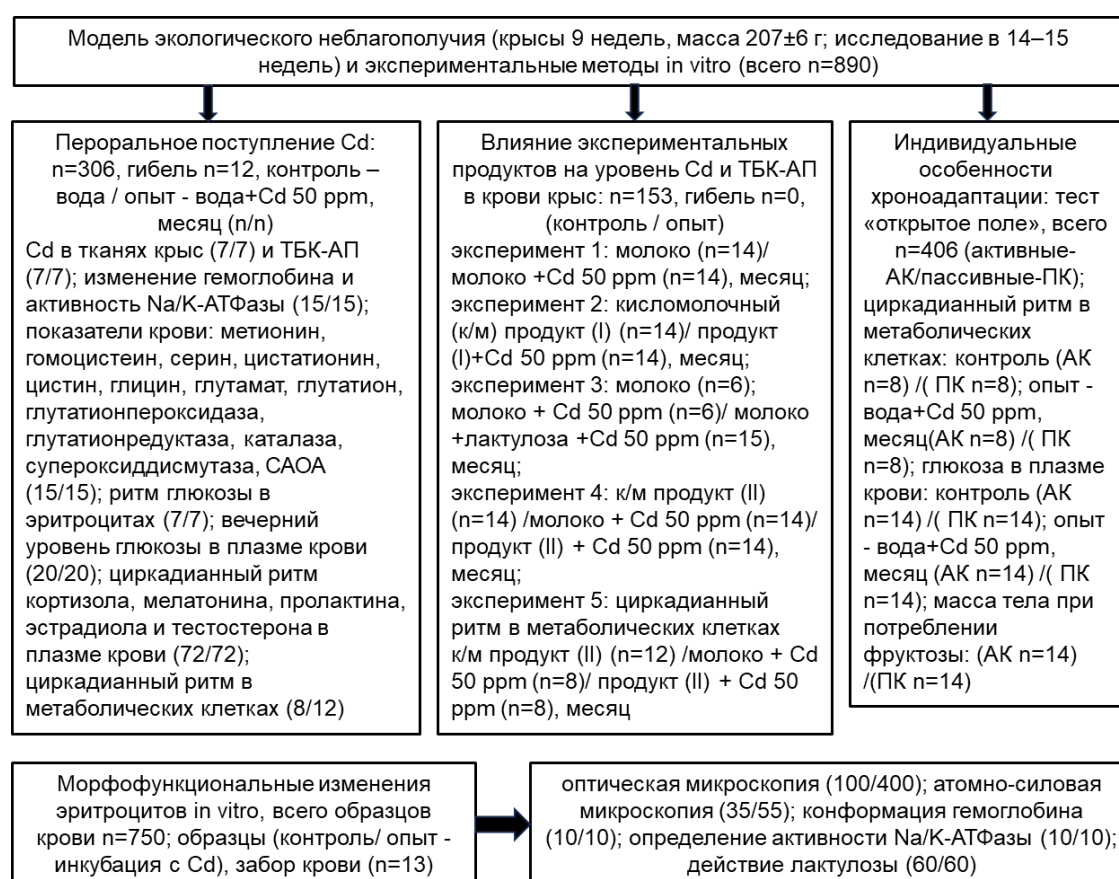


Рисунок 2 – Схема экспериментальных методов исследований

При оценке циркадианных ритмов биохимических показателей забор крови проводили через каждые четыре часа (в 10, 14, 18, 22, 2 и 6 часов) и в каждый момент времени показатель регистрировался не у всех, а лишь у нескольких членов группы. Обработка временного ряда позволяла сделать групповой анализ и давала

представление о группе как о едином целом, а результаты считались групповыми (Карп, Катинас, 1997). Получение кисломолочного продукта проводилось с использованием гидролизата сывороточных белков молока (Будкевич и др., 2020), пищевой лактулозы по ТУ ВУ 100377914.512-2008 (Беларусь) и заквасочной культуры Бифилакт-Про (ФГУП «Экспериментальная биофабрика», г. Углич).

Результаты исследований обработаны в соответствии с принципами, изложенными в руководствах по статистическому анализу (Реброва 2006), с использованием пакетов «STATISTICA 10.0» (StatSoft, США) и SPSS 23.0 (IBM, США) с применением дисперсионного анализа (ANOVA / MANOVA), факторного анализа с вращением варимакс, корреляционного и регрессионного анализов. Оценивали показатели околосуточного ритма: амплитуда, акрофаза (Карп, Катинас 1997). Для математического расчета использованы ПО Cosinor 2.4 for Excel 2000/XP (Шереметьев, 2005) и ПО для графического построения эллипсов рассеивания «Cosinor Ellipse» (Корягина, 2006) с верификацией расчетов в Cosinor Online application (<https://cosinor.online>).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Хрононутрициологические особенности адаптации при действии десинхронизирующих факторов образа жизни. У лиц 17–23 лет (обследованы в 2009–2019 гг.) преобладает ночная социальная активность (кратковременная сменная работа, вечерний хронотип), сопровождаемая ухудшением психоэмоционального состояния и низкой самооценкой сна, что связано с вовлечением в регуляцию сна лимбической системы мозга (Вербицкий, 2017), а выявленное снижение совокупной антиоксидантной активности (САОА) слюны может быть обусловлено низким качеством сна (Ко, 2013).

У 27,8% опрошенных лиц выявлена сменная работа (стаж 1–3 месяца, 1–2 ночных смены в неделю) с проявлением повышенной тревожности по Дж. Тейлор и ростом показателей психотизма и нейротизма. Отмечается несоблюдение «гигиены сна» на основе оценки периода подготовки ко сну, а для суточного рациона характерно превалирование 2-разового режима питания с его смещением на вечерние часы, с пропуском завтраков у 12% респондентов систематически и у

59% – периодически. Доля лиц с недостатком в рационе бета-каротина возрастает на 13,6%, ПНЖК на 11,8%, потребляющих более калорийную пищу на 14,8%, и снижением потребления витамина С на 18,9%, что ранее не было показано у молодежи, но соответствует питанию сменных работников (Peplonska et al., 2019).

У лиц со сменной работой кортизол повышен как в среднем за сутки, так и в утренние часы, что является ответом в течение первого часа после пробуждения от ночного сна (cortisol awakening response) и закономерной реакцией организма (Stalder et al., 2025); мелатонин снижен в вечернее время, что может быть обусловлено периодическим действием искусственного освещения (Campbell et al., 2023), нарушающим его закономерное вечернее повышение (Manganaro et al., 2017) (Рисунок 3).

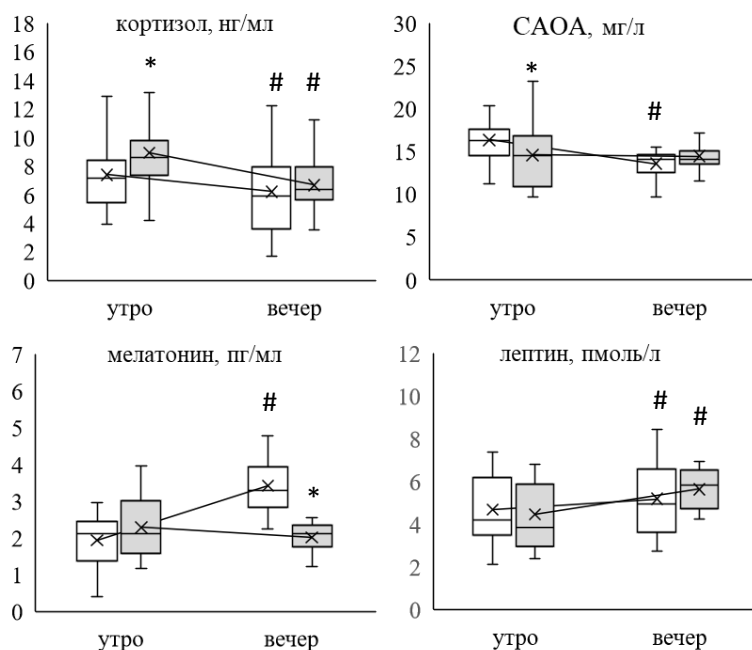


Рисунок 3 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости при сменной работе (темные блоки) в сравнении с контролем (светлые блоки) и их статистически значимые отличия (*) $p < 0,05$; статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних (#) $p < 0,05$

Ночное употребление пищи встречается у 41% опрошенных лиц, изменяя суточную структуру питания, в которой чаще пропускается первый прием пищи с его смещением на дневное время и закономерным ростом числа поздних приемов

пищи и вечерне-ночных перекусов, что подтверждается фазовыми отличиями при косинор-анализе (Рисунок 4).

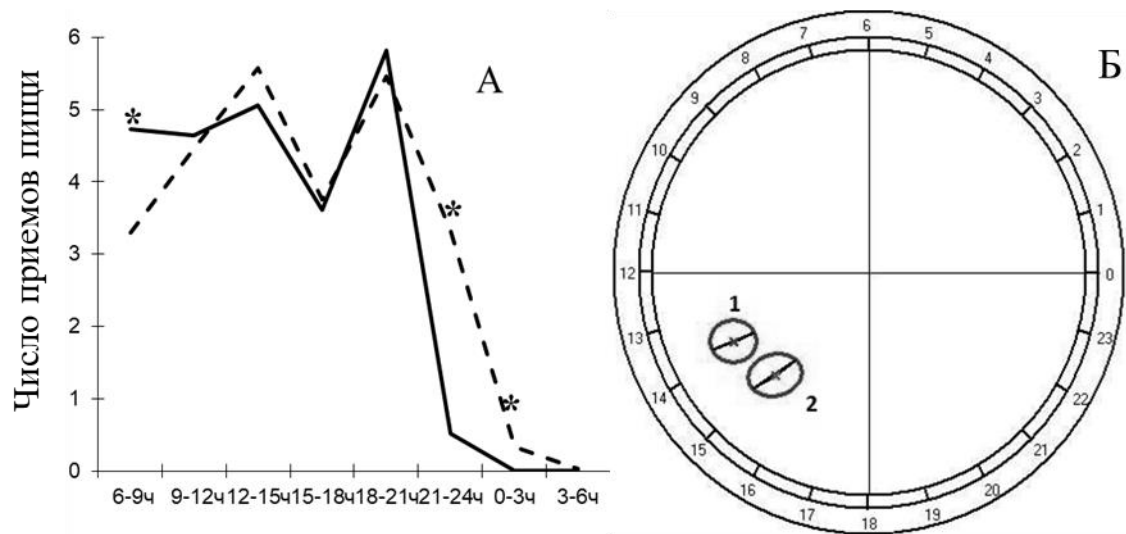


Рисунок 4 – Суточная динамика употребления пищи в разные временные периоды: А-средние значения (сплошная линия – контроль; пунктирная линия – ночное употребление пищи и их статистически значимые отличия (*) $p < 0,05$; Б-эллипсы косинор-анализа: контроль (1) и ночное употребление пищи (2)

Эти результаты согласуются с данными об изменении околосуточной ритмичности питания у молодежи (Аксенова и др., 2021; Nishimura et al., 2023).

Выявленная внешняя десинхронизация режима питания сопровождается вечерним повышением кортизола и понижением мелатонина, что имеет противоположную направленность относительно контроля (Рисунок 5). Точный механизм действия ночного питания в доступной литературе не показан, но предложены различные гипотезы (Kanbay et al., 2022), а полученные нами данные нарушения синхронизации ведущих маркеров циркадианных ритмов, могут быть связаны с фазовым сдвигом кортизола и мелатонина (Zavala, 2022).

Выявлено также повышение тревожности по Дж. Тейлор с закономерным снижением качества сна и дневной сонливостью, что ранее не изучалось, и согласуется с аналогичными проявлениями при синдроме ночной еды (Gundogdu et al., 2023). В рационе у лиц с ночным употреблением пищи показан недостаток белка (16,3%), кальция (62,6%), снижено потребление витаминов А, В5, В6, С (7,8%, 34,5%, 13,6%, 24%, соответственно), выявлены лица с повышением ИМТ (4%), что указывает на формирование неоптимального пищевого статуса. Выбор

продуктов имеет сложную нейроэндокринную регуляцию, а выявленные изменения в рационе частично согласуются с пищевым поведением при эмоциональной нестабильности (Hall et al., 2017) и стрессе (Hyldelund et al., 2022).

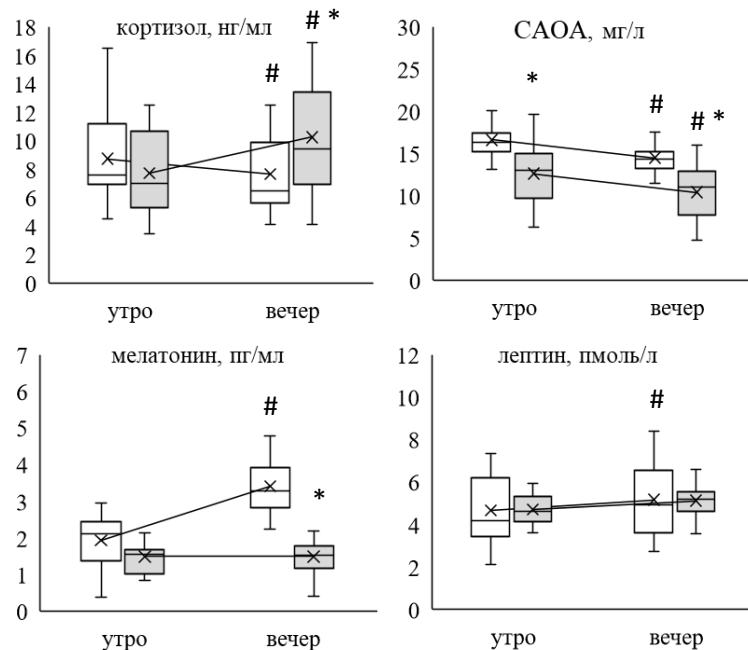


Рисунок 5 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости при ночном употреблении пищи (темные блоки) в сравнении с контролем (светлые блоки) и их статистически значимые отличия (*) $p < 0,05$; статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних (#) $p < 0,05$

Следовательно, короткий стаж сменной работы связан с менее выраженными нарушениями маркеров ритмичности и сопровождается незначительными изменениями в пищевом статусе. Ночное употребление пищи сдвигает акрофазу питания, что изменяет вечерний уровень секреции гормонов, указывая на скрытый внутренний десинхронизм и вызывает выраженные изменения в пищевом статусе.

Хронобиологическая индивидуальность и ее генетические особенности.

Индивидуальные хронотипологические предпочтения в период изоляции и после его завершения существенно не различались, а студенты с вечерним хронотипом, наиболее часто регистрируемым в выборке, недосыпали в рабочие дни, даже когда была возможность избежать этого. У представителей вечернего хронотипа корреляционный анализ выявил наибольшую связь индивидуальных хронобиологических особенностей по опроснику Хорна-Остберга (MEQ) и анкете оценки паттернов сна-бодрствования (SWPAQ). В анкете SWPAQ по шкалам

утреннего (М) и вечернего (Е) запаздывания фаз в цикле сон-бодрствование у вечернего хронотипа выявлены две склонности: наличия запаздывание утреннего пробуждения (М+) и запаздывание вечернего отхода ко сну (Е+), и отсутствие этих черт (М-) и (Е-), соответственно.

Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) у мужчин по трем генотипам гена PER3 (rs2640909) выявил статистически значимое влияние генотипа на показатель утреннего запаздывания М ($F_{2/146} = 5,591$, $p = 0,005$). Генотип не влиял на вечернее запаздывание Е ($F_{2/146} = 0,137$, $p = 0,872$), но для суммы и разницы двух показателей был подтвержден значимый результат: соответственно М + Е ($F_{2/146} = 3,138$, $p = 0,046$) и Е – М ($F_{2/146} = 3,815$, $p = 0,024$). В другой группе при анализе генотипов rs228697 и показателей двух шкал (М и Е) и их комбинации выявлено влияние генотипа для разницы между баллами Е – М, но не суммы баллов М+Е (соответственно, $F_{2/245} = 3,270$, $p = 0,040$ и $F_{2/245} = 0,707$, $p = 0,494$). Результат был значимым для утреннего запаздывания М ($F_{2/245} = 3,674$, $p = 0,027$) без связи с вечерними показателями. Из семи протестированных генетических вариантов две аллели (rs2640909 в PER3 и rs1159814 в ROR α) были коррелятами индивидуальной особенности, определяемой как запаздывание утреннего пробуждения (М+) по анкете SWPAQ, что подтверждало генетическую детерминацию вечернего хронотипа. Впервые проведена оценка влияние генов PER3 и ROR α на запаздывание фаз в цикле сон – бодрствование по тесту SWPAQ, но ранее показана связь PER3 с «утренней» подшкалой (Ojeda et al., 2013), качеством сна (Dmitrzak-Węglarz et al., 2016) и психическими нарушениями (de Marco et al., 2022).

Влияние индивидуальности на особенности питания и адаптации. Анализ пищевого поведения по трёхфакторному опроснику питания (TFEQ-R18) и анкете SWPAQ показал, что те из студентов, которые набрали меньше баллов по шкале когнитивного сдерживания питания и более высокие баллы по шкалам бесконтрольного питания и эмоционального питания, также меньше проявляли сонливость в ночные часы и активность утром и днем, а способность к контролируемому ограничению пищи связана с наличием возможностей

просыпаться или засыпать по требованию в определенное время суток, что ранее не тестировалось и позволило объяснить отсутствие значимых ассоциаций пищевого поведения и опросника MEQ (Walker et al., 2015; Aoun et al., 2019).

В отдельных исследованиях (зимне-весенний период) анкетировали по опросникам MEQ и SWPAQ респондентов без сменной работы, обучающихся в первой половине дня, не семейных и с однородным уровнем доходов. У вечернего (ВХТ) в отличие от утреннего (УХТ) хронотипа снижается число приемов пищи за сутки на 15,6%, режим питания отличается фазовыми сдвигом акрофазы (1,9 ч) на более позднее время, снижается число приемов пищи в дневной период на 22,5% с их ростом на 60% в ночное время, возрастает число лиц с более калорийным питанием на 37,6% за счет употребления углеводов. Запаздывание утреннего пробуждения также снижает число ранних приемов пищи на 25,6%, смещает завтрак на более позднее время и увеличивает число вечерних и ночных перекусов на 27,3% с более поздней акрофазой ритма приемов пищи, смещенной на 1,3 часа. Запаздывание вечернего отхода ко сну закономерно снижает ранний прием пищи на 31,3%, повышая долю вечернего и ночного питания на 17,5% без изменения акрофазы ритма. В рационе у лиц с запаздыванием утреннего пробуждения повышается потребление углеводов, а при задержке вечернего отхода ко сну повышается калорийность питания на 21% с ростом ИМТ до 23 (20; 26) кг/м², в сравнении с лицами без данной склонности – 20 (19; 23) кг/м² ($p < 0,05$), возрастает потребление жиров, углеводов с недостатком витаминов группы В (Таблица 2).

При сравнении ВХТ с УХТ отмечается рост тревожности по Дж. Тейлор и Спилбергеру на фоне снижения показателей гигиены и качества сна и роста дневной сонливости, а также обнаруживается снижение устойчивости к стрессу, что согласуется с нарушениями психического здоровья у ВХТ (Merikanto, Partonen, 2021). У студентов с запаздыванием утреннего подъема выявлены аналогичные изменения с ростом тревожности по всем анкетам, нарушениями качества сна, гигиены сна и дневной сонливостью. У лиц с запаздыванием вечернего отхода ко сну при наличии тревожности отсутствовали выраженные жалобы на сон, что ранее

не рассматривалось и может быть связано с синхронизацией околосуточного режима и хронобиологической индивидуальности (Lau et al. 2013).

Таблица 2 – Потребление нутриентов лицами с запаздыванием утреннего пробуждения и вечернего отхода ко сну

Нутриенты	Доля потребляемых нутриентов (%) от нормы Me (X25; X75)			
	Запаздывание утреннего пробуждения		Запаздывание отхода ко сну вечером	
	M- (n=42)	M+ (n=32)	E- (n=35)	E+ (n=58)
Жиры	-10 (-42; 31)	-5 (-29; 25)	-27 (-44; 20)	6 (-22; 51) ↑
Углеводы	-65 (-79; -48)	-45 (-67; 4) ↑	-64 (-74; -47)	-54 (-62; -32) ↑
Витамин В ₁₂	-58 (-91; -24)	-81 (-90; -22)	-36 (-89; 90)	-82 (-90; -46) ↓

Примечание: отрицательные значения соответствуют потреблению нутриентов ниже рассчитанной индивидуальной нормы; по анкете SWPAQ запаздывание утреннего подъема от 8 до 12 баллов (M+); отсутствие утреннего запаздывания от -12 до -6 баллов (M-); запаздывание вечернего отхода ко сну – от 8 до 12 баллов (E+); отсутствие вечернего запаздывания от -12 до -6 баллов (E-); ↓ и ↑ – статистически значимое понижение или повышение в группе с наличием (+) от группы с отсутствием (-) характеристики запаздывания по шкалам M и E по критерию Манна – Уитни ($P < 0,05$)

Анализ РЖ (Рисунки 6, 7, 8), при сборе утром после пробуждения с 7.30–8.00, вечером 21.30–22.00 с предварительным пребыванием в темноте 20.00–21.30, выявил у всех лиц склонных к вечерней социальной активности (ВХТ, M+, E+) повышение среднесуточного уровня мелатонина и снижение САОА, а также повышение уровня кортизола у ВХТ и лиц с запаздыванием утреннего пробуждения. Кортизол при задержке утреннего пробуждения и в группе ВХТ повышался вечером. Именно высокий уровень кортизола рассматривается как физиологическая мера стресса, связанная с негативным эффектом и вызывающая изменение ритмичности (Polk et al., 2005). Во всех группах (ВХТ, M+, E+) мелатонин повышен утром, но вечером достоверно снижен только при запаздывании утреннего пробуждения и у ВХТ, что согласуется с утренним повышением мелатонина при фрагментации парадоксального сна с увеличением продолжительности ночного бодрствования (Украинцева, Салтыков, 2024). Уровень САОА снижался утром и вечером во всех группах (ВХТ, M+, E+) с отсутствием различий «утро – вечер» у групп с запаздыванием подъема и отхода ко сну и частично согласуется с ранее полученными данными (Борисенков, 2010; Borisenkov, 2012; Makris et al., 2023).

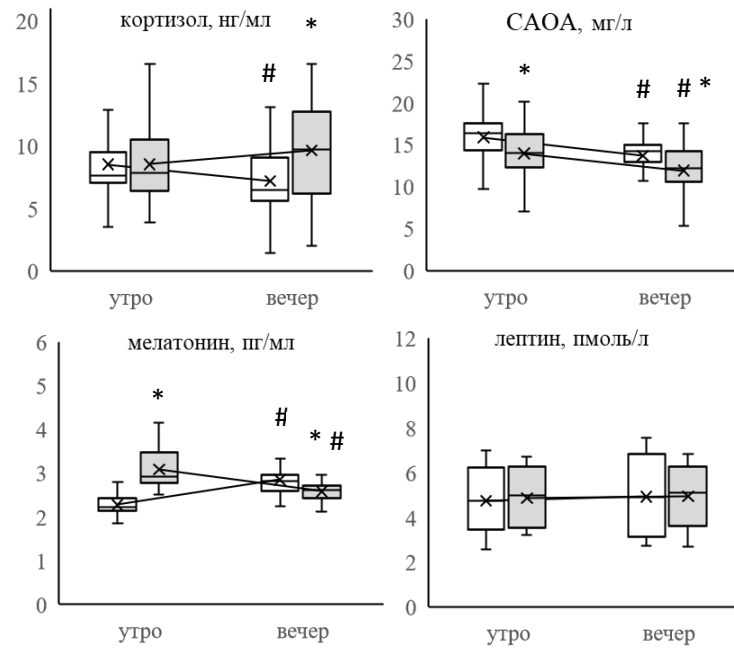


Рисунок 6 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости хронотипов: вечерний хронотип (темные блоки) в сравнении с утренним хронотипом (светлые блоки) и их статистически значимые отличия (*) $p < 0,05$; статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних (#) $p < 0,05$

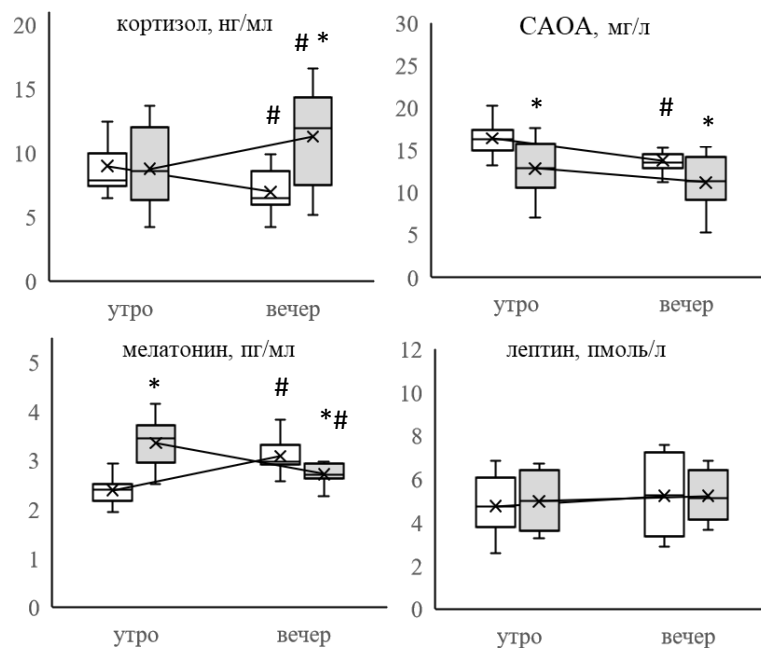


Рисунок 7 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у лиц с запаздыванием утреннего подъема (темные блоки) в сравнении с отсутствием утреннего запаздывания (светлые блоки) и их статистически значимые отличия (*) $p < 0,05$; статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних (#) $p < 0,05$

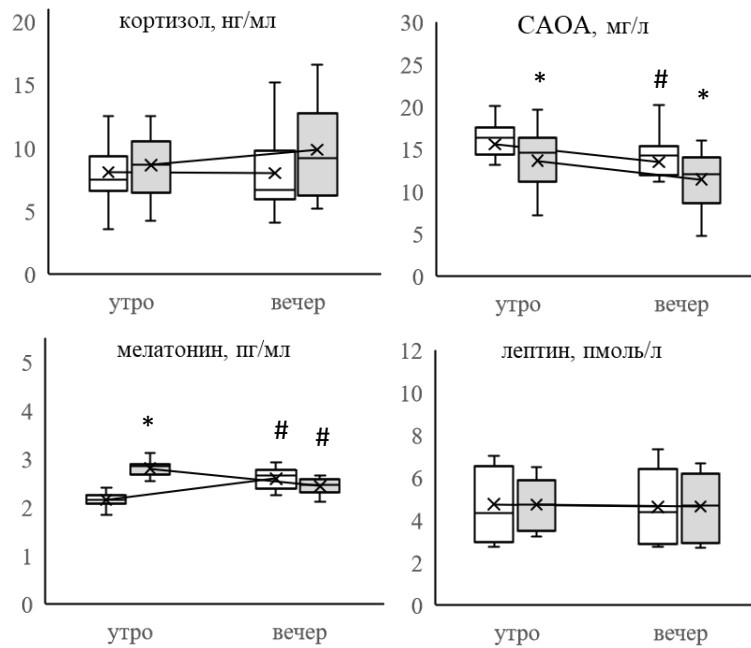


Рисунок 8 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у лиц с запаздыванием вечернего отхода ко сну (темные блоки) в сравнении с отсутствием вечернего запаздывания (светлые блоки) и их статистически значимые отличия (*) $p < 0,05$; статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних (#) $p < 0,05$

При запаздывании утреннего подъема, в отличие от обследуемых с запаздыванием отхода ко сну, более выражено рассогласование ритмов гормонов с вечерним повышением кортизола и снижением мелатонина, что ранее не было показано.

Характеристика экологически неблагоприятного региона по уровню кадмия в продуктах и его накоплению в организме людей. Среди лиц с однородным социально-экономическим статусом без опыта сменной работы сформировано две группы: контроль (проживающие в г. Ставрополь) и УЭН (проживающие в г. Невинномысске). В условиях экологического неблагополучия (УЭН) повышен уровень кадмия (Cd) в пищевом сырье. У студентов данного региона выше ($p < 0,001$) уровень накопления Cd в волосах $0,719 \pm 0,06$ мг/кг ($n = 30$) в сравнении с контролем – $0,159 \pm 0,014$ мг/кг ($n = 30$), а также повышена ($p < 0,001$) его концентрация в смешанной слюне $0,555 \pm 0,047$ мкг/л (контроль – $0,092 \pm 0,005$ мкг/л). Полученные результаты согласуются с данным о микроэлементах у подростков исследуемого региона (Губарева и др., 2012).

Употребление нутриентов и околосуточный режим питания в экологически неблагоприятном регионе. У лиц в УЭН отмечается повышение доли лиц с более калорийным питанием на 14,4%, отмечается также недостаточное потребление белка, ПНЖК, витаминов А, С, D, E, B5 и элементов К, Са, Mg, Р по сравнению с людьми, проживающими в относительно благополучном регионе (Таблица 3).

Таблица 3 – Уровень потребления нутриентов по данным анализа дневников питания при проживании в условиях экологического неблагополучия

Нутриент	Доля студентов с недостатком нутриента в питании (%)		Доля фактически потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (%) Me (X25; X75)	
	Контроль (n = 103)	УЭН (n = 76)	Контроль, Ставрополь (n = 103)	УЭН, Невинномысск (n = 76)
Белок	28,4	47,4↑	49,3 (–4,8; 97,8)	6,9 (–35,7; 44,4) ↓
Бета-каротин	89,9	75,0↓	–59,3 (–73,6; –29,8)	–36,9 (–48,9; –1,9) ↑
Витамин А	91,2	98,7↑	–80,4 (–89,1; –64,0)	–86,3 (–94,4; –77,5) ↓
Витамин С	63,7	80,3↑	–16,5 (–51,3; 20,3)	–38,7 (–62,5; –7,5) ↓
Витамин D	91,2	94,7	–82,5 (–98,1; –55,4)	–98,8 (–100,0; –75,9) ↓
Витамин E	82,4	65,8↓	–35,9 (–63,8; –13,2)	–22,7 (–55,3; –10,6)
Ниацин	39,2	96,1↑	22,6 (–28,7; 80,6)	–56,2 (–71,8; –38,2) ↓
Холин	100,0	94,7	–78,3 (–87,1; –71,3)	–71,8 (–82,3; –56,9) ↑
Калий	48,0	93,4↑	3,6 (–52,6; 68,5)	–51,4 (–67,2; –30,2) ↓
Кальций	38,2	84,2↑	30,9 (–37,3; 107,1)	–43,7 (–61,9; –14,9) ↓
Магний	47,1	90,8↑	8,6 (–50,7; 84,9)	–56,4 (–73,5; –39,5) ↓
Сера	98,7	96,1	–80,0 (–89,1; –72,6)	–76,1 (–83,4; –61,9) ↑
Фосфор	28,4	52,6↑	58,8 (–14,8; 161,4)	–2,4 (–43,3; 32,7) ↓
Марганец	96,2	78,4↓	–67,7 (–84,1; –45,1)	–49,7 (–75,9; –11,6) ↑
Фтор	98,7	100,0	–95,9 (–94,5; –94,1)	–94,8 (–96,4; –90,4) ↑
Цинк	99,0	94,7	–77,8 (–86,6; –65,8)	–72,1 (–81,9; –56,4) ↑
ПНЖК	69,6	86,0	–25,1 (–45,1; 12,7)	–62,2 (–76,5; –32,7) ↓
Эн. ценность	80,2	65,8↓	–32,2 (–47,7; –5,7)	–22,2 (–46,9; 11,9)

Примечание: отрицательные значения соответствуют потреблению нутриентов ниже рассчитанной индивидуальной нормы; УЭН – условия экологического неблагополучия ↓ – понижение и ↑ – повышение при достоверных различиях значений исследуемых групп в сравнении УЭН от контроля: доля лиц с недостатком нутриента в питании, достоверность различий по χ^2 ; доля фактически потребляемых нутриентов, достоверность различий по критерию Манна – Уитни ($P < 0,05$)

Околосуточная структура питания в УЭН в сравнении с контролем отличается снижением числа приемов пищи в первой половине дня (6–12 ч) на 7,1% и увеличением количества вечерних и ночных (21–6 ч) на 22,1%, что, по результатам косинор-анализа, сопровождается снижением амплитуды ритма

питания у жителей экологически неблагоприятного региона на 20,8%. Рацион питания и околосуточная закономерность питания в загрязненных регионах ранее не изучались, но известно воздействие кадмия на дисфункцию вкуса и обоняния (Zheng et al., 2020), и гормоны, влияющие на аппетит (Attia et al., 2022).

Влияние УЭН на околосуточную динамику физиологических показателей и психоэмоциональное состояние. В УЭН отмечен рост среднесуточного уровня кортизола, понижение мелатонина, лептина и САОА, а их утренне-вечерние различия не выявляются. В УЭН в сравнении контролем достоверно повышается концентрация кортизола утром и вечером со снижением САОА, а в вечерние часы достоверно снижены мелатонин и лептин (Рисунок 9).

При проведении трехфакторного анализа (ANOVA) оценивали влияние факторов «пол», «город», «время суток» и их совместное действие на уровень гормонов РЖ. Было выявлено достоверное совместное влияние всех факторов только на уровень мелатонина ($F_{1,134} = 6,059$, $p < 0,02$), что подтверждает участие центральных механизмов регуляции ритмичности.

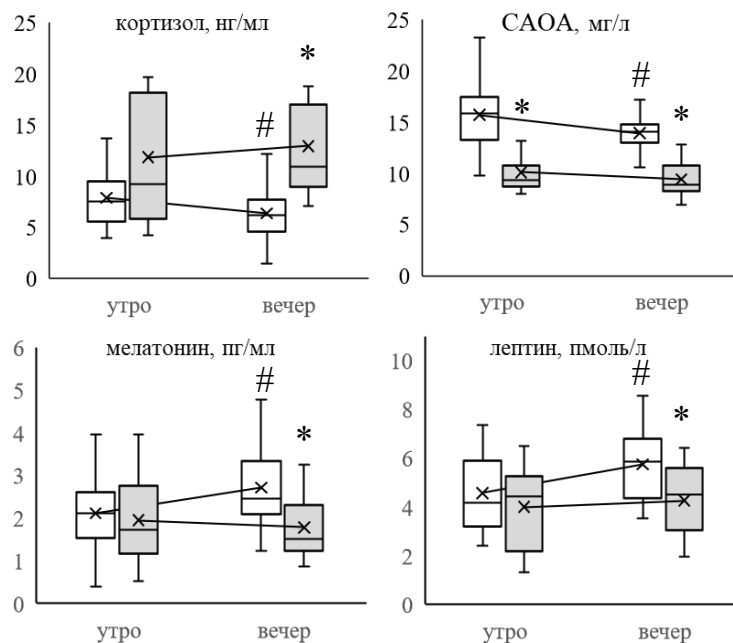


Рисунок 9 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у лиц в условия экологического неблагополучия (темные блоки) в сравнении с контролем (светлые блоки) и их статистически значимые отличия (*) $p < 0,05$; статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних (#) $p < 0,05$

Ранее изменения мелатонина не исследовались, а полученные данные согласуются с показанным гормональным дисбалансом у подростков данного региона (Губарева 2001).

У проживающих в УЭН в сравнении с контролем снижен уровень экстраверсии, но повышены нейротизм, психотизм, тревожность. Это сопровождается ухудшением стрессоустойчивости, снижением показателей сна (качество и гигиена сна, дневная сонливость), что более выражено у юношей загрязненного региона по всем изучаемым показателям, и подтверждается данными дисперсионного анализа с влиянием места проживания на все показатели психоэмоционального состояния и сна (Таблица 4).

Таблица 4 – Роль различных факторов и их взаимодействия в формировании психоэмоционального состояния и самооценки сна

Показатели	пол			город			пол/город		
	F _{1,441}	η^2_p	P	F _{1,441}	η^2_p	P	F _{1,441}	η^2_p	P
Экстраверсия-интроверсия	0,4	0,001	>0,05	7,3	0,016	<0,01*	0,001	0,000	>0,05
Нейротизм	104	0,191	<0,001*	15,3	0,033	<0,001*	1,46	0,003	>0,05
Психотизм	0,01	0,000	>0,05	202	0,315	<0,001*	4,1	0,009	<0,05*
Тревожность (Дж. Тейлор)	35,8	0,075	<0,001*	53,7	0,109	<0,001*	20,7	0,045	<0,001*
Реактивная тревожность	0,6	0,001	>0,05	219	0,332	<0,001*	4,48	0,010	<0,05
Личностная тревожность	8,6	0,019	<0,01*	351	0,443	<0,001*	0,42	0,001	>0,05
Стресс устойчивость	92,8	0,174	<0,001*	17,3	0,038	<0,001*	21,6	0,047	<0,001*
Оценка качества сна	2,2	0,142	>0,05	289	0,397	<0,001*	16,8	0,037	<0,001*
Шкала нарушений гигиены сна	0,6	0,001	>0,05	85,5	0,162	<0,001*	28,5	0,061	<0,001*
Дневная сонливость	0,2	0,000	>0,05	55,4	0,112	<0,001*	8,5	0,019	<0,01*

Примечание: показатели ANOVA F – фактическое значение критерия Фишера с числом степеней свобод; η^2_p – размер эффекта; P – уровень значимости F

У школьников в данном регионе выявлена эмоциональная нестабильность (Милашечкина, 2005; Прасолова, 2005). Ранее у взрослых лиц психоэмоциональное состояние не рассматривалось, а выявленные жалобы на качество сна соответствуют негативному воздействию на сон окружающей среды, загрязненной тяжелыми металлами (Liu et al., 2021).

В условия экологического неблагополучия у юношей показано повышение среднесуточного уровня кортизола, снижение САОА, лептина и мелатонина, при отсутствии динамики «утро – вечер». Достоверное повышение кортизола утром и вечером сопровождается снижением САОА и мелатонина, а лептина только вечером. При дисперсионном анализе отмечено совместное влияние факторов «город» и «время суток» для кортизола ($F_{1,96} = 7,534$, $p < 0,01$) и лептина ($F_{1,84} = 11,122$, $p < 0,01$). На кортизол, наряду с временем суток ($F_{1,96} = 16,207$, $p < 0,001$), достоверно более сильное влияние оказывал фактор места проживания с большим размером эффекта для кортизола ($F_{1,96} = 616,624$, $p < 0,001$) и лептина ($F_{1,84} = 28,704$, $p < 0,001$). Фактор «город» достоверно оказывал влияние на концентрацию мелатонина ($F_{1,74} = 30,210$, $p < 0,001$) и САОА ($F_{1,96} = 189,835$, $p < 0,001$), что статистически подтверждает влияние проживания в загрязненном регионе на гуморальные показатели смешанной слюны у лиц мужского пола. Анализ показателей психомоторики выявил рост средних значений, сопровождающийся нарушениями суточной динамики скорости реакции, отмечен рост среднесуточного показателя индекса напряжения регуляторных систем и значительная степень централизации управления сердечным ритмом в вечернее время (Таблица 5).

Таблица 5 – Суточная динамика зрительно-моторной реакции и индекса напряжения (ИН) у юношей в условиях экологического неблагополучия

Группа		ИН у.е.	ПЗМР, мс	СЗМР, мс
Время (У/В)				
Контроль	n	n=39 (У19; В19)	n=50 (У25; В25)	
	Ср	103±8,9	243±4,5	276±2,9
	У	129±12,3	230±4,3	267±2,5
	В	76±9,5*	256±7,2*	286±4,5*
УЭН	n	n=36 (У18; В18)	n=50 (У25; В25)	
	Ср	175±11,4↑	278±4,7↑	322±5,4↑
	У	125±7,0↑	273±6,3↑	304±6,9↑
	В	225±13,7*↑	282±7,0↑	341±6,7*↑

Примечание: Ср. – среднее за сутки, У – утро, В – вечер, $M \pm m$, М – среднее; m – стандартная ошибка среднего, ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция, СЗМР – сложная зрительно-моторная реакция, * – достоверные различия в сравнении вечерних данных с утренними и достоверное ↑ – повышение или ↓ – снижение в группе УЭН в сравнении с контролем по критерию Манна – Уитни, $p < 0,05$

У юношей в загрязненном регионе обнаружены выраженные изменения маркеров адаптивной околосуточной регуляции ритмостаза, что согласуется данными, полученными в экспериментах на животных, о чувствительности циркадианной системы самцов к действию кадмия (Lafuente, 2013).

Экспериментальное влияние кадмия in vitro и на антиоксидантную систему крыс в модели экологического неблагополучия. В экспериментах *in vitro* показано, что с увеличением концентрации хлорида кадмия (Cd) коэффициент жесткости и модуль Юнга мембран эритроцитов увеличиваются по данным атомно-силовой микроскопии. При концентрации 100 мкг/л обнаружено до 95% аномальных эритроцитов (сжатие, снижение площади поверхности и объема), а уровень активности Na/K-АТФазы эритроцитов снижен на 31,8%, что соответствует ранее показанному ингибированию данного фермента (Lijnen et al., 1991).

При пероральном поступления Cd у крыс (в дозе 50 ppm 1 месяц) показано накопление металла и ТБК-активных продуктов в порядке возрастания: кровь < желудок < тонкий кишечник < печень. В эритроцитах крыс, по показателям спектроскопии комбинационного рассеяния, нарушена способность гемоглобина связывать кислород, снижена активность Na/K-АТФазы и нарушена ритмическая динамика уровня глюкозы эритроцитов, что соответствует данным о нарушении функции эритроцитов (Oluranti et al., 2022) и нарушению активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Bayramoğlu Akkoç et al., 2018). Развитие оксидативного стресса при действии кадмия сопровождается снижением уровня антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутаза, каталазы), что соответствует данным литературы (Elkhadragy et al., 2018). Показан механизм снижения синтеза глутатиона (Рисунок 10) (с трёхкратным повышением серосодержащих его предшественников (гомоцистеина, цистина) при одновременном снижении концентрации метионина, глицина и глутаминовой кислоты, подтверждая нарушения закономерностей в схеме синтеза глутатиона (Valencia et al., 2001).



Рисунок 10 – Схема нарушения синтеза глутатиона при пероральном поступлении кадмия (= отсутствие различий, ↑ повышение, ↓ снижение биохимического показателя в экспериментальной группе в сравнении с контролем)

Влияние перорального поступления кадмия на циркадианную ритмичность у крыс-самцов и использование пищевого продукта. При действии Cd показано среднесуточное повышение кортизола и снижение эстрадиола, что согласуется с ростом уровня мелатонина, кортизола и уменьшением концентрации эстрадиола в светлый период суток, но без достоверных изменений средних значений гормонов за ночь. По данным косинор-анализа, в контрольной группе для всех гормонов регистрировался ЦР, в то время как в экспериментальной группе ЦР эстрадиола и кортизола не выявлялись, а ритм тестостерона был смещен на 4 ч с более ранней акрофазой и снижением амплитуды, а у ритма мелатонина отмечалось снижение амплитуды.

По данным дисперсионного анализа выявлено совместное действие факторов: поступление Cd – «группа» и время суток – «время» на уровень всех гормонов, что подтверждает роль Cd в разрушении ЦР эндокринной функции у самцов крыс (Таблица 6), что в целом согласуется с повреждающим действием кадмия на 24-часовую ритмичность через нарушение работы гипоталамо-гипофизарной системы (Lafuente, 2013) и перекисное окисление липидов в гипофизе (Jiménez-Ortega et al., 2012).

Таблица 6 – Роль факторов «время», «группа» и их взаимодействия в изменении гормонов в плазме крови

Показатели	Группа (контроль/опыт)			Время (10 ч, 14 ч, 18 ч, 22 ч, 2 ч, 6 ч)			Группа/ Время		
	F _{1,60}	η^2_p	P	F _{5,60}	η^2_p	P	F _{5,60}	η^2_p	P
Мелатонин	2,045	0,033	>0,05	233,59	0,951	<0,001*	15,974	0,571	<0,001*
Кортизол	43,354	0,419	<0,001*	27,570	0,697	<0,001*	17,996	0,600	<0,001*
Пролактин	0,069	0,001	>0,05	11,552	0,490	<0,001*	8,455	0,413	<0,001*
Эстрадиол	10,747	0,152	<0,01*	4,975	0,293	<0,001*	3,740	0,238	<0,01*
Тестостерон	0,737	0,012	>0,05	17,958	0,599	<0,001*	22,694	0,654	<0,001*

Примечание: показатели ANOVA F – фактическое значение критерия Фишера с числом степеней свобод; η^2_p – размер эффекта; P – уровень значимости F

При пероральном поступлении кадмия в течение 1 месяца отмечается снижение массы тела, среднесуточной двигательной активности, потребления воды и расхода энергии, при увеличении дыхательного коэффициента. Показатели ЦР двигательной активности крыс характеризовались смещением акрофазы на более ранние часы и уменьшением амплитуды на фоне роста употребления пищи в период покоя, смещения акрофазы дыхательного коэффициента и роста уровня глюкозы в вечернее время. Дисперсионный анализ подтвердил изменение активности животных, потребления пищи и дыхательного коэффициента в зависимости от времени суток и потребления Cd.

Полученные данные подтверждают роль Cd в нарушении ЦР активности и метаболизма (Таблица 7), что ранее не изучалось, но согласуется с действием Cd на снижение функциональной активности нейросекреторных клеток ядер гипоталамуса (Котельникова и др., 2009), а также сонливостью крыс при накоплении окисленного глутатиона при оксидативном стрессе (Unno et al., 2014).

Употребление крысами кисломолочного пищевого продукта при совместном потреблении с Cd снижало более чем в 2 раза уровень металла в крови и ТБК-активные продукты в плазме крови крыс, а выведение кадмия может быть связано с гепато-энтеральной циркуляцией Cd как механизм действия данного функционального продукта (Godt et al., 2006).

Суточная динамика у животных характеризуется сохранением ритмов активности, потребления пищи, воды и показателей энергетического обмена аналогично контролю, а следовательно, кисломолочный продукт в условиях

перорального поступления низких доз кадмия проявляет протективные свойства и восстанавливает ЦР, что не показано в доступной литературе, но соответствует новым представлениям о хронобиотиках, оказывающих положительный эффект через изменение микробиоты кишечника (Man et al., 2021; Avila-Roman et al., 2021).

Таблица 7 – Роль факторов «время», «группа» и их взаимодействия в изменении показателей поведения и метаболизма у крыс

Показатели	Группа (контроль/опыт)			Время (10 ч, 14 ч, 18 ч, 22 ч, 2 ч, 6 ч)			Группа/ Время		
	F _{1,144}	η^2_p	P	F _{7,144}	η^2_p	P	F _{7,144}	η^2_p	P
Двигательная активность	114,3	0,443	<0,001*	32,54	0,613	<0,001*	6,524	0,241	<0,001*
Вертикальная подвижность	98,717	0,407	<0,001*	38,99	0,655	<0,001*	11,12	0,351	<0,001*
Потребление пищи	0,213	0,002	>0,05	21,074	0,506	<0,001*	8,404	0,290	<0,001*
Потребление воды	7,606	0,050	0,01*	10,67	0,342	<0,001*	0,508	0,024	>0,05
Расход энергии	499,3	0,776	<0,001*	30,45	0,597	<0,001*	1,74	0,078	>0,05
Дыхательный коэффициент	134,9	0,484	<0,001*	43,19	0,677	<0,001*	4,62	0,184	<0,001*

Примечание: показатели ANOVA F – фактическое значение критерия Фишера с числом степеней свобод; η^2_p – размер эффекта; P – уровень значимости F

Разделение крыс в открытом поле на активных (АК) и пассивных (ПК) рассматривали как критерий индивидуальной хроноадаптации исходя из их различной устойчивости к стрессу (Коплик, 2002) и чувствительности к экзогенному мелатонину (Перцов, 2007). У ПК обнаружено повышение ($p < 0,001$) уровня глюкозы в крови $6,20 \pm 0,05$ ммоль/л (АК – $5,02 \pm 0,13$ ммоль/л), что согласуется с аналогичными исследованиями (Абрамова и др., 2019), а употребление фруктозы в течение 10 недель приводит к росту массы тела на 35,8% и указывает на склонность к метаболическим нарушениям (Решетняк и др., 2011). ПК в отличие АК менее подвижны в ночное время со снижением амплитуды ЦР двигательной активности и разрушением ЦР потребления пищи и воды и частично соответствует повышению объема выпитой воды ночью у активных животных (Алексеева и др., 2013).

В условиях перорального потребления Cd у ПК в сравнении с активными повышена подвижность и расход энергии со снижением потребления воды при

разнонаправленном изменении дыхательного коэффициента: снижение у ПК и рост у АК. В сравнении с контролем у АК при потреблении Cd снижаются все виды подвижности и амплитуда ЦР активности животных, а потребление пищи отличается более ранней акрофазой, повышается дыхательный коэффициент и потребление воды. У ПК при потреблении Cd растет расход энергии, но снижается число вертикальных стоек, потребление пищи и дыхательный коэффициент. По данным дисперсионного анализа, индивидуальные особенности крыс и употребление Cd оказывают совместное влияние на все показатели, кроме вертикальной подвижности, что подтверждает действие Cd в зависимости от индивидуальных особенностей поведения животных в открытом поле (Таблица 8).

Оценка индивидуальной хроноадаптации в модели экологического неблагополучия (пероральное поступление кадмия) не проводилась, но показана устойчивость у крыс к световой депривации при активно-поисковом типе поведения (Гостюхина и др., 2022), а механизмы действия кадмия связаны с подавлением высвобождения биогенных аминов мозга (Lafuente et al., 2003), в том числе в зависимости от нейрохимической индивидуальности животных (Исмаилова и др., 2007).

Таблица 8 – Роль факторов «индивидуальность», «группа» и их взаимодействия в изменении показателей поведения и метаболизма у крыс

Показатели	Группа (контроль/опыт)			Индивидуальность (активные/ пассивные)			Группа/ Индивидуальность		
	F _{1,252}	η^2_p	P	F _{1,252}	η^2_p	P	F _{1,252}	η^2_p	P
Двигательная активность	10,1	0,04	<0,01*	3,06	0,01	>0,05	16,1	0,06	<0,001*
Вертикальная подвижность	19,0	0,07	<0,001*	2,10	0,01	>0,05	2,49	0,01	>0,05
Потребление пищи	14,0	0,06	<0,001*	8,78	0,03	<0,01*	9,16	0,03	<0,01*
Потребление воды	0,12	0,00	>0,05	12,0	0,05	<0,001*	18,4	0,07	<0,001*
Расход энергии	3,71	0,01	>0,05	58,0	0,19	<0,001*	33,0	0,12	<0,001*
Дыхательный коэффициент	21,9	0,08	<0,001*	69,4	0,22	<0,001*	95,6	0,28	<0,001*

Примечание: показатели ANOVA F – фактическое значение критерия Фишера с числом степеней свобод; η^2_p – размер эффекта различных переменных в моделях; P – уровень значимости F

Ограничения исследований

Основным ограничением настоящего исследования является узкий возрастной диапазон обследованных лиц, отсутствие инструментально регистрируемых показателей циркадианной ритмичности и сна у лиц с различными хронотипологическими особенностями. Не представлялось возможным оценить в популяции действие изолированных социальных факторов, а также влияние только одного ксенобиотика из-за совместного влияния ряда факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные и анализ литературы позволяют сформулировать концепцию о роли режима питания в формировании неоптимального пищевого статуса с участием механизмов биоритмологической организации функций. Рассогласование вечерней социальной активности и ритмов окружающей среды ухудшает психоэмоциональное состояние, что повышает уровень кортизола, снижает антиоксидантную защиту, приводя к изменению маркеров десинхронизации и нарушению режима питания (внешний десинхроноз) с нарушением формирования оптимального пищевого статуса.

В условиях экологического неблагополучия наблюдается комплексное действие антропогенных и социальных факторов, приводя к снижению антиоксидантного статуса и более выраженному напряжению адаптивных механизмов с одновременным проявлением внутреннего и внешнего десинхроноза, что сопровождается нарушением режима питания и формированием неоптимального пищевого статуса. У юношей изменения проявляются по большему числу маркеров ритмичности, указывая на лабильный ритмостаз, в сравнении с девушками, при действии комплекса внешних факторов, оказывающих хрономодулирующий эффект.

В модели экологического неблагополучия у крыс-самцов изолированное поступление одного из ксенобиотиков (кадмий) вызывает оксидативный стресс и модуляцию регуляторных механизмов ритмичности нейроэндокринных функций с рассогласованием ряда функций относительно ритмов окружающей среды, в том

числе и со смещением околосуточного потребления пищи на период покоя (день). Питание, снижающее накопление кадмия, повышает антиоксидантный статус и сохраняет околосуточную ритмичность, подтверждая роль кадмия в оксидативном механизме десинхронизации. Индивидуальные особенности хроноадаптации у крыс зависят от их поведенческих различий.

Следовательно, десинхронизация режима питания сопровождается неоптимальным пищевым статусом и нарушением ритмических функций, что усугубляется действием ксенобиотиков за счет окислительного стресса с формированием внутреннего десинхроноза (Рисунок 11).



Рисунок 11 – Возможные пути биоритмологической организации функций при адаптации организма к факторам внешней среды

ВЫВОДЫ

1. Под действием ночной социальной активности (кратковременная сменная работа, вечерний хронотип), нарушающей поведение в цикле сон – бодрствование, у людей наблюдается рост тревожности, ухудшение качества сна и снижение антиоксидантной защиты. Увеличение частоты ночного употребления пищи,

смещение фазы приема пищи на позднее время, инверсия суточных ритмов гормонов (повышение кортизола и понижение мелатонина вечером) сопряжены с формированием неоптимального пищевого статуса.

2. Вечерний хронотип по фазовым различиям в цикле сон – бодрствование характеризуется склонностями к запаздыванию утреннего пробуждения и запаздыванию вечернего отхода ко сну. Запаздывание утреннего пробуждения коррелирует с наличием аллелей rs2640909 в гене PER3 или rs1159814 в гене ROR α , указывая на его генетическую детерминацию, что не соответствует вынужденной утренней активности с возможным рассогласованием между 24-часовыми социальными и околосоуточными биологическими ритмами.

3. Предрасположенность к запаздыванию утреннего пробуждения влияет на особенности пищевого статуса лиц вечернего хронотипа: пропуски завтрака, поздний прием пищи вечером, склонность к бесконтрольному и эмоциональному питанию, рост потребления углеводов. Запаздывание отхода ко сну влияет на калорийность питания за счет роста в рационе углеводов и жиров.

4. У лиц вечернего хронотипа с запаздыванием утреннего подъема, в отличие от обследуемых с запаздыванием отхода ко сну, более выражено рассогласование ритмов гормонов с вечерним повышением кортизола и снижением мелатонина, сопровождаемое эмоциональной нестабильностью, нарушением качества сна и снижением антиоксидантов в слюне.

5. В условиях экологического неблагополучия в сравнении с «чистым регионом» повышена концентрация кадмия в слюне и волосах, а в фактическом питании сочетается дефицит белка, ПНЖК, витаминов (А, С, D, В5), макроэлементов (К, Са, Mg, Р).

6. Совместное действие неблагоприятных социальных и экологических факторов приводит к формированию хронического стресса с повышением среднего уровня кортизола на 74%, снижением антиоксидантов в слюне на 66% и с вечерним снижением мелатонина, лептина, повышением числа ночных приемов пищи (на 26%, 20%, в 3,5 раза, соответственно) на фоне роста эмоциональной

нестабильности и ухудшения сна. Юноши характеризовались лабильным ритмостазом в сравнении с девушками.

7. В экспериментальной модели экологического неблагополучия изолированное действие кадмия на крыс (1 месяц, 50 ppm) инициирует окислительный стресс со снижением уровня глутатиона и антиоксидантных ферментов, что сопровождается изменением амплитудно-фазовых характеристик циркадианных ритмов (кортизол, мелатонин, тестостерон) с разрушением околосоуточной ритмичности (эстрадиол) и морфофункциональными нарушениями в мембранах эритроцитов.

8. Пероральное поступление кадмия снижает активности крыс со сдвигом потребления пищи на период покоя (день), что вызывает метаболические изменения (снижение массы тела и энергетического обмена, повышение уровня глюкозы крови и дыхательного коэффициента). Кисломолочный продукт, препятствующий накоплению кадмия, позволяет сохранять циркадианную ритмичность.

9. Индивидуальные особенности хроноадаптации у крыс зависят от их поведенческих различий в тесте «открытое поле». У «активных» животных наблюдается выраженная околосоуточная ритмичность, у «пассивных» отсутствует циркадианный ритм приема пищи и воды. Под действием кадмия у «активных» наблюдается смещение акрофазы потребления пищи на более раннее время, в отличие от «пассивных» крыс.

10. Предложена концепция формирования неоптимального пищевого статуса как результата сдвига приемов пищи на более позднее время, вызванного рассогласованием околосоуточной ритмичности физиологических процессов при неблагоприятных социальных (кратковременная сменная работа, предпочтение вечерней активности) и экологических условиях.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для лиц с наличием ночного бодрствования как специфической группы населения необходим мониторинг питания. Продукты функционального назначения должны учитывать дефицит в питании витаминов (А, С и группы В), ПНЖК и белка. Рекомендуется при ежегодной диспансеризации проводить оценку психоэмоционального состояния и склонности к нарушению пищевого поведения.

2. В условиях экологического неблагополучия может использоваться неинвазивный анализ гормонов слюны, а выявленные отклонения его показателей могут являться маркером нарушений с рекомендацией по проведению дополнительного диагностического обследования.

3. В условиях экологического неблагополучия необходимо использование продуктов функционального назначения, обогащенных белком, ПНЖК, витаминами (А, С, D, Е, В5), элементами (К, Са, Mg, Р), а также использование кисломолочных синбиотических продуктов на основе молочных белков и лактулозы.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Работы, опубликованные по теме диссертации в рецензируемых изданиях
из перечня ВАК и индексируемых в иностранных базах:

1. **Будкевич, Р.О.** Особенности питания и околосуточной динамики показателей смешанной слюны у студентов вечернего хронотипа / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич, О.Е. Бакуменко // Современные вопросы биомедицины. 2024. № 2(8). **ВАК**.
2. Putilov, A.A. Overlap between individual variation in personality traits and sleep-wake behavior / A.A. Putilov, V.V. Nechunaev, **R.O. Budkevich** et al. // Current Psychology. 2023. Vol. 42. № 2. P. 1070-1082. **WOS, Scopus**.
3. Putilov, A.A. When early and late risers were left to their own devices: six distinct chronotypes under "lockdown" remained dissimilar on their sleep and health problems / A.A. Putilov, D.S. Sveshnikov, Z.V. Bakaeva, ... **R.O. Budkevich** et al. // Chronobiol International. 2022. №1 (39). P.5-11. **WOS, Scopus**.
4. **Будкевич, Р.О.** Пищевое поведение, самооценка сна и особенности эмоциональной сферы личности у студентов крайних хронотипов / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич, С.Н. Коломейчук и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. № 4-2(121). С. 19-23. **Scopus**.
5. Putilov, A.A. A six-factor structure of individual variation in the tendencies to become sleepy and to sleep at different times of the day / A.A. Putilov, E.V. Budkevich, E.L. Tinkova, ... **R.O. Budkevich** // Acta Psychologica (Amst). 2021. Vol. 217. A.No.103327. **WOS, Scopus**.
6. Putilov, A.A. Differences between male and female university students in sleepiness, weekday sleep loss, and weekend sleep duration // A.A. Putilov, D.S. Sveshnikov, Z.B. Bakaeva, ... **R.O. Budkevich** et al. // Journal of Adolescence. 2021. Vol. 88. P.84-96. **WOS, Scopus**.
7. **Budkevich, R.O.** Chronobiological traits predict the restrained, uncontrolled, and emotional eating behaviors of female university students / R.O. Budkevich, A.A. Putilov, E.L. Tinkova, E.V. Budkevich // Chronobiol International. 2021. №7(38). P.1032-1041. **WOS, Scopus**.
8. Demchenkov, E.L. Usage of atomic force microscopy for detection of the damaging effect of CdCl₂ on red blood cells membrane / E.L. Demchenkov, A.A. Nagdalian, **R.O. Budkevich**, N.P. Oboturova et al. // Ecotoxicology and Environmental Safety. 2021. Vol. 208. A.No. 111683. **WOS, Scopus**.
9. Рябцева С.А. Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы / С.А. Рябцева, А.Г. Храмов, **Р.О. Будкевич** и др. // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, № 2. – С. 5-20. **Scopus**.
10. Budkevich, R.O. Nutritional status of polluted region: evaluating student food diary / **R.O. Budkevich**, E.V. Budkevich, T.N. Banshchikova, O.E. Bakumenko et al. // IOP Conference Series: Earth and Environmental Science. 2020. №.1(613). A.No. 012021. **WOS, Scopus**.
11. **Budkevich, R.O.** Gender-Related Parameters of Higher Nervous Activity, Daily Cortisol Dynamics, and Antioxidant Status in Students / R.O. Budkevich, E. V. Budkevich // Human Physiology. 2019. V. 45, No. 1. P. 98-103. **Scopus**.
12. **Будкевич, Р.О.** Тревожность, самооценка сна, кортизол и антиоксидантная

активность слюны у студентов при эпизодической сменной работе / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. № 4-2(118). С. 21-25. **Scopus**.

13. Dorokhov, V.B. An hour in the morning is worth two in the evening: association of morning component of morningness–eveningness with single nucleotide polymorphisms in circadian clock genes / V.B. Dorokhov, A.N. Puchkova, ... **R.O. Budkevich**, ... A.A. Putilov // Biological Rhythm Research. 2018. № 4(49). P. 622-642. **WOS, Scopus**.

14. **Будкевич, Р.О.** Качество сна и уровень гормонов в утренние и вечерние часы в условиях загрязнения окружающей среды / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. № 10 (117). С. 10-15. **Scopus**.

15. Dorokhov, V.B. A pilot replication study of two PER3 single nucleotide polymorphisms as potential genetic markers for morning and evening earliness-lateness / V.B. Dorokhov, A.N. Puchkova, ... **R.O. Budkevich**, ... A.A. Putilov // Biological Rhythm Research. 2017. № 4(48). P. 531-540. **WOS, Scopus**.

16. **Budkevich, R.O.** Daytime sleepiness and saliva hormones fluctuations in men under toxic stress / R.O. Budkevich, E.V. Budkevich, T.N. Bobrysheva // Medical News of North Caucasus. 2017. №3 (12). P. 265-269. **Scopus**.

17. Putilov, A.A. Reliability and external validity of the six scales of 72-item Sleep-Wake Pattern Assessment Questionnaire (SWPAQ) / A.A. Putilov, O.G. Donskaya, E.V. **Budkevich, R.O.** Budkevich // Biological Rhythm Research. 2017. №2(48). P. 275–285. **WOS, Scopus**.

18. **Будкевич, Р.О.** Влияние употребления фруктозы на массу тела крыс в зависимости от их устойчивости к эмоциональному стрессу / Р.О. Будкевич, Ю.С. Гатина, Е.В. Будкевич // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015. № 3(10). С. 306-307. **Scopus**.

19. **Будкевич Р.О.** Влияние ночного употребления пищи у студентов на некоторые их физиологические показатели / Р.О. Будкевич, О.Е. Бакуменко, И.А. Евдокимов, Е.В. Будкевич // Вопросы питания. 2014. № 3(83). С. 17-24. **Scopus**.

Объект интеллектуальной собственности:

20. **Будкевич Р.О.** База данных анкетирования показателей цикла сон-бодрствование и пищевого поведения у лиц 17-23 лет в Ставропольском крае // Роспатент 2025. Свидетельство №2025620502, дата гос. рег. 28.01.2025.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АК – активные крысы в тесте «открытое поле»
ПК – пассивные крысы в тесте «открытое поле»
ВХТ – вечерний хронотип
ИМТ – индекс массы тела
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
РЖ – ротовая жидкость
САОА – совокупная антиоксидантная активность
ТБК-АП – активные продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой
УХТ – утренний хронотип
УЭН – условиях экологического неблагополучия
ЦР – циркадианные ритмы
Cd – кадмий
EPQ – Eysenck Personality Questionnaire, Личностный опросник по Айзенку
MEQ – Morningness-Eveningness questionnaire, утренне-вечерний опросник Хорна – Остберга
SWPAQ – Sleep–Wake–Pattern Assessment Questionnaire, анкета оценки паттернов сна-бодрствования