

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет»

На правах рукописи



Будкевич Роман Олегович

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

Специальность 1.5.5. – Физиология человека и животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени доктора биологических наук

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

Ставрополь – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
ГЛАВА 1. Обзор литературы	14
1.1. Хронобиология циркадианной ритмичности и хрононутрициология	14
1.2. Хронотипология и десинхронизация околосуточной ритмичности в формировании пищевого статуса	34
1.3. Региональные особенности экологической обстановки.....	55
1.4. Хроноадаптация и использование хронобиотиков	59
ГЛАВА 2. Материалы и методы	73
2.1. Общая характеристика организации исследования	73
2.2. Методы исследований	80
2.3 Методы обработки результатов исследований	93
ГЛАВА 3. Результаты исследований	95
3.1. Хрононутрициологические особенности адаптации при действии десинхронизирующих факторов образа жизни	95
3.2. Хронобиологическая индивидуальность и ее генетические особенности	112
3.3 Влияние хронобиологической индивидуальности на особенности питания и адаптацию	123
3.4. Употребление нутриентов и околосуточный режим питания в экологически неблагоприятном регионе	156
3.5.Влияние условий экологического неблагополучия на психоэмоциональное состояние и изменение физиологических показателей	164
3.6. Экспериментальное влияние кадмия <i>in vitro</i> и на антиоксидантную систему крыс в модели экологического неблагополучия	180
3.7. Особенности циркадианной ритмичности у крыс в модели экологического неблагополучия	189
ГЛАВА 4. Обсуждение результатов	227
4.1. Хронофизиологические особенности питания и адаптации	227

4.2. Хронобиологические аспекты пищевого статуса и адаптации в условиях действия факторов экологического неблагополучия	249
4.3. Изучение влияния кадмия в экспериментах	254
4.4. Ограничения исследований	272
Заключение	273
Выводы	275
Практические рекомендации	277
Список сокращений	278
Список литературы	279
Приложение	349

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Адаптация организма к различным условиям деятельности и факторам внешней среды включает 24-часовую ритмическую организацию (Агаджанян, Радыш, 2013). 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). 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 положительно 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; Naarhuis 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 околосуточной 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 околосуточной 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 околосуточной 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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Хронобиология циркадианной ритмичности и хрононутрициология

Процессы жизнедеятельности организма реализуются в связи со временем и имеют закономерную периодичность. Ритмичность как свойство, присущее живой природе, является базовым и рассматривается философами и учеными с древности до формирования отдельного направления в науке – хронобиологии. С момента основания Международного общества по изучению биологических ритмов в 1937 году началось развитие научного изучения фактора времени в науках о жизни (Хильдебрандт и др., 2006; Рапопорт, Чибисов, 2018). Биоритмология (хронобиология) как научное направление стало рассматриваться с 1960 г, когда был проведен первый международный симпозиум по биологическим часам в Колд-Спринг-Харборе (Путилов, 2016). В 1969 году термин «хронобиология» впервые был использован Францем Халбергом в журнале «Годовой обзор физиологии». С появлением данного термина в Оксфордском медицинском словаре его использование расширилось, и была признана новая междисциплинарная наука – хронобиология (Алякринский, 1983; Хетагурова, 2013; Рапопорт, Чибисов, 2018).

Современная хронобиология рассматривает ритмические процессы в организме во взаимосвязи с явлениями в неживой природе, такими как лунные, земные, солнечные и другие космические циклы, а также со сменой цикла дня и ночи (Алякринский, 1983; Степанова, 1986; Халберг и др., 2008; Бреус, 2018). Одним из ведущих периодических процессов является околосуточная ритмичность, которая близка к суточному (24-часовому) ритму внешней среды, и, по предложению Ф. Халберга в 1959 году, обозначена термином с префиксом «цирка-» (около-), а околосуточный ритм назван циркадианным (Halberg, 1959; Kuhlman et al., 2018). Это в значительной степени способствовало развитию исследований в хронобиологии, посвященных изучению циркадианных ритмов

(ЦР) (Pittendrigh, 1993) и развитию фундаментальных исследований особенностей ЦР в функционировании организма (Vitaterna et al., 2001; Rosenwasser et al., 2015; Patke et al., 2020). Суточные колебания функций обеспечивают синхронизацию процессов в организме к ряду гелиофизических процессов, а большинство физиологических и биохимических процессов связаны именно с ЦР, включающей два компонента: эндогенный (суточные ритмы физиологических функций) и экзогенный (воздействие внешней среды).

Эндогенный механизм ЦР генерирует колебания даже при отсутствии сигналов окружающей среды, вовлекая широкий спектр биологических процессов, включая нейроэндокринные, метаболические и поведенческие функции (Patke et al., 2020). Большинство периферических органов и тканей могут проявлять ЦР изолированно, что выявлено при культивировании *in vitro* (Yamazaki et al., 2000). В основе эндогенной ритмичности лежат молекулярные механизмы биологических часов, детерминированные генетическими механизмами. В начале 1990-х исследователи описали первую циркадианную мутацию мыши, названную *Clock*, а в 1997 году ген, затронутый этой мутацией, стал первым клонированным геном циркадных часов млекопитающих (King, Takahashi, 2000). К настоящему времени показана широкая генетическая основа ЦР в норме и при патологии (Rijo-Ferreira, Takahashi, 2019; Patke et al., 2020). Суточные ритмы в поведении, физиологии и обмене веществ являются неотъемлемой частью гомеостаза, а их структура зависит от взаимодействия между эндогенными молекулярно-генетическими циркадными часами 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).

Автономные внутриклеточные ритмы поддерживаются на молекулярном уровне с помощью часовых генов и белков, которые образуют транскрипционно-трансляционную петлю обратной связи (transcription–translation feedback loop – TTFL), которая работает в 24-часовом цикле, активируя ритмический каскад транскрипционных и посттранскрипционных событий с участием тысяч генов-мишеней. Основной TTFL управляется четырьмя интегральными часовыми

белками: двумя активаторами транскрипции (гетеродимеры CLOCK-BMAL1) и двумя репрессорами (PER и CRY). Основная петля включает комплекс CLOCK-BMAL1 который активирует транскрипцию (через E/E'-box Enhancer Box) промоторов генов-мишеней семейства Period (PER1, PER2, PER3) и Cryptochrome (CRY1, CRY2). Эти гены включают негативные элементы, ослабляющие основную петлю. Белки-транскрипты PER и CRY связываются, накапливаются в цитоплазме в течение дня, перемещаются в ядро и взаимодействуют с комплексом CLOCK-BMAL1, ослабляя собственную транскрипцию (Рисунок 1).

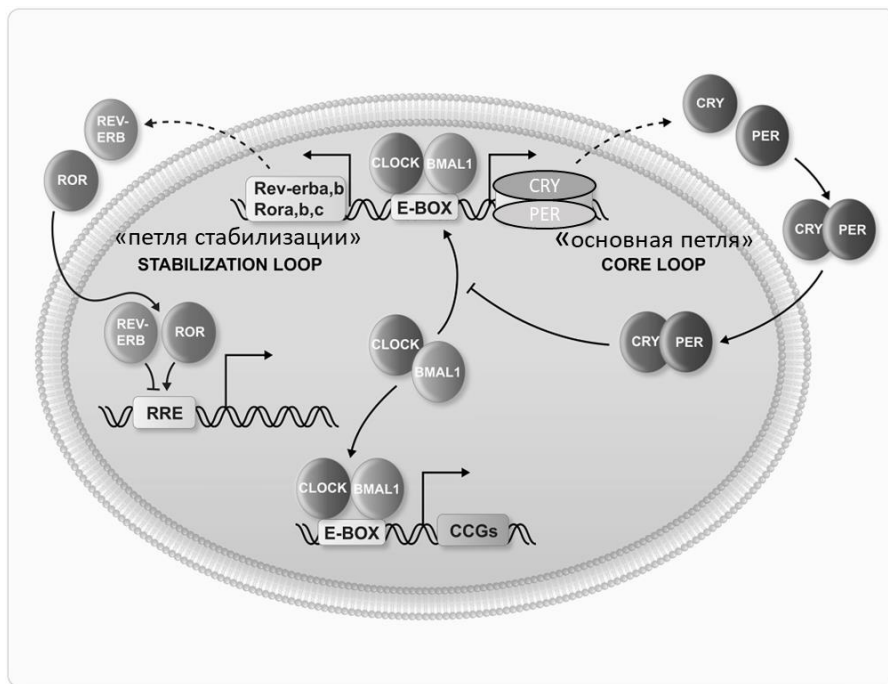


Рисунок 1 – Циркадные молекулярные часы у млекопитающих по механизму транскрипционно-трансляционной петли обратной связи по Chamorro et al., 2023

Ночью белки PER и CRY подвергаются убиквитинированию и распадаются в протеосомах. Важную модуляторную роль играет фосфорилирование киназой (CKIε и CKIδ). Этот цикл длится приблизительно 24 часа и является ключевым для ЦР млекопитающих. Вспомогательная петля или петля стабилизации позволяет точно регулировать механизм циркадных часов. Он состоит из комплекса CLOCK-BMAL1, который индуцирует экспрессию ядерных рецепторов REV-ERBα/β и ретиноидного орфанного рецептора α (RORα/β/γ), обеспечивая ритмическую экспрессию BMAL1. REV-ERB репрессируют

транскрипцию BMAL1, в то время как ROR активируют его путем конкуренции с REV-ERB за связывание ROR-чувствительными элементами (RREs) в промоторе гена BMAL1 (Gross, 2007; Mohawk et al., 2012; Partch et al., 2014; Пучкова, 2017; Patke et al., 2020; Fagiani et al., 2022; Chamorro et al., 2023). Экзогенное воздействие внешней среды на ЦР реализуется у млекопитающих на системном уровне и представлено распределенной иерархической системой, состоящей из управляющего центра, который находится в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, синхронизирующего периферические пейсмейкеры в органах, тканях и клетках (Dibner et al., 2010). В СХЯ постоянно экспрессируется CLOCK, а транскрипция BMAL1 максимальна ночью. Наличие кооперации двух TTFL обеспечивает устойчивость к шуму и возмущениям окружающей среды, помогая поддерживать точную циркадную синхронизацию, а также генерировать фазовые задержки в циркадной транскрипционной продукции, которые оптимально определяют время экспрессии генов для локальных ритмов (Brown et al., 2012). В многоклеточных организмах содержатся формирующие циркадианную систему многочисленные пейсмейкеры («часы»), обнаруженные во всех основных тканях. Периферические пейсмейкеры управляют локальными процессами. Например, печеночные часы регулируют контроль гликемии натощак и выведение глюкозы (Lamia et al., 2008), часы поджелудочной железы регулируют секрецию инсулина и его реакцию на глюкозу (Sadacca et al., 2011), жировые часы регулируют накопление и мобилизацию липидов (Shostak et al., 2013), а часы скелетных мышц регулируют поглощение и метаболизм глюкозы (Dyar et al., 2014). Система состоит из автономных пейсмейкеров с собственной ритмичностью, которые синхронизуются ведущим осциллятором, позволяя согласовать с внешними сигналами времени для оптимального существования организма (Reppert, 2002). СХЯ считается доминирующим циркадианным водителем ритма, что было показано еще в начале 1970-х годов (Vitaterna et al., 2001). В основе механизма синхронизации лежат сложные молекулярные механизмы, которые позволяют прогнозировать 24-часовые изменения в окружающей среде. Ведущим синхронизирующим фактором окружающей среды является чередование света и

темноты. Данные сигналы через ганглиозные клетки сетчатки глаза и ретино-гипоталамический тракт навязывают функциональную активность клеткам СХЯ, являясь «времязадателем» (zeitgeber), последний синхронизирует периферические осцилляторы организма через ядра гипоталамуса по путям гормональной регуляции и вегетативной нервной системы (Skene et al., 2012). Наряду с наиболее изученным влиянием суточного чередования света и темноты показана роль пищи в организации ЦР. В 2010 году в обзорной статье нами высказана возможность управления биоритмами с возможностью создания функциональных продуктов (Будкевич и др., 2010а), что послужило основой и стратегией для наших дальнейших исследований в области хрононутрициологии.

Хрононутрициология: околосуточное пищевое поведение, режим питания и роль нутриентов. Развитие хронобиологии связано с формированием относительно нового научного направления, определяемого как хрононутрициология (Chrononutrition / Chrono-Nutrition). Термин «хрононутрициология» впервые был применен в 2005 году японскими учеными в учебнике по питанию на японском языке, а первая книга «Хрононутрициология» опубликована этими же авторами в 2009 году (Oda, 2015). Историческим началом этих исследований считается изучение голубей Шарлем Шоссе в 1832 году (Reinberg, Smolensky, 1983), но только в 1968 году данное направление получило развитие в рамках хронобиологии при рассмотрении пищевого триптофана как синхронизатора с внешними факторами окружающей среды. В первых публикациях исследователи изучали добавление триптофана в стандартную детскую смесь и наблюдали улучшение развитие ритмов сна/бодрствования (Aparicio et al., 2007), а использование молочной смеси «день/ночь» способствовало закреплению ритма сна – бодрствования у детей, находящихся на искусственном вскармливании (Aparicio et al., 2007; Cubero et al., 2007). В недавнем обзоре показано развитие данного направления и динамика роста публикационной активности. С 2007 г. по июнь 2019 г. было опубликовано от 34 до 40 научных сообщений по этому вопросу, но только в пятнадцати статьях были опубликованы оригинальные наблюдения (Dufoo-Hurtado et al., 2020). По данным PubMed, с 2019

по 2023 гг. с термином «хрононутрициология» проиндексировано более 160 публикаций, что подтверждает рост интереса к данной научной области.

Под термином «хрононутрициология» один из его авторов, Hiroaki Oda, понимал две важные функции: 1) время приема пищи важно для нашего здоровья, и 2) роль времени приема пищи – в вовлечении «часов» тела. При этом одной из основных целей хрононутрициологии предполагалось установление хорошо регулируемой «умной еды» (Smart Nutri Style), которая учитывает то, как люди едят или какой стиль питания используется, чтобы выбрать лучшее для здоровья (Oda, 2015). В другом обзоре в рамках хрононутрициологии как развивающейся дисциплины рассматривается тесная связь между эндогенными ЦР и метаболизмом. ЦР метаболической функции рассматривают на уровнях от внутриклеточной биохимии до физиологии всего организма и даже постпрандиальных реакций (Johnston et al., 2016). Хрононутрициология предполагает, что питательные вещества или время приема пищи сами по себе положительно или отрицательно влияют на систему циркадных часов, а десинхронизация биологических ритмов может негативно повлиять на выбор времени и продуктов питания (Crispim, Mota, 2019). С накоплением фактического материала более глобальным становится понимание данного направления. По мнению Flanagan, «хрононутрициология – это изучение взаимодействия между биологическими ритмами и питанием, а также связи между этими факторами и здоровьем человека, что включает распределение энергии, частоту и регулярность приема пищи, продолжительность периода приема пищи и роль этих факторов для метаболического здоровья и риска хронических заболеваний» (Flanagan et al., 2021).

Первые исследования роли времени питания были проведены более 100 лет назад и не имели отношения к хронобиологии, а были проведены в психобиологии. В 1922 Курт Рихтер выявил у крыс устойчивые паттерны поведения, связанного с поиском пищи, в ответ на ограниченный график кормления (restricted feeding schedule). У крыс, содержащихся в постоянных условиях окружающей среды, зафиксировано снижение активности в беговом колесе после кормления, а затем

быстрое увеличение в часы, предшествующие повторному кормлению. Ежедневный 24-часовой режим сохранялся и, как было обнаружено, зависел от времени подачи пищи (Richter, 1922). Это было названо антиципационной активностью пищи (food anticipatory activity), или активностью ожидания пищи, а многолетние исследования привели к появлению теории «пищевого навязывания» или «захвата пищей поведения» (theory of food-entrainment) (Mistlberger, 2011). Условия ограниченного графика кормления у грызунов, основанного на временном ограничении доступности пищи с дополнительным ограничением калорийности или без него, приводили к согласованию ритмов поведения (двигательная активность) и физиологических ритмов (температура тела, выработка гормонов) со временем приема пищи. Впоследствии было установлено, что связанные с пищей ритмы могут проявляться независимо от СХЯ, а разрушение СХЯ у крыс не ослабляет активность ожидания пищи в ответ на условия ограниченного по времени кормления (Stephan et al., 1979; Davidson, 2019).

Синхронизация ЦР лежит в основе ряда процессов, обусловленных пищевым увлечением (Stephan, 2002). Это привело к концепции «осциллятора пищевого увлечения» (food-entrainable oscillator), или автономного пищевого осциллятора (АПО), способного управлять поведением, связанным с едой, но не входящего в структуры СХЯ при регуляции ЦР (Stephan, 2002; Pendergast, Yamazaki, 2018). На основании экспериментов на животных сформировалось представление, что в обычных условиях навязывание ритма происходит с участием СХЯ (Рисунок 2А), в условиях ограниченного графика кормления периферические часы быстро переключают синхронизацию на время приема пищи (Рисунок 2Б) с учетом наличия АПО. Однако несмотря на многолетние исследования физиологическая основа и потенциальное местонахождение АПО остаются неясными (Bechtold, 2008; Pendergast, Yamazaki, 2018; Flanagan et al., 2021).

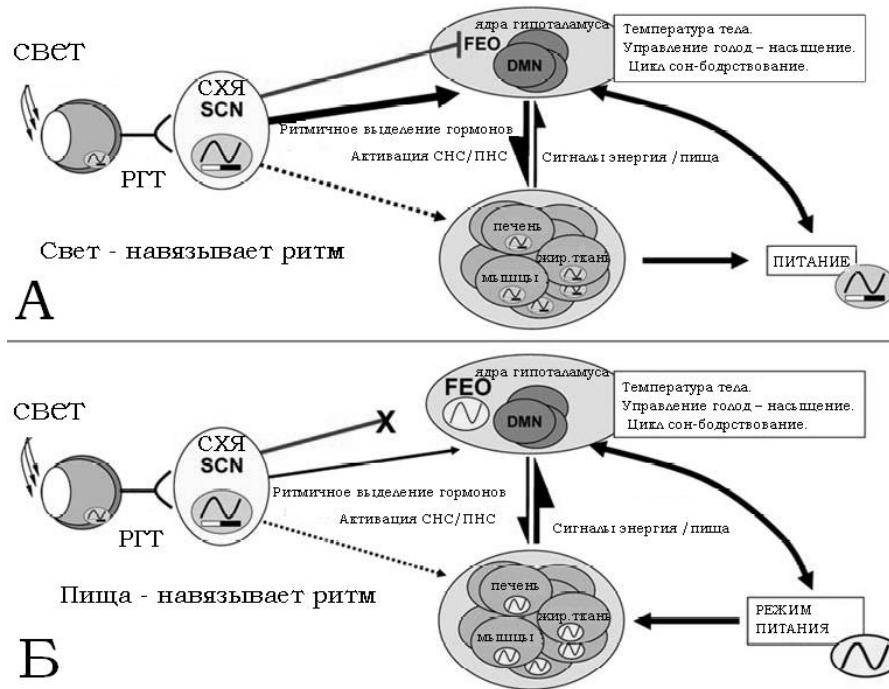


Рисунок 2 – Синхронизация циркадианной ритмики светом и питанием по Bechtold, 2008, FEO – food-entrainable oscillator (автономный пищевой осциллятор)

Исследования по расшифровке молекулярных компонентов АПО показали, что классические циркадные гены не нужны для АПО, а неканонический механизм хронометража может управлять АПО (Pendergast et al., 2009; Pendergast et al., 2017). В то же время некоторые исследования демонстрируют участие часовых генов дорсомедиальных ядер в модуляции активности ожидания пищи (Fuller et al., 2009; Gopalakrishnan, Kannan, 2021).

Париетальные клетки желудка совместно экспрессируют грелин и белки циркадных часов PER1 и PER2, а поскольку активность ожидания пищи снижается у мышей с нокаутом рецептора грелина, то клетки желудка могут выступать как АПО, предвосхищая время приема пищи (LeSauter, et al., 2009). В условиях ограниченного графика кормления время приема пищи сильно влияет на молекулярные часы за пределами СХЯ, являясь «времязадателем» для периферических тканей. Например, у мышей с исключительно дневным питанием наблюдается быстрый сдвиг фазы ритмов часовых генов в периферических тканях в соответствии с новым режимом кормления, а фазы часовых генов СХЯ при этом

соответствуют ритму свет – темнота (Tahara et al., 2010). В условиях ограниченного кормления в регуляцию ритмов периферических генов вовлекаются гормоны (кортикостерон, грелин, лептин, глюкагон, инсулин, инсулиноподобный фактор роста-1) и питательные вещества (глюкоза, жирные кислоты) (Flanagan et al., 2021). Предполагается, что инсулин и инсулиноподобный фактор роста-1 могут быть постпрандиальными сигналами времени приема пищи для клеточных часов по всему телу (Crosby et al., 2019). Потребление пищи может быть важным сигналом для периферических циркадных часов по изменению нейроэндокринного баланса, метаболитов пищеварения и активности метаболизма, поскольку переход между циклами кормления и голодания требует различной группы транскрипционных факторов и соответствующих белков, имеющих суточную периодичность. Генетические механизмы, максимально активные в течение дня, связаны с гликогенезом и липогенезом в механизме пополнения запасов энергии, а вечерняя генетическая активность в ситуации голодания в основном связана с ростом восстановления в форме гликогенолиза и липолиза (Allison, Goel, 2018; Ruddick-Collins et al., 2020).

Относительно новый подход в рамках хрононутрициологии включает взаимодействия между компонентами пищи и ЦР в разработке устойчивых стратегий управления весом (Ahluwalia, 2022; Barrea, 2022), а также рассмотрение времени приема пищи, включая пропуск и частоту приемов пищи, ночные приемы пищи и питание в пост Рамадан, во время беременности на состояние здоровья беременных женщин и их детей (Chen et al., 2023).

Околосуточная регуляция приема пищи. Современное изучение проблемы взаимосвязи питания и ЦР отражено в ряде обзоров и метаанализов (Johnston, 2014; Oosterman, et al., 2015; Johnston, et al., 2016; Oike, 2017; Bae, et al., 2019; Reinke, Asher, 2019; Cedernaes et al., 2019; Adafer et al., 2020; Flanagan et al., 2021; Franzago et al., 2023), что позволяет расширить понимание этой проблемы. Прием пищи обусловлен сложной структурой пищевого поведения под управлением ЦНС, в котором взаимодействуют несколько элементов регуляции: поведение (выбор пищи, физическая активность, сон), вегетативная нервная система (ВНС) и

нейроэндокринная система, участвующие в регуляции приема пищи, поддержании расхода энергии и метаболических процессов. Контроль приема пищи как элемента пищевого поведения зависит от внешних стимулов с преобладанием доступности пищи и ее вкусовых качеств и внутренних, включающих метаболические, нервные и эндокринные сигналы. Контроль потребления пищи в настоящее время признан сложным и в высшей степени интерактивным процессом, включающим гипоталамические связи и функциональные взаимодействия с другими основными областями мозга, такими как корково-лимбическая система и задний мозг, а гомеостатический (краткосрочный/долгосрочный) и гедонический контроль дополняются познанием, эмоциональной регуляцией, включая мотивацию и вознаграждение, а также принятием решений на более высоком когнитивном уровне (Spiegelman, Flier, 2001; Berthoud et al., 2017; Challet, 2019; Flanagan et al., 2021; Franzago et al., 2023).

Гомеостатический контроль. Гомеостатический контроль обеспечивает сохранение и стабильность запасов энергии через пищевые и термогенные реакции (Caron, Richard, 2017). Гомеостатические процессы, регулирующие потребление пищи, зависят от баланса активности орексигенных и анорексигенных нейронов. Орексинергическая система постепенно активизируется и повышает стремление к пище в течение фазы голодания (сна) и преимущественно в начале периода активности. В ответ на прием пищи анорексигенные пути увеличивают чувство сытости в течение активной фазы, что снижает гомеостатическое стремление к приему пищи до минимума в начале сна (Challet, 2019). Эти регуляторные нейроны чувствительны к уровням циркулирующих питательных веществ (глюкозы, жирных кислот, аминокислот и др.) и гормонов (лептина, грелина, инсулина, холецистокинина), которые отражают состояние питания и периферические сигналы о запасе энергии (Coll et al., 2007; Williams, Elmquist, 2012). Гомеостатический контроль в головном мозге с участием структур гипоталамуса и ствола мозга связан с интегрированием сигналов голода, потребления пищи, доступности питательных веществ и сигналов о приеме пищи и насыщении (Challet, 2019). Показана вовлеченность циркадианной регуляции в

гомеостатический контроль. При экспериментальном поражении СХЯ, что сопровождается разрушением ритмичности, нарушается нормальный цикл питания – голод, но без существенного изменения общего потребления пищи (Challet, 2019; Mistlberger, Antle, 2011). Пищевое поведение регулируется энергетическими потребностями организма и проявляет циркадные колебания, синхронизированные с циклом свет – темнота и доступностью пищи. Так, у крыс после 24-часового голода с его началом в разное время показано увеличение потребления пищи для восстановления энергии (гомеостатический механизм). В условиях начала голода в темный период (через 12 часов после включения света) с возрастающей продолжительностью (голод от 24 до 66 часов) и восстановлением доступа к пище в разные моменты цикла свет – темнота потребление пищи было связано со временем суток, что указывает на влияние ЦР (хроностатический механизм) и может рассматриваться в связи с чередованием катаболических и анаболических состояний, соответствующих суточным циклам активности (Rivera-Estrada et al., 2018). Наряду с сигналами от СХЯ ряд структур мозга участвуют в гомеостатической регуляции (Paul et al., 2019). Преобладание СХЯ над поведенческими пищевыми ритмами и их маскировка затрудняют исследования, но показана связь периферических часов и ритмов питания. Так, орексигенная популяция нейронов экспрессирует агути-родственный пептид (AgRP) и нейропептид Y (NPY), связанные с приемом пищи, что рассматривается авторами как компонент АПО (Tan et al., 2014). Обширный обзор литературы нейрогенетических механизмов показал, что существуют пути взаимного влияния от СХЯ на регуляцию аппетита и метаболический гомеостаз, а обратно – от структуры питания, цикла поведения сон – бодрствование – на функцию СХЯ (Cedernaes et al., 2019).

Гедонистический контроль. Гедонистический контроль над приемом пищи включает реакции вознаграждения при пищевой стимуляции и дофаминергическую систему, а также опиоидную и эндоканнабиноидную системы (Saper et al., 2002; Caron, Richard, 2017). Показана роль гедонистического влечения к еде при регуляции энергетического баланса, поскольку механизм вознаграждения

пищей является наиболее сильным при выборе питания у людей (Saper et al., 2002). Гомеостатический и гедонический контуры взаимодействуют и регулируют потребление пищи и массу тела на основе внутренних и внешних сигналов (Berthoud et al., 2017). Взаимодействие этих контуров изменяет ценность пищи в зависимости от состояния сытости или голода (Small et al., 2001) и модулирует систему пищевого вознаграждения с участием лептина, грелина и других кишечных гормонов и пептидов (Woodward et al., 2022). Гедонистический контроль над аппетитом разделяют на «приятное» (чувственное удовольствие, гедонистическое воздействие) и «желание» (побудительная значимость, приближение к вознаграждению). Эти два процесса взаимодействуют при вознаграждении пищей, регулируя ее потребление в условиях удовлетворения гомеостатических потребностей (Berridge et al., 2009). Анализ литературы показал, что циркадная система может модулировать обучение, связанное с суточными изменениями вознаграждения в реакциях, вызывающих зависимость. Рассматривается двухсторонний процесс: с одной стороны, ЦР мезолимбической активности, уровня дофамина и активности локальных часовых генов, а с другой – предоставление награды, что способно влиять на ЦР. Данные процессы могут модулироваться факторами внешней среды (Webb, 2009; DePoy et al., 2017).

Существуют доказательства суточных изменений в системе вознаграждения у людей (гедонистический контроль), проявляющихся в повышении «желания» в компоненте вознаграждения в 14 часов дня (Byrne, Murray, 2017). Показан ЦР предпочтения определенных продуктов, в том числе сладостей, соленого, крахмалистых продуктов, фруктов, мяса/птицы, и еды в целом, с повышением уровня голода биологическим вечером (20 ч) и его минимумом утром (8 ч) у здоровых взрослых мужчин (Scheer et al., 2013). Совсем недавно у здоровых молодых людей выявлено более сильное гедонистическое влечение к еде вечером по сравнению с утром. Суточный паттерн гедонистической регуляции аппетита был подтвержден, а также было показано усиление реакции глюкозы и инсулина в вечерний прием пищи. Постпрандиальные уровни грелина и лептина, а также чувства голода и сытости не отличались ни от времени приема пищи, ни от

состояния макронутриентов. Авторы делают вывод, что гомеостатическое стремление к еде не зависело ни от времени приема пищи, ни от состава макронутриентов, а повышенное гедонистическое стремление поесть вечером может стимулировать прием вкусной пищи и чрезмерное потребление энергии. Более низкая вечерняя толерантность к глюкозе отражает неблагоприятное метаболическое состояние в конце дня, особенно после приема пищи, богатой углеводами (Chamorro et al., 2022).

Режим питания и циркадианная ритмичность. Одни из первых исследований о роли времени приема пищи были проведены Францем Халбергом. Начиная с 1967 года его эксперименты затрагивали аспекты периодов времени «когда мы едим». Так, в исследованиях 1975–1985 гг. отмечено, что в условиях равного времени темноты и освещения в течение суток С:Т/12:12 большинство животных выживали, если доступе к пище был в первые 4 часа темного (активного) периода каждый день, но большая часть мышей погибала, если пища была доступна только в течение 4 часов в начале светового периода. При сравнении однократного приема пищи у людей было обнаружено, что вес снижается при употреблении единственной порции за завтраком в сравнении с аналогичным питанием на ужин. Впервые показана роль изменения времени приема пищи людей в повседневной жизни на вес, энергетический обмен и развитие заболеваний (Cornelissen, 2012; Lee et al., 2015). Халберг одним из первых писал о необходимости в диетологии хронобиологического подхода и применения данных принципов при изучении питания. По его мнению, медикаментозному лечению должно предшествовать профилактическое диетическое вмешательство (Halberg, 1989).

Роль суточной организации режима питания рассматривалась в многочисленных исследованиях: за последние 10 лет в PubMed опубликовано 80 обзоров и метаанализов, что свидетельствует об актуальности данного направления, поскольку оно затрагивает такие ключевые болезни цивилизации, как метаболический синдром (Kanbay et al., 2022), ожирение (Davis et al., 2022; Ekiz, Sert, 2023; Tavares et al., 2023) и связанные с ними сердечно-сосудистые заболевания (Yong et al., 2022; Ansu, Knutson, 2023).

В анализе литературы по структуре питания и потребления энергии в течение дня отмечаются сложность данных исследований и различные подходы в организации исследований (Almoosawi et al., 2016). В большинстве исследований используют пищевые 24-часовые дневники с однодневной или многодневной регистрацией употребляемых продуктов (Vossenaar et al., 2009; Almoosawi et al., 2012). Метод 24-часового воспроизведения по памяти рекомендуется НИИ питания при изучении фактического питания населения, причем опрос рекомендуется проводить по структуре «завтрак – обед – ужин», а в зависимости от времени приема выделять второй завтрак, полдник и «на ночь» (Королев, 2016). В международных исследованиях определение случаев приема пищи сильно различается, но преобладают «анкеты частоты приема пищи» (Food frequency questionnaires), которые, как правило, предназначены для сбора данных о среднем потреблении за конкретный отчетный период, а не о времени приема пищи (Leech et al., 2015). Традиционное культурно-социальное разделение на «завтрак», «обед» и «ужин» используется для обозначения времени приема пищи и обусловлено образом жизни в разных культурах (Mäkelä et al., 1999). В исследованиях, проведенных в Швеции, приемы пищи были регламентированы, завтрак определялся как прием пищи утром перед школой, обед – как прием пищи во время обеденного перерыва в школе, а ужин – как основной прием пищи во второй половине дня после школы (Sjöberg et al., 2003). В другом случае стандартный прием пищи (завтрак, поздний завтрак, обед, ужин, поздний ужин или перекус) не позволил исследователям сделать однозначные выводы, и приемы пищи были стандартизированы с использованием статистических методов. Например, два или более приема пищи с временным промежутком в 59 минут считались одним приемом пищи, что позволило выделить не более одного завтрака, обеда и ужина или несколько перекусов (Howarth et al., 2007). Таким образом, культурно обусловленное обозначение «завтрак», «обед» и «ужин» не всегда связаны со временем суток и не позволяют выявить время употребления пищи. Среди взрослых австралийцев в большинстве случаев понимание модели «поздний обед» приходится на 13:00 (Leech et al., 2017), а в испанской популяции «поздний обед»

рассматривается как происходящий после 15:00 (Garaulet et al., 2013), но общим является понимание определения «основного приема пищи», которое рассматривается как прием пищи с наибольшей калорийностью (Garaulet et al., 2013; Leech et al., 2017). Из-за отсутствия единого стандартизированного понимания определения «прием пищи» был предложен термин «событие приема пищи» (eating occasion), охватывающий любой случай, когда потребляются калории, в качестве нейтрального дескриптора, который охватывает все культурно нагруженные ярлыки для блюд или закусок (Mäkelä et al., 1999). Некоторые исследователи применяют 15-минутный период как минимальный, чтобы различать «событие приема пищи» (Leech et al., 2017). Однако применение подхода с использованием «событие приема пищи» не лишен проблем с точностью результатов (Bellisle et al., 1997; Lopes et al., 2017; Leech et al., 2017), что позволяет использовать традиционное разделение на «завтрак», «обед», «ужин» и «перекус» с учетом мнения опрашиваемых.

Роль нутриентов в организации циркадианной ритмичности. Пищевые компоненты, в том числе макроэлементы и биологически активные вещества, также могут (прямо или косвенно) регулировать экспрессию генов (Haro et al., 2019). Данная область знаний включает нутригенетику и нутригеномику. Нутригеномика рассматривает взаимодействия между питательными веществами и экспрессией генов, а также выявляет механизмы влияния компонентов пищи на здоровье человека. Нутригенетика изучает генетические различия в геноме отдельных пациентов и их использование для составления диетических рекомендаций в персонализированном питании (Subbiah, 2007). Пища в этом случае – не только источник энергии и питательных веществ, но и сигнал для активации биохимических путей. Компоненты пищи регулируют экспрессию генов посредством изменений в структуре хроматина (включая метилирование ДНК и модификацию гистонов), некодирующих РНК, активации факторов транскрипции посредством сигнальных каскадов или прямого связывания лигандов с ядерными рецепторами (Mierziak et al., 2021). В этот процесс вовлечены гены, регулирующие ЦР, так как в зависимости от генотипов циркадных часов (полиморфизм генов

CLOCK, PER2 и CRY1) и модели потребления макронутриентов (соотношение жиры / углеводы) выявляется предрасположенность к ожирению (Shon et al., 2022). Как рассмотрено выше, питание/голод может действовать как импульс для периферических часов с минимальным влиянием на СХЯ, но компоненты питания могут влиять на центральные механизмы. Так, у мышей с высоким содержанием жиров в питании наряду с метаболическими нарушениями (повышенный ИМТ, гиперлептинемия, инсулинемия, повышение уровня глюкозы в крови) более медленно восстанавливается ЦР поведения и температуры тела после теста 6-часового смещения свет – темнота со снижением фазовых реакций на свет, а на молекулярном уровне индуцированные светом фазовые сдвиги коррелируют со снижением активности генов c-FOS и P-ERK в СХЯ. Эти данные показывают, что питание с высоким содержанием жиров изменяет циркадную синхронизацию со светом с участием СХЯ (Mendoza et al., 2008). В литературе наиболее известными нарушителями ЦР являются диеты с высоким содержанием жиров, сопровождаемые ухудшением метаболических показателей. Так, в более ранних исследованиях у крыс-самцов через 3 дня диеты с 12% и 28% жира в рационе выявлено преобладание уровня лептина утром с увеличением суточных колебаний, а повышение доли жира до 44% и 60% привело к росту уровня лептина во второй половине дня, что устраняло суточные колебания уровня лептина в плазме крови (Cha et al., 2000). Результаты подтверждаются современными исследованиями на мышах, получающих диету с высоким содержанием жиров (10 недель 60% ккал из жира). Фаза и амплитуда колебаний показателей метаболома резко различались между медиальной префронтальной корой и СХЯ. Увеличивалось количество циклических метаболитов в СХЯ, что указывает на высокую их чувствительность к пищевому стрессу (Tognini et al., 2020). Следует отметить роль соотношения в рационе жиров и углеводов в модуляции центральных и периферических часов у людей (Pivovarova et al., 2015; Shon et al., 2022). Кетогенная диета через генетические механизмы, индуцируя аномальную циркадную экспрессию PAI-1, приводит к рассогласованию ритмов по фазе (Oishi et al., 2009). Другие компоненты пищи были исследованы и показали участие в регуляции ЦР. У мышей с диетой,

обедненной незаменимыми аминокислотами, амплитуда двигательной активности была увеличена (снижение в рационе триптофана, треонина, фенилаланин или лизина), а продолжительность периода активности укорочена (снижение в рационе триптофана, треонина или гистидина). Только дефицит триптофана или треонина изменяет амплитуду и период активности. Изучение метаболизма триптофана с использованием изотопного метода, а также транскриптомного и метаболомного анализов выявили его ключевую роль в модуляции ЦР и участии в интеграции сигналов окружающей среды (Petrus et al., 2022). Кофеин влияет на циркадную экспрессию генов и метаболизм (Sherman et al., 2011), в частности, удлиняет период клеточных циркадных часов, увеличивая уровень ЦАМФ (Burke et al., 2015). Проведенный анализ литературы показал, что в хрононутрициологии интегрируется ряд подходов в изучении питания с позиции хронобиологии, а пищевое поведение и режим питания рассматриваются как сложная структура, обусловленная образом жизни.

Развитие научных представлений в хронобиологии тесно связано с формированием терминологии в научной литературе, поэтому прежде всего следует рассмотреть основные понятия в хронобиологии.

Основные термины и понятия в хронобиологии. Околосуточная ритмичность в организме обеспечивает в рамках гомеостатических механизмов адаптацию к воздействиям факторов внешней среды, что поддерживается механизмами обратной связи и саморегуляции. При этом гомеостаз понимается не как устойчивость внутренней среды, а как колебательный периодический процесс – ритмостаз. Ритмы различных частот для каждого показателя жизнедеятельности находятся в лабильном соотношении (Strughold, 1971; Агаджанян, Радыш, 2013). Следует отметить различия, существующие в отечественной и международной литературе, что обусловлено особенностями применяемой терминологии и перевода. Так, в данной работе «социальный джетлаг» и «социальный десинхроноз» рассматриваются как синонимы (Путилов, 2021). Термин «desynchronosis» (десинхроноз) применяется при описании «jetlag» у персонала авиакомпаний, совершающих трансмеридианальные перелеты (Comperatore, Krueger, 1990). В

данной работе понятие «десинхроноз» используется в определении Б.С. Алякринского (Алякринский, 1973, 1983; Зарипов и др., 2015). Учитывая отсутствие в отечественной литературе терминологии, предлагаем рассмотреть ряд терминов (Таблица 1) и ввести новый термин – *вечернизация* поведения и/или образа жизни, предполагающий смещение социальной и других видов активности человека на вечернее время и ночные часы без рассмотрения причины такой активности, что обусловлено накопившимися фактами негативных последствий для здоровья человека при активности в вечернее и ночное время суток (Scheer et al., 2013; Yu et al., 2015; Nose et al., 2017; Rumble et al., 2018; Teixeira et al., 2018; Garaulet et al., 2023; Tavares et al., 2023). Этот термин нами впервые применен при описании хрононутрициологических особенностей пищевого статуса при сменной работе студентов (Будкевич и др., 2022). Основные термины хронобиологии представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Термины и понятия, используемые в хронобиологии

Термин	Описание
Автономный пищевой осциллятор (АПО)	Осциллятор, способный управлять поведением, связанным с едой, но не входящий в структуры СХЯ при регуляции ЦР, «food-entrainable oscillator» (Stephan, 2002; Pendergast, Yamazaki, 2018).
Акрофаза	Максимальная фаза цикла, когда значение переменной (физиологического или биохимического показателя), рассчитанной путем однокомпонентной синусоидальной аппроксимации (Катинас и др., 2015).
Амплитуда	Отклонение максимума функции, рассчитанной путем однокомпонентной синусоидальной аппроксимации, от мезора (Катинас и др., 2015).
Вечернизация	Смещение социальной и других видов активности человека на вечернее время и ночные часы без рассмотрения причины такой активности (Будкевич и др., 2022).
Десинхронизация	Процесс утраты взаимного совпадения частот колебаний разных осцилляторов, в результате которого ранее совпадавшие частоты перестают быть одинаковыми (Катинас и др., 2015).
Десинхроноз	Нарушение естественного хода биологических ритмов, их взаимной согласованности и обязательный компонент общего адаптационного синдрома (Алякринский, 1973, 1983; Зарипов и др., 2015). Патологическое состояние организма, когда нарушена координация ритмов различных компонентов хронома (Катинас и др., 2015).
Запаздывание фазы активности	Утреннее запаздывание фазы (M+) – склонных к запаздыванию утреннего пробуждения, наличие сонливости утром (утренняя «совость»); отсутствие утреннего запаздывания фазы (M-) – утренняя активность т.е. способность бодрствовать утром; вечернее запаздывание фазы (E+) – склонных к запаздыванию вечернего

	отхода ко сну, способность бодрствовать вечером и ночью (вечерняя «совость»); отсутствие вечернего запаздывания фазы (E-) – сонливость вечером и ночью (Putilov, 2010; Putilov, 2016; Путилов, 2018).
Метаболический джетлаг (метаболический десинхроноз)	Сдвиг ЦР энергетического гомеостаза, влияющего на функцию нейроэндокринной, иммунной и жировой ткани, «Metabolic Jet Lag». Данное состояние связано с поведенческими изменениями в организации сна и режиме питания с учетом возможности двунаправленной связи между ЦР и метаболическим здоровьем в условиях рассогласования между внешними сигналами и временным порядком основных циркадных часов организма. Факторы риска включают особенности образа жизни, изменения в микробиоме кишечника, нарушения гедонистического восприятия в балансе голод / насыщение (Asterholm, Scherer, 2012; Koning et al., 2023).
Пищевой джетлаг (пищевой десинхроноз)	Нарушение ритма структуры питания, «Eating Jet Lag». 1-й вариант – рассчитывается по аналогии с СДЛ как разница средней точки времени приема пищи по выходным и средней точки приема пищи в будние дни (Zerón-Rugério et al. 2019). 2-й вариант – рассчитывается как средняя точка периода отсутствия приема пищи в будние и выходные дни (Nishimura et al. 2023).
Ритмостаз	Наличие ритма при длительном сохранении его основных параметров (Катинас и др., 2015).
Социальный джетлаг (СДЛ) или социальный десинхроноз	Несоответствие между социальным и биологическим временем, что проявляется в различном режиме сна-бодрствования между рабочими и выходными днями; social jetlag от термина «jetlag» – синдром смены часовых поясов (Wittmann et al., 2006), что в отечественной литературе рассматривается как «социальный десинхроноз» (Путилов, 2021).
Физиологический десинхроноз	Напряжение механизмов адаптации, снижение ее емкости, поиск адекватного ответа биосистемы, что обусловлено рабочим напряжением, проявляется постепенным снижением числа достоверных ритмов до 50%, главным образом за счет ЦР. (Хетагурова, Салбиев, 2000).
Патологический десинхроноз	Состояние неудовлетворительной адаптации, проявляющееся снижением числа достоверных ритмов ниже 50%, изменением мезоров, резким снижением амплитуды, что свидетельствует о снижении емкости адаптационных возможностей системы, наблюдается асинфазность ритмов вплоть до противофазности (Хетагурова, Салбиев, 2000).
Хрононутрициология (Chrononutrition / Chrono-Nutrition)	Научное направление, изучающее взаимодействие между биологическими ритмами и питанием, а также связи между этими факторами и здоровьем человека, что включает распределение энергии, частоту и регулярность приема пищи, продолжительность периода приема пищи и роль этих факторов для метаболического здоровья и риска хронических заболеваний (Flanagan et al., 2021).
Хронобиотики	Биологически активные вещества, способные влиять на ЦР (Dufoo-Hurtado et al., 2020) и оказывать терапевтический эффект при десинхронизации ЦР (Dawson, Armstrong, 1996).
Хроном (Хроноструктура)	Совокупность ритмов, присущих элементам живой системы и системе в целом, ее временная структура (Катинас и др., 2015).

Хронотип	Общее понятие, характеризующее предпочтение человеком утренней (жаворонки) или вечерней (совы) деятельности. Это обычно совпадает и с преобладанием в соответствующее время суток объективных показателей, характеризующих активность физиологических функций. Вопрос о гено- или фенотипической природе этого явления неясен (Катинас и др., 2015). Хронотипология – изучение индивидуальных особенностей и предпочтений в цикле сон – бодрствование и/или активности в разные периоды суток, а также различий в фазе сна.
Циркадианный ритм (ЦР)	Околосуточный ритм, «цирка-» (около-), имеющий период около 24 ч. Обычно к нему причисляют ритмы с периодами от 20 до 28 ч (Катинас и др., 2015).

Изменение суточной ритмичности в норме и при десинхронозе. В норме маркеры суточной динамики характеризуются повышением утром уровня кортизола и снижением мелатонина, а вечером – ростом мелатонина и снижением кортизола, что представлено на схеме в обобщенном виде (Рисунок 3) по данным литературы (Manganaro et al., 2017; Kennaway, 2019; Rzepka-Migut, Paprocka, 2020; Demeuse et al., 2023) и соответствует данным увеличения секреции кортизола в течение первого часа после пробуждения от ночного сна – cortisol awakening response (Stalder et al., 2022). Уровень САОА ротовой жидкости также повышается в утреннее время, что соответствует с данными о суточной ритмичности данного показателя (Борисенков и др., 2007; Borisenkov, 2015). Уровень лептина минимален утром и постепенно повышается с максимумом в ночное время (Randeva et al., 2003), схема изменений с учетом пола показана на Рисунке 3В.

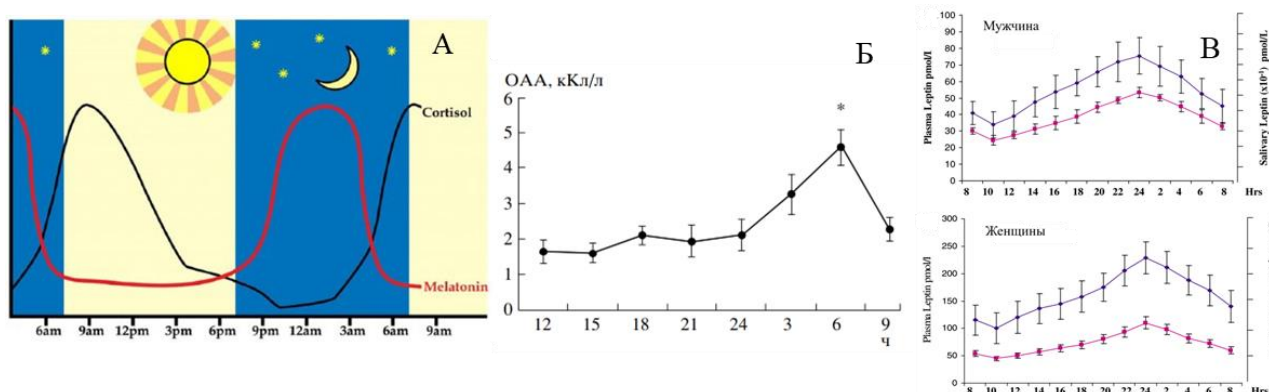


Рисунок 3 – В обобщенном виде схема циркадианной ритмики:
 А – кортизол и мелатонин по Manganaro et al., 2017, Б – антиоксидантная активность слюны по Борисенков и др., 2007, В – лептина по Randeva et al., 2003

Виды десинхронизации ритмичности оценивали, исходя из представлений, описанных ранее (Хетагурова, Салбиев, 2000) и рассмотренных в Таблице 1 с учетом статистических методов. Данные косинор-анализа использованы при оценке достоверности, что иллюстрирует эллипс с 95% доверительной областью для пары амплитуда-акрофаза (Приложение: Рисунок 4). Если эллипс ошибок не покрывает полюс, тест нулевой амплитуды (отсутствие ритма) отклоняется, а альтернативная гипотеза утверждает, что ритм с заданным периодом присутствует в данных. Когда эллипс ошибок покрывает полюс, принимается нулевая гипотеза об отсутствии ритма (Cornelissen, 2014).

1.2 Хронотипология и десинхронизация околосуточной ритмичности в формировании пищевого статуса

За последнее десятилетие возрос интерес к изучению индивидуальных особенностей предпочтения в цикле сон – бодрствование и/или активности в разные периоды суток, что обозначают термином «хронотип». В PubMed по данному термину за 10 лет (2013–2023 гг.) проиндексировано более 100 обзоров в различных областях хронобиологии. Показано влияние хронотипологических свойств на широкий спектр психологических и поведенческих особенностей: на межличностные отношения и сон спящих совместно пар (Richter et al., 2016); на образовательный процесс (Zerbini, Merrow, 2017); на последствия для здоровья у лиц со сменной работой (Hittle, Gillespie, 2018); на физическую активность, ее структуру и спортивные результаты (Vitale, Weydahl, 2017; Sempere-Rubio et al., 2022; Liu et al., 2023). Значительная часть обзоров посвящена психическому здоровью (Taylor, Hasle, 2018) и его частным аспектам: хронотип и подростковая агрессия, антисоциальное поведение (Schlarb et al., 2014); влияние хронотипа на настроение и депрессию (Keller et al., 2016; Au, Reece, 2017; Müller, Haag, 2018; Baudusso et al., 2020); хронотип при биполярном расстройстве (Melo et al., 2017);

хронотип при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (Coogan, McGowan, 2017); связь индивидуального хронотипа и вечерности с суицидальным поведением (Rumble et al., 2018); хронотип и посттравматическое стрессовое расстройство (Zalta et al., 2023). Следует отметить активное изучение в последние десятилетия связи хронотипа и питания в области оценки рациона питания (Mazri et al., 2019), кардиометаболического здоровья (Almoosawi et al., 2019; Ansu Baidoo, Knutson, 2023), структуры питания и пищевого поведения (Phoi et al., 2022; van der Merwe et al., 2022), и роли хронобиологических закономерностей ожирения (Barrea et al., 2022; Verde et al., 2022; Muscogiuri, 2023).

Современное представление о хронотипе. До настоящего времени единой точки зрения на определение хронотипа не существует как с позиции его структуры и/или модели (Bullock, 2019; Chauhan et al., 2023), так и исходя из методов его оценки и самооценки. Можно выделить тесты для определения типологии по утренне-вечерним предпочтениям, различиям в фазе сна и многомерную оценку хронобиологических различий (Путилов, 2018; Путилов, 2021). История изучения представлений о хронотипе детально рассмотрена в ряде обзоров (Putilov, 2017; Chauhan et al., 2023). Начало изучения данной типологии было положено в конце XIX – начале XX веков. К данным исследованиям относятся работы немецкого психиатра Эмиля Крепелина (Emil Wilhelm Magnus Georg Kraepelin, 1856-1926) и его учеников – Акселя Эрна (Axel Oehrн, 1862–1907) и Эдуарда Михельсона (Eduard Robert Michelson, 1861–1944). В этот период появилось разделение на тип А и Б. К типу А относились лица, раньше засыпавшие и достигающие максимальной глубины сна вечером или «жаворонки», а к типу Б – лучше выполняющие работу вечером и достигающие максимальной глубины сна поздно ночью. Было упомянуто о том, что люди категории Б чаще склонны к нервозности и психопатологии (Путилов, 2018). Следует отметить работу Freeman и Hovland (1934), предложивших категориальное разделение хронотипов: а) непрерывный подъем, б) непрерывное падение, в) утренний подъем – послеобеденный подъем и г) утренний подъем – послеобеденное падение. Данный подход критиковал Kleitman (1939), поскольку работа была основана на результатах с небольшой

выборкой, преимущественно состоящей из утреннего или вечернего типов. Вместо этого Клейтман выделил «утренний тип» с пиком температуры и работоспособности в начале дня и «вечерний тип» – у кого пик достигается гораздо позже. Он также отметил другую категорию, называемую «промежуточным типом» (Chauhan et al., 2023). Идея разделения на А- и Б-типы, предложенная Крепелином с учениками, была принята немецким бальнеологом Генрихом Лампертом (Heinrich Lampert, 1898–1981): в 1939 году он предложил «птичью» типологию: «жаворонок» (тип А) и «сова» (тип Б), что повлияло на дальнейшее использование терминов в научной литературе и повседневном языке (Путилов, 2018).

Оценка *утреннее-вечерних предпочтений* как методика была впервые представлена в работе Оскара Оквиста (Oscar Öquist, 1970) и использована Джимом Хорном (Jim A. Horne) и Олафом Остбергом (Olov Östberg) при изучении приспособления к сменному труду (Putilov, 2017; Путилов, 2018). Данная анкета, Morningness-Eveningness questionnaire (MEQ), была опубликована в 1976 году (Horne, Ostberg, 1976) и стала наиболее часто использоваться в научных исследованиях. MEQ разделяет людей по одной шкале – от «утреннего хронотипа» (УХТ) до «вечернего хронотипа» (ВХТ). К первым относятся лица, которые предпочитают рано ложиться и вставать, а также рано планировать свою деятельность. На противоположной стороне лица, которые предпочитают поздно ложиться и вставать с деятельностью в конце дня. Между ними находится «промежуточный тип» – лица, которые не относятся ни к утреннему, ни к вечернему типу и проявляют значительную гибкость, при этом оценка показателей теста проводится в баллах (Chauhan et al., 2023). Сообщается о высоком уровне надежности MEQ ($> 0,80$) (Di Milia et al., 2013). Прослеживается связь MEQ с физиологическими показателями. Снижение температуры в 3:50 для УХТ и в 6:01 для ВХТ указывает на сон «вечерних» в более раннюю часть своего температурного цикла, чем «утренних». По мнению исследователей, существующая разница в фазовых отношениях между температурой и сном может объяснить данный факт, поэтому ВХТ более активны (бдительны) перед сном и

более сонливы после пробуждения, чем УХТ. Температурный минимум наступал у мужчин на полчаса позже, чем у женщин. У субъектов с более отсроченными фазами были большие амплитуды и более низкой ночной температурой (Baehr et al., 2000). Сон с 22:30 до 6:00 сопровождался более ранней акрофазой у УХТ по кортизолу на 55 минут, а по температурным ритмам на 68 минут от ВХТ (Bailey, Heitkemper, 2001). Однако данный опросник неоднократно критиковался поскольку «первые анкеты были изготовлены, как говорится, «на коленке», без применения методов психометрии», а дальнейшее изучение и развитие утренне-вечернего предпочтения сопровождалось модификацией имеющихся вопросов. При применении процедуры психометрического анализа структуры анкет обнаружились недостатки, обусловленные невозможностью связать все вопросы лишь с одним первым фактором, как предполагает идея одной шкалы (Путилов, 2018; Путилов, 2021). Поскольку основу большинства тестов составили вариации базового MEQ, то и ограничения распространяются на них с учетом психометрических проблем. Выделяют следующие проблемы: оценки в MEQ не согласуются между исследованиями, низкий диапазон корреляции между элементами MEQ и противоречие с предполагаемой одномерностью MEQ (Chauhan et al., 2023). При факторном анализе опросника выделяется три группы вопросов: связанных с утренним временем, связанных с вечерне-ночным временем и касающихся выбора между разным временем суток (Di Milia et al., 2013).

Оценка *утренне-вечерних различий по фазе сна* была предложена в начале XXI века группой хронобиологов (из Мюнхена и Базеля) и получила название «мюнхенский опросник хронотипов» (Munich Chronotype Questionnaire – MCTQ). Данный опросник состоял из самоотчетов времени сна и бодрствования человека с детализацией времени начала или окончания сна в рабочие и выходные дни (Roenneberg et al., 2003). Для оценки хронотипа используется средняя точка между началом и окончанием сна, которая скорректирована, поскольку в выходные дни люди спят дольше, чтобы компенсировать накопленный в рабочие дни дефицита сна (Roenneberg et al., 2015). Выявлены корреляции показателей MCTQ с поведенческими показателями актиметрии и журналов сна (Santisteban J et al.,

2018), уровне мелатонина (Kantermann et al., 2015). Разделение лиц по опроснику МСТQ выявило между ними различия ритма мелатонина и кортизола слюны. Отмечены различия показателей функциональной магнитно-резонансной томографии в состоянии покоя и индивидуальных различий во внимании и субъективной оценке сонливости (Facer-Childs et al., 2019). Исследования на основе МСТQ отражают структуру цикла сон – бодрствование. Утренние лица (жаворонки) в этом случае синхронизированы с естественным циклом освещения, а фаза (середина сна) приходится на более ранние часы ночи. У поздних (совы) фаза сдвинута на позднее ночное время или даже ранние утренние часы. МСТQ в последние годы используют в дополнение к традиционной шкале оценки утренне-вечернего предпочтения (Путилов, 2018). МСТQ позволяет устранить некоторые недостатки MEQ, но сам имеет некоторые ограничения. В опросник не включены другие виды временного поведения (например, время приема пищи или социальные привычки), оценки МСТQ основаны на структурированных графиках работы, что затрудняет его использование среди населения с более гибким графиком (например, фрилансеры) (Chauhan et al., 2023), опросник не может быть использован для населения, в культуре и языке которого нет метрической концепции времени (da Silva Sinha, 2019).

Двухпроцессорная модель регуляции сна. С позиции сомнологии наряду с гомеостатическим осциллятором на режим сна оказывают влияние циркадианные колебания (Borbely, 1982). МСТQ рассматривает преимущественно сон без учета медленного нарастания давления сна (Taillard et al., 2003; Mongrain et al., 2006) и циркадных сигналов (Wang et al., 2022). Следует отметить, что двухпроцессорная модель регуляции сна, предложенная Александром Борбели (Alexander A. Borbély), привлекается не только к объяснению чередования сна и бодрствования (Borbely, 1982), но и в хронотипологии (Oginska et al., 2017; Putilov, Donskaya, 2022). Первый регуляторный процесс (S) – гомеостатический, или сомнотатический («sleep» – сон) – обеспечивает поддержание баланса между фазами сна и бодрствования, изменяет продолжительность и интенсивность сна в зависимости от продолжительности предшествующего сну бодрствования. Второй регуляторный

процесс (C) – хронобиологический, или циркадианный (circadian) – ограничивает верхний и нижний пороги S циркадианной ритмичностью, что приводит к изменениям между этими ограничительными порогами: нормальный рост процесса S с утра до начала ночи и его нормальный спад с начала ночи до утра. Эта модель остается долгое время концептуальной основой в исследованиях сна и циркадных ритмов (Borbely, 1982; Borbely et al., 2016). В настоящее время гомеостатические и циркадные аспекты регуляции сна исследуются на синаптическом уровне, а также в понятиях транскриптома и протеома. Сон не просто рассматривается на глобальном уровне – изучаются и его локальные процессы, а понимание центрального циркадианного водителя ритма дополняется изучением периферических осцилляторов (Borbely, 2022). За прошедшие более чем сорок лет модель получила дальнейшее развитие с различными модификациями и экспериментальным подтверждением (Путилов, 2021). Математическая модель регуляции сна – бодрствования на основе двух процессов S и C у утреннего и вечернего типов одного возраста показала, что гомеостатические компоненты регуляции сна-бодрствования оказались идентичными. Различия между хронотипами одного возраста, наблюдаемые во времени и продолжительности сна в будние и выходные дни, могут объясняться разницей в циркадном процессе (Путилов, 2021a; Putilov, Donskaya, 2022). Еще в 1999 году были показаны различия фазы циркадианного пейсмейкера у вечерних и утренних типов. У молодых испытуемых фазы ритмов мелатонина и температуры наступали раньше у утренних, чем у вечерних типов, а интервал между циркадной фазой и обычным временем бодрствования был больше у утренних типов. Поэтому лица вечернего типа просыпались в более позднее время, чем утренние, а утреннего – фактически просыпались в более позднюю циркадную фазу (Duffy et al., 1999). Следует учитывать, что время предпочтения начала и окончания сна зависит «как минимум, от трех разных причин: светового режима, периода и силы циркадианного пейсмейкера и сомнестатического процесса, непосредственно регулирующего цикличность сна и бодрствования». Фазы ритмов температуры и мелатонина

являются показателями циркадианного пейсмейкера, но её не следует отождествлять с фазой цикла сон – бодрствование (Путилов, 2016).

Многомерная оценка хронобиологической индивидуальности. Шкала утреннее-вечерних предпочтений оказалась не однородной. Выявлялась «бимодальность» хронотипа по шкале утреннего времени (Randler, Vollmer, 2012). Наличие подобного «раздвоения» признаков по шкале утреннее-вечерних предпочтений согласуется с представлениями о необходимости *многомерных оценок хронобиологической индивидуальности*. В этом направлении развивается разработка опросников на русском языке, проводимых А.А. Путиловым уже более 30 лет. Один из первых его вариантов был опубликован на русском языке в 1990 году (Путилов, 1990), а позже переработанная версия представлена на английском языке (Putilov, 2007). Эта анкета для оценки паттернов сна – бодрствования (Sleep – Wake-Pattern Assessment Questionnaire – SWPAQ) состоит из 72 пунктов. Создана трехмерная модель, которая в геометрии именуется трехмерным эллипсом с осями разной длины, а «в силу очевидного сходства между известным кулинарным изделием и таким эллипсом модель получила название «торт регби» (Приложение: Рисунок 1), рассматривающая 12 шкал параметров парных комбинаций шести характеристик цикла сон – бодрствование. Две традиционные шкалы утро-вечер М и Е: утреннее запаздывание фаз (М) и вечерне-ночное запаздывание фаз (Е) относятся к правлению «совости». Другие шкалы рассматривали способностей бодрствовать (W) и спать (F) в неподходящие для этих состояний часы суток и способностей бодрствовать (V) и спать (S) в обычное для этих состояний время суток (днем и ночью соответственно) (Putilov, 2010; Putilov, 2016; Путилов, 2018). В совместных исследованиях нами проведена оценка надежности и внешней валидности шкал Е, М, W, V, F и S. Изучение депривации сна на основе анкеты SWPAQ в более ранних исследованиях позволило выделить по шкалам М и Е два дополнительных типа не идентичных типов короткоспящих и долгоспящих (Putilov et al., 2017). Классификация по четырем типам утреннего/вечернего предпочтения представляет собой попарные комбинации низкого/высокого уровня способности к бодрствованию в утренние/вечерние или ранние ночные часы. Такая вариация

способности к бодрствованию не имеет отношения к индивидуальным различиям в способности засыпать, т.е. изменению потребности во сне, продолжительности сна, качества сна, склонности ко сну (Putilov et al., 2015). Результаты данного подхода по шкалам М и Е выявили физиологические маркеры. При оценке уровня бодрости-сонливости одним из маркеров может быть отношение значений спектра электроэнцефалограммы (ЭЭГ) в альфа- и тета-диапазонах этого спектра (Putilov et al., 2014). Развитие трехмерной модели структуры индивидуальной изменчивости адаптивных возможностей цикла сна-бодрствования – «торт регби» (Putilov, 2016) и анализ анкеты по уровню сонливости с 8 ч утра в период непрерывного бодрствования до середины следующего дня (Marcoen et al., 2015) позволил предложить оценку трех независимых друг от друга интервалов: утреннего, дневного и вечерне-ночного. В данном подходе на каждом из трех интервалов может меняться активность человека от низкого до высокого уровня, что позволило выделить 6 хронотипов. До 95% опрошенных отнесли себя к одному из таких шести типов, объединенных в три оппонирующие друг другу пары: «утренний» и «вечерний» типы (падение или нарастание активности к вечеру), «высокоактивный» и «умеренно активный» типы (стабильно высокий или стабильно низкий уровень активности), «дневной» и «сонливый днем» типы (пик или спад активности в послеобеденное время). Оказалось, что частота любого из таких типов в популяции превышает 0,05 (Putilov et al., 2021a).

Половые различия хронобиологической индивидуальности. Следует отметить наличие данных о половых особенностях у хронотипов. Так, показано, что по опроснику MEQ среди опрошенных в возрасте от 18 до 30 лет выявлено по хронотипам 15,84% утренних, 59,62% промежуточных, 24,54% вечерних. Женщины чаще оценивают себя как предпочитающих утро, а мужчины отдают более выраженное предпочтение вечернему образу жизни (Adan, Natale, 2002). Были проанализированы 52 исследования с участием студенческого большинства (51,9%) и показано слабое, но значимое влияние пола на утренний образ жизни. Женский пол был более ориентирован на утро, чем мужской. Большой возрастной диапазон в исследованиях давал меньшую величину эффекта (Randler, 2007). В

другом обзоре проанализированы предпочтения медиков (средний медицинский персонал), и при этом женщины получали более высокие баллы утреннего хронотипа (Fabbian et al., 2016). В исследовании на корейской популяции поздний хронотип был более распространен у мужчин, чем у женщин (Kim et al., 2020). Систематический обзор и метаанализ 164 исследований подтвердил, что мужчины в среднем были больше ориентированы на вечер, чем женщины. Стандартизированная средняя разница в хронотипе между полами изменяется с отрицательной на положительную с увеличением среднего возраста (молодые женщины были более ориентированы на утро, чем молодые мужчины, но пожилые женщины были менее ориентированы на утро, чем пожилые мужчины), что подтверждает снижение различий между мужчинами и женщинами с возрастом (Randler et al., 2019). Половые различия обнаруживаются в системах сна – пробуждения и в ЦР гипоталамо-гипофизарно-гонадной и ГГНС. Наиболее заметны различия в хронотипах в период полового созревания и с возрастными изменениями, что подтверждает роль половых гормонов (Bailey, Silver, 2014). Это также связывают с данными, показывающими, что у женщин значительно выше амплитуда мелатонина и ниже амплитуда температуры, чем у мужчин. При одинаковом времени сна у женщин ЦР центральной температуры тела и секреции мелатонина опережает время сна по сравнению с мужчинами. Сон у женщин отмечается в более позднее биологическое время, чем у мужчин, несмотря на то, что он приходится на одно и те же часы (Cain et al., 2010). По сравнению с мужчинами у женщин наблюдается значительное опережение фазы температуры (но не ритмов мелатонина), а также ЦР показателей сна. Женщины, вероятно, начинают засыпать в более позднюю циркадную фазу, чем мужчины, что может быть одним из факторов, способствующих повышенной восприимчивости к нарушениям сна, о которых они сообщают, а низкая активность в ночное время указывает на их восприимчивость к дезадаптации при работе в ночную смену (Boivin et al., 2016).

В подростковом возрасте у обоих полов происходит изменение хронотипа, которое характеризуется более поздним отходом ко сну, что связано с

социальными и биологическими факторами. Изменение хронотипа более выражено у мальчиков, чем у девочек и существует корреляция между развитием вторичных половых признаков и возрастными изменениями времени начала сна. Данные изменения связывают с пубертатными гормональными изменениями и имеют параллели в экспериментах на животных (Hagenauer, Lee, 2012). В среднем у девочек половое созревание начинается на год раньше, чем у мальчиков, и это совпадает у девушек с поздним началом сна, аналогично сдвиг хронотипа они начинают испытывать на год раньше, чем мальчики. При этом предлагается в качестве биологического маркера рассматривать завершение подросткового возраста как резкое изменение способности поздно ложиться спать и спать допоздна. По мнению авторов, это возраст около 19 лет (Roenneberg et al., 2004). Это подтверждается другими исследованиями, в которых снижение утренности наблюдается с 12 до 15 лет, а затем остается на стабильном уровне примерно до 20 лет, когда происходит возврат к утренности. Мальчики и мужчины в среднем более ориентированы на вечер, чем девочки и женщины. В подростковом возрасте более быстрое половое развитие связано с вечерним поведением у обоих полов (Randler, 2011). Если у мальчиков при начале созревания более выражен вечерний хронотип (Hagenauer, Lee, 2012), то переход от поздних к ранним хронотипам от подросткового возраста к раннему взрослению более заметен у женщин, чем у мужчин (Randler, 2011). Использование опросника утреннего настроения и факторного анализа MEQ показали, что утренняя активность была стабильной до 35 лет, а затем увеличивалась, при этом половые отличия не выявлены. Принадлежность к вечернему типу авторы расценивают как фактор риска нарушений сна (Caci et al., 2009). Однако, по мнению авторов обзора многомерной модели хронотипа, результаты исследований и анализ литературы указывает на противоречивость известных результатов, связанных с половыми различиями хронотипов (Chauhan et al., 2023). Сложившиеся представления в оценке индивидуальной околосуточной ритмичности выявили сложную структуру циркадианной системы, что влияет на организацию ритмостаза и хронофизиологические изменения пищевого поведения.

Факторы вечернизации образа жизни и десинхронизация функций. Одной из причин нарушений ритмостаза в результате десинхронизации ЦР является изменение образа жизни, обусловленное техническим прогрессом. Быстрая индустриализация и рост промышленности привели к росту городов и урбанизации, а «общество переходило от сельского к городскому образу жизни». Так за XX век доля людей, проживающих в городской среде, выросла с 14% до 50% (Allender et al., 2008), а в настоящее время 55% населения мира проживает в городских районах. К 2050 году эта доля составит не менее 68%, в основном в развивающихся странах и странах с формирующейся рыночной экономикой (Halbreich, 2023), что влечет последствия, связанные с риском хронических заболеваний (Allender, et al., 2008), и рост употребления алкоголя с гендерной конвергенцией (поведение женщин и мужчин становятся более похожими в отношении употребления алкоголя) (Castaldelli-Maia, 2023). Отмечаются нарушения психического здоровья: психотические переживания, депрессия и расстройства, связанные со стрессом. Предполагается, что в основе этих заболеваний лежит комплекс биологических и/или социально-экологических факторов в синергетической взаимосвязи с генетической уязвимостью (Lecic-Tosevski, 2019; Halbreich, 2023). К социально-экологическим факторам можно отнести трансформацию влияния света как ключевого синхронизатора ритмов. Повышенный уровень искусственного освещения городов в ночное время является «световым загрязнением», что может быть одним из триггеров плохого физического и психического здоровья и способно привести к изменениям в поведении за счет изменений сна (Wang et al., 2023). Воздействие синего света вечером от электронного оборудования, включая внутреннее освещение и цифровые устройства, такие как смартфоны и ноутбуки, имеют ряд последствий в виде нарушений сна и организации ЦР (Campbell et al., 2023). Снижение действия света в течение учебного дня и более длительное его действие вечером за счет светоизлучающих электронных устройств у учащихся приводит к физиологическим изменениям в форме подавления вечернего повышения уровня мелатонина, задержки фаз ЦР и к более медленному накоплению дефицита сна.

Негативными являются и поведенческие изменения в связи с более поздним временем отхода ко сну и более длительным воздействием света от электронных устройств (Ricketts et al., 2022). При длительном использовании смартфона вечером (>120 мин) регистрировали более позднее время отхода ко сну в будние дни и более позднее время пробуждения в выходные дни, а утром после пробуждения – низкую активность ВНС в регуляции сердечного ритма с тенденцией к высокой ЧСС (Nose et al., 2017). Рост социальной активности молодежи вечером сопровождается увеличением времени активного использования электронных устройств и приводит к более позднему отходу ко сну (Bartel et al., 2015; Gaarde et al., 2020). Позднее время отхода ко сну в сочетании с ранним подъемом сопровождается дефицитом сна, который обычно компенсируется сном в выходные дни, что вызывает задержку циркадной фазы и еще больше усиливает смещение цикла сон – бодрствование (Taylor et al., 2008; Crowley, Carskadon, 2010) и определяется как СДЛ (Wittmann et al., 2006). Нарушение регулярности цикла сна у подростков влечет кумулятивное недосыпание с усталостью, десинхронизацию ритмов, поведенческие изменения и плохую успеваемость (Touitou, 2013). В метаанализе факторов образа жизни влияющих на сон молодых людей (10 – 25 лет) подтверждено негативное влияние использования электронных устройств и вечернего освещения, что сопровождается более поздним временем отхода ко сну и жалобами на сон в будние дни. При этом девушки спят больше юношей, а сокращение сна с возрастом сопровождается употреблением психоактивных веществ (Olaithe et al., 2024).

Промышленное развитие в XX веке с наличием электрического света сопровождалось увеличением производительности труда в 24-часовой экономике за счет расширения сменной и ночной работы. По данным зарубежных исследований, около 21% работников в 2017 году трудились посменно и испытывали множественные нарушения сна, такие как чрезмерная сонливость, бессонница, недосыпание и СДЛ и возможное обострение других нарушений сна: обструктивное апноэ во сне, синдром беспокойных ног и парасомния (Hernandez et al., 2022). Недостаток сна, сменная и ночная работа, позднее начало сна и ранний утренний подъем не только ухудшают самочувствие, но и связаны с хроническими

заболеваниями, которые в промышленно развитых странах считаются эпидемиями (Hebl et al., 2022). В настоящее время признано, что сменная работа, особенно работа в ночное время, приводит к негативным последствиям, а с 2007 года Международное агентство по изучению рака (IARC) стало классифицировать сменную работу как «вероятный канцероген» для человека из-за разрушительного воздействия на ЦР (Costa, 2015).

Факторы вечернизации поведения в организации ритмостаза у молодежи. Среди студентов университетов число жалоб на нарушение сна выше, чем у населения в целом, что мешает им полностью сосредоточиться на учебе и сопровождается бессонницей (Jiang et al., 2015; Chowdhury et al., 2021). При оценке успеваемости и режима сна выявлена зависимость: чем позже час пробуждения, тем ниже успеваемость. В условиях дневного обучения показана лучшая успеваемость, чем при посещении занятий вечером (Andreoli, Martino, 2012). При этом с работой в ночную смену в период обучения чаще сталкиваются студенты-медики (Dobrowolska et al., 2020). Студенты-медсестры более восприимчивы к нарушениям сна, чем студенты университетов, а 30% из них нарушают гигиену сна (Gallego-Gómez et al., 2021), а каждый четвертый сообщает о бессоннице (Angelone et al., 2011). Выявлена чрезмерная дневная сонливость среди студентов-медиков, показана прогностическая роль продолжительности сна и показателей качества сна (Jahrami et al., 2019). В исследовании студентов-медсестер ночные смены связаны с высоким уровнем воспринимаемого стресса и плохим качеством сна, а дневная сонливость связана с неудовлетворительной успеваемостью и курением (Belingheri et al., 2022). Первые ночные смены лучше переносятся с сохранением качества сна у молодых здоровых медсестер (Fietze et al., 2009), однако, наличие стажа сменной работы, приводит к значительной связи между работой в ночную смену и нарушениями ЦР, сна и риском депрессии (Okechukwu, et al., 2023). Это вызывает вопрос о необходимости ночных смен у студентов во время обучения поскольку это приводит к нарушениям сна (Palese et al., 2017; Dobrowolska et al., 2020). Работающие в ночное время врачи более уязвимы к расстройствам сна и развитию десинхроноза (Крот, Скугаревский, 2022). Среди молодежи отмечено увеличение

лиц с выраженным синдромом вегетативной дисфункции, что может быть вызвано десинхронозом «вследствие нарушения режима дня, поскольку многие студенты параллельно с учебой начинают работать» (Горбанева и др., 2022).

В эпидемиологии недостаточный сон для взрослых обычно определяется как сон менее 7 часов в сутки (Chaput et al., 2020). Сочетание биологических, психологических и социокультурных компонентов формируют потерю сна с подросткового возраста (Carskadon, 2011; Crowley et al., 2014), при этом не всегда обнаруживаются предполагаемые признаки обычного или социального десинхроноза (Putilov, Verevkin, 2018; Putilov et al., 2020a). СДЛ может не иметь таких же очевидных долгосрочных эффектов, как настоящий джетлаг (вызванный перелётом), и симптомы СДЛ не всегда хорошо отражают симптомы смены часовых поясов (вызванных перелётом) (Tavares et al., 2020). В условиях «социального десинхроноза» выявляется «потеря сна в будние дни, которую можно, используя модель, рассчитать для каждой из таких выборок и в перспективе для каждого отдельного человека» (Putilov et al., 2020; Putilov et al., 2020a). Развитие же десинхроноза при действии электрического света экспериментально показано в сравнении с пребыванием в палатках на открытом воздухе в течение 1 недели: начало внутренней биологической ночи приходится на закат, а конец внутренней биологической ночи наступает перед временем пробуждения сразу после восхода солнца (Wright et al., 2013). Влияние циркадной десинхронизации на здоровье подтверждается обобщением ряда результатов исследований (Gutman et al., 2023). В 2021 году на международном симпозиуме «Сон и циркадные ритмы: основы здоровья» эксперты в области сна, циркадных ритмов и хронобиологии подтвердили роль нарушения ЦР, недостатка сна и СДЛ с развитием ряда заболеваний (Cable et al., 2021). По данным ряда исследований, наблюдаемые изменения в виде сокращения времени сна и нарушения ЦР в долгосрочной перспективе приводят к повышению показателей заболевания раком, диабетом, риска сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения и расстройства психологического здоровья (Cho et al., 2015; Touitou et al., 2017; Cao et al., 2023).

Хрононутрициологические особенности при вечернем образе жизни. Исходя из хрононутрициологического подхода, как показано ранее, питание и метаболизм вовлечены в регуляцию ЦР с взаимным влиянием между этими процессами. Высказывается предположение, что ЦР действуют как интерфейс между питанием и гомеостазом (Asher, Sassone-Corsi, 2015). Ритмическая регуляция управляет изменениями в метаболических путях, а изменения в пищевом (метаболическом) статусе изменяет молекулярные компоненты ЦР. Например, метаболические ритмы включают ежедневные изменения в гомеостазе глюкозы, чувствительности к инсулину и реакции после приема пищи (Froy, 2007; Johnston, 2014, 2014a; Poggiogalle et al., 2018). Синхронизация (десинхронизация) биологических ритмов может влиять на выбор времени и питания (Mota et al., 2014; St-Onge et al. 2014; Silva et al. 2016; Teixeira et al., 2018). Структура питания влияет на метаболизм питательных веществ и связана с распределением потребления энергии в течение дня (Almoosawi et al., 2012; Almoosawi et al., 2016; Young et al., 2023) и количеством эпизодов приемов пищи (Leidy et al., 2011; Alencar et al., 2015).

Выявлено двунаправленное взаимное влияние ЦР и патологических изменений. С одной стороны изменения ЦР могут создавать предрасположенность к развитию ряда заболеваний, таких как рак, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, процессам старения, а с другой, наличие патологии способно усугубить нарушения ЦР с изменением акрофазы и амплитуды. Поведение с нарушением гигиены сна негативно влияет на цикл сон – бодрствование, что в свою очередь создает предпосылки к риску заболеваний, а заболевания могут повлиять на цикл сна – бодрствования, ухудшая качество сна, а активность в вечернее время можно рассматривать как фактор риска, который нарушает сон. Хронотип и социальные факторы поведения следует учитывать при оценке десинхронизации суточного ритма (Montaruli et al., 2021). При этом изменение структуры питания проявляется в разных формах: от вынужденного употребления пищи при сменной работе (Marot et al., 2023), до расстройства пищевого поведения в форме «синдрома ночной еды» (Howell et al., 2009).

Исследования за последние годы выявили роль образа жизни и поведенческих привычек в нарушении ритмостаза с изменением функции периферических пейсмейкеров и метаболизма (Вае et al., 2019). К таким поведенческим особенностям относят образ жизни с нарушением режима сон – бодрствование, определяемых как СДЛ, что часто сопровождается нарушениями питания и негативными последствиями для здоровья (Caliandro et al. 2021). Студенческие годы – это время критического перехода от подросткового возраста к взрослой жизни. У многих этот переход сопровождается недостаточным сном, дневной сонливостью вследствие учебного графика, нарушений гигиены сна из-за использования технических средств и веществ, нарушающих сон, с проявлением индивидуальных хронофизиологических особенностей (Hershner, Chervin, 2014). Именно продолжительность сна и СДЛ исследовались чаще всего, а СДЛ был лучшим предиктором избыточного веса и ожирения (Roenneberg et al. 2012). Хроническое ограничение сна в подростковом возрасте вызывает повышенное потребление продуктов с высоким гликемическим индексом (особенно десертов и сладостей) и тенденцию к увеличению потребления калорий и углеводов, что повышает риск ожирения и связанных с ним заболеваний (Beebe et al. 2013). При сравнении короткого сна (4 ч в сутки) и продолжительного сна (9 ч) у подростков показано повышение уровня инсулина натощак и резистентность к инсулину, а также снижение уровня адреналина на 24% после ограничения сна в сравнении с длительным сном (Klingenberg et al. 2013). С возрастом (36–53 года) доля энергии и макронутриентов, потребляемых во время обеда, снижается, но повышается потребление пищи во второй половине дня и вечером (Almoosawi et al., 2012).

Наиболее негативные проявления десинхроноза в структуре потребления пищи и метаболизма наблюдаются при сменной работе. В настоящее время признано, что сменная работа, особенно работа в ночное время, приводит к последствиям в органах и системах организма (Khosravipour et al. 2021; Hebl et al., 2022). Сменная работа отрицательно влияет на развитие избыточного веса и ожирения, а особенно для абдоминального ожирения (Sun et al. 2018). В лабораторных 10-дневных исследованиях при удлинении суток до 28 часов,

наблюдалось рассогласование с эндогенными ритмами мелатонина и температуры, перешедшими в свободный 24-часовой ритм, увеличение уровня глюкозы и инсулина в крови, среднего артериального давления, а также снижение лептина и эффективности сна, а также полная инверсия профиля кортизола. (Scheer et al. 2009). Среди молодежи сменная работа наиболее часто рассматривается у студентов-медиков и сопровождается нарушением сна, внимания, академической успеваемости и психического здоровья (Pérez-Olmos, Ibáñez-Pinilla, 2014; Surani et al. 2015; Azad et al. 2015; Seoane et al. 2020). У студентов с нерегулярным режимом сна и меньшей его продолжительностью (Israel et al. 2016), наличием СДЛ (Hershner, Chervin, 2014) наблюдается более высокий ИМТ. Ночные перекусы приводят к более высокому риску ухудшения качества сна и сокращению продолжительности сна (Faris et al. 2022), а у части студентов развивался синдром ночной еды (Sakthivel et al. 2023). Было показано, что переедание частично опосредует связь между худшим качеством сна и более высоким ИМТ, а ночное питание опосредует обратную связь высокого ИМТ с худшим качеством сна (Yeh, Brown, 2014). Развитие синдрома ночной еды не часто встречается среди студентов (2,9%). Однако нарушения в пищевом поведении могут быть предпосылкой данного синдрома (Runfola et al. 2014). В других исследованиях синдром ночной еды составил 1,2% от обследованных студентов, при этом он не был связан с ИМТ, пищевыми привычками, физической активностью, статусом курения, но коррелировал с более короткой продолжительностью сна и более низким качеством сна. В литературе не решена проблема: является ли проявление вечерней гиперфагии реакцией на недостаток сна или наоборот (Yahia et al. 2017). По данным литературы, прием пищи ночью связан с различными метаболическими последствиями, включая гиперлипидемию, гипертриглицеридемию, гипергликемию, увеличение веса, повышенное кровяное давление, ожирение и метаболический синдром. Патофизиологический механизм, лежащий в основе еще не ясен, предлагается множество гипотез, включая нарушение циркадного ритма, изменение уровня гормонов и снижение клеточной регенерации (Kanbay et al. 2022). Негативное влияние ночного питания также связано с ростом калорийности

в ночной период и ростом массы тела. Расход энергии в состоянии покоя (ночное время) и после еды, обычно в начале дня более эффективен (термический эффект пищи), что подтверждает взаимосвязь циркадной системы и энергетического баланса с временем и частотой приема пищи (Shaw et al. 2019). Разница во времени приема пищи между будними и выходными днями, рассматриваемая как пищевой джетлаг, показала тесную связь с ИМТ, которая не зависела от хронотипа и СДЛ, а его длительность $> 3,5$ ч ассоциирована с повышением ИМТ (Zerón-Rugério et al., 2019). У японских старшеклассников время первого приема пищи в учебные дни в школе и в выходные связана со временем СДЛ, а его продолжительность более 2 часов сопровождается чрезвычайно плохим качеством сна и чрезмерной дневной сонливостью (Sasawaki et al. 2023). Среди студентов мужского пола показана значительная роль частоты перекусов, а запаздывание среднего значения времени без приема пищи связано с увеличением количества перекусов после ужина. Хронотипы, социальный и пищевой джетлаг связаны с привычками сна и нерегулярностью приема пищи, например, перекусами между ужином и сном (Nishimura et al. 2023). Анализ литературы по эпидемиологическим исследованиям СДЛ указывает на его связь с вечерним поведением, однако неоднородность популяции в том числе генетическую и хронотипологическую, а также продолжительность хронического воздействия СДЛ, создают сложности в установлении причинно-следственных связей (Caliandro et al. 2021). Студенты вечернего ХТ часто склонны к социальному десинхронозу из-за несоответствия вечерней активности с необходимостью раннего начала учебного процесса в будни и длительного сна в выходные, и при этом отмечаются различные варианты пищевого поведения. СДЛ и хронотип, как правило, взаимосвязаны. Студенты с более поздним ХТ демонстрируют более беспорядочный характер приема пищи, что связано с СДЛ (Stutz et al. 2023). Так, предпочтение вечернего времени – предиктор более высокой вероятности СДЛ, ухудшения адаптации к учебному процессу и более частому употреблению психоактивных веществ, но СДЛ не связан с академической адаптацией и употреблением психоактивных веществ (Tavernier et al., 2015). В более ранних исследованиях СДЛ выявили у 70% молодых

людей в возрасте до 25 лет не менее одного часа, а у половины из них – ≥ 2 часа. Поздние хронотипы показывают самые большие различия во времени сна между рабочими и выходными днями, что приводит к значительному дефициту сна и сопровождается повышением доли курящих, что связывается именно с СДЛ, а не хронотипом (Wittmann et al., 2006). У бразильских студентов старших курсов вечернее предпочтение связано с более высоким потреблением мяса и более поздним временем завтрака/обеда. Предполагаемое недосыпание отрицательно связано с потреблением круп/макаронных изделий и положительно связано с молоком/молочными продуктами и напитками. Однако СДЛ отрицательно связан только с потреблением бобовых. Авторы указывают на различные ассоциации хронотипа и социального десинхроноза с изменениями в питании студентов (Silva et al. 2016). Это подтверждается аналогичными исследованиями с более низким потреблением яиц и большим потреблением зерновых у позднего хронотипа, но более выраженной ассоциацией СДЛ с низким общим потреблением энергии, меньшим потреблением зерновых, большим потреблением сахара и кондитерских изделий, что показывает различия в выявляемых нарушениях питания от хронотипа и СДЛ (Yoshizaki, Togo, 2021). Студенты с вечерним хронотипом в меньшей степени придерживались средиземноморской диеты и сообщали о значительно меньшем потреблении фруктов, овощей, бобовых, хлопьев и оливкового масла, а также о более частом пропуске завтрака (Rodríguez-Muñoz et al. 2020), молодежь 18–25 лет с СДЛ имеет более высокий ИМТ, менее придерживается средиземноморской диеты, а в питании снижено потребление фруктов и овощей, а также пропускаются завтраки (Zerón-Rugerio et al., 2019). В Италии лица вечернего ХТ предпочитают есть позже, чем утренние, как в рабочие, так и в выходные дни, с превалированием нездоровых привычек: позднего приема пищи и пропуска завтрака (Bazzani et al. 2020). В аналогичных исследованиях в Малайзии у студентов с недостаточным весом выявили хрононутрициологические нарушения со склонностью пропускать приемы пищи с изменением вечернего пищевого поведения (Juliana et al. 2023). Роль соответствия хронотипа и образа жизни была показана при сравнении проживающих в кампусе и за его пределами. У жителей

кампуса утреннего типа самочувствие было хуже, чем у других, и они с большей вероятностью прекращали жить в кампусе после одного семестра, а их самочувствие за пределами кампуса было лучше, чему у лиц вечернего типа, также живущих за пределами кампуса (Lau et al. 2013). Показана связь вечернего ХТ с более низким потреблением фруктов и овощей, но повышенным потреблением алкоголя и сладких напитков, энергетиков и кофеинсодержащих напитков, а также с более высоким потреблением энергии из жиров. Вечерний хронотип связан с нерегулярным питанием и пропуском приемов пищи, а особенно с пропуском завтрака. Это предполагает последствия в виде нарушений кардиометаболического здоровья (Almoosawi et al., 2019). К аналогичному выводу пришла другая группа авторов, обнаружившая, что предпочтение вечернего времени связано с задержкой приема пищи, привычкой пропускать завтрак и повышенным ночным употреблением пищи, а анализ нутриентов показал меньшее потребление белка и овощей, а также повышенное потребление сахарозы, сладостей, кофеина и алкоголя, а также снижение потребления зерновых и фруктов (Mazri et al., 2019). Исследования в четырех популяциях независимо от культурных, экологических и генетических особенностей с использованием анкеты MEQ и метода DLMO (dim-light melatonin onset – регистрация начала выработки мелатонина при слабом освещении) обнаружили, что вечернее поведение связано с эмоциональным питанием (Garaulet et al., 2023). Именно ухудшение здоровья вечернего хронотипа вызвало интерес к данной теме у исследователей. У вечернего хронотипа показана большая вероятность избыточного веса или ожирения, сопровождающаяся нездоровым пищевым поведением, неблагоприятными диетическими предпочтениями и маркерами нарушения метаболизма (van der Merwe et al., 2022). Лица с вечерней активностью и с поздним употреблением пищи худели медленнее и с меньшей потерей веса, а их завтрак был менее калорийным, и они чаще его пропускали в сравнении с принимавшими пищу в более ранние часы. При этом были одинаковыми расход энергии и потребление калорий, диетический состав, уровень лептина и грелина, продолжительность сна (Garaulet et al. 2013). Наличие позднего начала сна сопровождается более короткой продолжительностью сна и

смещением времени приема пищи с употреблением ужина большей калорийности, а после 20.00 у них было чаще предпочтение фаст-фуда, калорийных напитков и меньше фруктов и овощей в рационе питания, что отражалось на повышении показателя ИМТ (Baron et al. 2011). Так, в корейской популяции лиц среднего возраста вечерний хронотип был независимо связан с диабетом, метаболическим синдромом и саркопенией (Yu et al., 2015). На основе данных британского биобанка, за 6,5 лет наблюдения (433 268 взрослых в возрасте от 38 до 73 лет) у вечернего хронотипа в сравнении с утренним обнаружены ассоциации с патологиями (в порядке снижения): психологические расстройства, диабет, неврологические расстройства, желудочно-кишечные и респираторные заболевания, повышен риск смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний (Knutson, von Schantz, 2018). В модели на 10 поколениях мышей показано, что регулярное их кормление в дневное время (период покоя) может ухудшать адаптацию в F10 в сравнении с F2 и F5, а несвоевременный прием пищи способен оказывать негативный кумулятивный эффект в реакции на стресс (Huang et al., 2023).

Подростки склонны к более позднему поведению (Hagenauer, Lee, 2012), они испытывают СДЛ и становятся восприимчивыми к развитию метаболических заболеваний, у них также выявляется отрицательная связь между продолжительностью сна и ИМТ, особенно в будние дни (Arora, Taheri, 2015). Подростки, спящие менее 8 часов, потребляют больше калорий из жиров по сравнению с теми, кто спит ночью более 8 часов (Weiss et al., 2010). Важной причиной может быть снижение физической активности, что показано у 70% девочек-подростков, оценивавших себя как вечерний тип (Plekhanova et al., 2023). По мере взросления у студентов сохраняется привычный образ жизни и пищевое поведение. Так в 19–29 лет у вечернего хронотипа более низкое потребление белка в том числе из животных (яйца) и растительных источников (бобы, водоросли), но выше потребление зерновых (Yoshizaki, Togo, 2021). Бразильские студенты бакалавриата с вечерним хронотипом чаще пропускают завтрак, употребляют больше калорий с преобладанием углеводов и жиров (Teixeira et al., 2018). У

студентов (21,4 года) вечернего типа обнаружено более высокое ежедневное потребление кофеина, худшее качество сна и более высокий ИМТ (Bodur et al., 2021), что согласуется с данными о связи хронотипа с качеством сна и дневной сонливостью студенток колледжей в возрасте 20,7 лет (Al Abdullatif et al., 2023) и более высоким статусом тревожности студентов вечернего по сравнению с утренним ХТ (Silva et al., 2020). При оценке успеваемости более высокие академические достижения наблюдались у лиц утреннего ХТ, а студенты с вечерним ХТ имели более низкие оценки на практических занятиях (Montaruli et al., 2019).

Проведенный анализ литературы подтвердил наличие тесной двухсторонней взаимосвязи между питанием и ЦР, что приводит к изменениям физиологических функций при вечерне-ночном образе жизни (вечернизации). Однако наряду с описанными факторами десинхронизации на изменения ЦР могут оказывать влияния действия других социальных факторов, включающих антропогенное загрязнение окружающей среды. Нами высказана гипотеза о влиянии загрязнения на околосоуточную ритмичность (Будкевич, Евдокимов, 2010), что послужило основанием для сравнительного анализа экологической обстановки в районе г. Невинномыска Ставропольского края.

1.3 Региональные особенности экологической обстановки

Город Невинномысск является одним из промышленных центров Ставропольского края, расположен у слияния двух рек: Большого Зеленчука и Кубани. С 60–70-х гг. XX века в Невинномыске начинается бурное развитие промышленности, а в конце 80-х гг. в городе работал ряд предприятий: химический комбинат, завод бытовой химии, ГРЭС, шерстомойная фабрика, камвольно-прядильная фабрика, фабрика по химической обработке шерсти. Именно развитие химической промышленности без оценки последствий привело к изменению

экологической ситуации в данном регионе. Оценка комплексного индекса экологической ситуации городов Ставропольского края выявила самую неблагоприятную экологическую ситуацию в городе Невинномысске с категорией 3 (переходный этап от удовлетворительной к неблагоприятной экологической ситуации), а Ставрополь – с категорией 4 с удовлетворительной экологической ситуацией (2021 год). В Невинномысске оказывается множественное воздействие промышленных предприятий, в первую очередь со стороны «Невинномысского азота» и ГРЭС (Колдобская, 2021). К основным источникам загрязнения почвы промышленной зоны города относятся Еврхим ОАО «Азот», АО «Росшинаинвест», Ставропольская ГРЭС, ОАО «Арнест» и автотранспорт. Мониторинг загрязнения почвы тяжелыми металлами (ТМ) промзоны г. Невинномысска начиная с 1992 года выявил во всех пунктах уровень Cd выше ориентировочно допустимых концентраций в почве, которая снижалась к 1995 году (Подколзин, 2009). В 2002 году анализ техногенного распределения и накопления тяжелых металлов (Pb, Cd, Zn) в почвах Ставропольского края показал во всех исследуемых участках «умеренно опасную степень загрязнения» (Пылев, 2008а). Данный факт указывает на техногенную природу источника загрязнения (Пылев, 2008). В 2007 и 2008 годах в содержании ТМ (Pb, Cd, Cu, Zn) заметна тенденция к снижению в почве, но с превышением максимально допустимого уровня в растениях (Подколзин, 2009). Анализ загрязнения за период с 2012 по 2020 годы в районе г. Невинномысска выявил колебания концентрации токсических химических веществ с превышением ПДК в разные годы (Чадова и др., 2021). Однако в других исследованиях по биологическому тестированию почв техногенных зон городских территорий повышенным содержанием кадмия считали, если данные результатов химического анализа по кадмию превышали 0,3 мг/кг (Багдасарян, 2005).

В период с 1991 по 2005 годы показано негативное влияние Невинномысского промышленного узла на состояние сельскохозяйственных животных и получаемую продукцию. Так, в зоне антропогенного загрязнения у овец к полуторалетнему возрасту (взрослые животные) выросла концентрация химических элементов (Pb,

Cu, Cd, Zn) в шерсти животных, а в мясе уровень свинца, кадмия и ртути превысил пределы допустимых значений (Михайленко, 2010). Это приводит к метаболическим сдвигам крови, снижает адаптивные механизмы у животных (Михайленко и др., 2013) и качество получаемой продукции (Михайленко, 2009а, 2010). Металлы и токсические вещества способны накапливаться, вызывая патологические изменения в органах и тканях у овец, находящихся под экологическим прессингом (Долгашова, Михайленко, 2014). В отдельных исследованиях установлены иммуногенетические изменения крови в зоне загрязнения (Михайленко, 2009; Чижова и др., 2016).

Региональные особенности здоровья населения при действии кадмия. Еще в 80-е гг. при кафедре гигиены и экологии человека Ставропольского государственного медицинского института была создана одна из первых в СССР научная санитарно-гигиеническая лаборатория, которая занималась изучением условий труда в промышленности. Под руководством А.Г. Гудзовского были проведены исследования по изучению нового класса химических соединений – сложные химические неорганические композиции. Показаны нарушения овариально-менструального цикла и более частые осложнения при беременности и в родах у работниц цехов по производству люминофоров на основе сульфида кадмия. Изучались проблемы экологии с использованием гигиенических методик и производственные вредности на НПО «Азот» города Невинномыска (цит. по Муравьевой, 2013).

В рамках данного научного направления было показано негативное влияние урбанизации и влияния антропогенных факторов среды обитания на здоровье беременных и детей (Ходжаян, 1999). На основе медико-статистических данных за период с 1993 г по 2002 г по г. Невинномысску заболеваемость детей практически по всем классам детских болезней превышала аналогичные цифры по краю, причем по некоторым позициям в два и более раз, а в период с 1995 по 2000 гг. описывается тенденция к росту количества случаев болезней крови и кроветворения, что выше в сравнении с городом Ставрополем (Грядская, 2004). Исследования 2006–2009 гг. выявили ухудшение показателей по уровню аллергических заболеваний у детей в г.

Невинномысске. У детей чаще встречаются приступы бронхиальной астмы с этиологией смешанной сенсибилизации, а тяжесть протекания и частота приступов были выше. Одним из факторов риска аллергических заболеваний детей была «профессиональная деятельность родителей, сопряженная с неблагоприятными условиями труда и проживающих в условиях экологического неблагополучия» (Глушко, 2009). Обширное исследование, проведенное в 90-х годах на территории Невинномысска под руководством Губаревой Л.И., показало негативное влияние условий загрязнения окружающей среды. В монографии «Экологический стресс» показано влияние экологического неблагополучия на детей и подростков. Выявлены нарушения ведущих нейроэндокринных механизмов адаптации в онтогенезе, а степень выраженности дезадаптации зависит от длительности влияния химического фактора среды, периода онтогенеза и пола ребенка. Отмечается повышение функциональной активности ГГНС, нарушение баланса половых стероидов и напряжения механизмов вегетативной регуляции (Губарева, 2001). В дальнейших исследованиях 2001–2017 гг. были получены новые результаты, подтвердившие роль экологически неблагоприятной ситуации. Длительное проживание в среде с субтоксическими дозами промышленных химических факторов сопровождается у подростков изменениями, наблюдаемыми в личности, поведении и психологических аномалиях (Кобрянова, 2002; Луковка, Терещенко, 2002). Так у подростков 12–13 лет в данном регионе выявляется выраженный нейротоксический эффект (Лысенко, 2003). Отмечена ретардация физического развития (7–13 лет), снижение функциональных возможностей кардиореспираторной системы, функциональные нарушения в ЦНС, деструктивные изменения в поведении и личностных особенностях (Попова, 2011). Нейротоксический эффект наиболее выражен у подростков мужского пола 13–14 лет. Гормональный дисбаланс и напряжение центральных звеньев ВНС сопровождается психоэмоциональными изменениям (Миласечкина, 2005). У школьников в возрасте 16–17 лет выявлено замедленное физическое развитие и половое созревание, которое сопровождается изменением соотношения гормонального статуса анаболических и катаболических гормонов, нарушениям

нервной регуляции и повышению уровня тревожности (Прасолова, 2005). Выявлено, что концентрация кадмия в волосах у школьников 13 лет в г. Невинномысске превышает в 1,9 раз по сравнению со школьниками г. Ставрополя с более высокой степенью кумуляции кадмия в мужском организме (Ермоленко, 2007). Эти данные согласуются с более поздними исследованиями в данном регионе. У подростков нарушен баланс микроэлементов в волосах и ногтях с формированием гипермикроэлементоза Cd и Pb и гипомикроэлементоза Zn и Fe, что сопровождается повышением кортизола в слюне, усилением активности симпатической регуляции сердечного ритма и изменением уровня тревожности (Губарева и др., 2012, 2017).

Учитывая вышеописанные изменения физиологических показателей в загрязненном регионе, проведен поиск литературы о роли кадмия, механизмах его влияния, а также поиск пищевых ингредиентов, способных снизить токсичность.

1.4 Хроноадаптация и использование хронобиотиков

Хроноадаптация и кадмия. В современных исследованиях изучается влияние окружающей среды, включая совместное действие всех ее факторов на десинхронизацию ЦР организма (Gasperoni, 2022), а также возможное влияние отдельных веществ на хронобиологические характеристики организма (Dhami et al., 1997). Отмечается влияние ксенобиотиков от времени суток, что проявляется при сменной работе, и в то же время действие самих ксенобиотиков вызывает нарушение ЦР (Smolensky et al., 2019). Следовательно, ксенобиотики оказывают двухстороннее влияние, вызывая десинхронизацию (Makris 2021). Нами высказана гипотеза использования показателей ЦР при потенциальной оценке безопасности пищевых продуктов (Будкевич, Евдокимов, 2010).

В отношении Cd хронотоксичность показана на уровне гипофиза в экспериментах на крысах при его поступлении в дозе 25 и 50 мг/л хлорида кадмия

с питьевой водой в течение 30 дней. Изменилась 24-часовая ритмичность аденокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропина в плазме с исчезновением околосуточной ритмичности соматотропина при дозе 50 мг/л, а среднесуточный уровень АКТГ и тиреотропного гормона вырос при использовании обеих доз (Caride et al., 2010). Обобщение данных подтверждает хронотоксическое действие Cd на уровне нейроэндокринной регуляции и изменения нейротрансмиттеров, участвующих в этой регуляции на уровне гипоталамуса и оси гипоталамус-гипофиз-гонады через окислительный стресс и нарушение циркадных ритмов (Lafuente, 2013). Исследования в модели хронотоксичности кадмия при малых дозах (5 ppm) на крысах линии Вистар показали ряд негативных изменений (Рисунок 4).

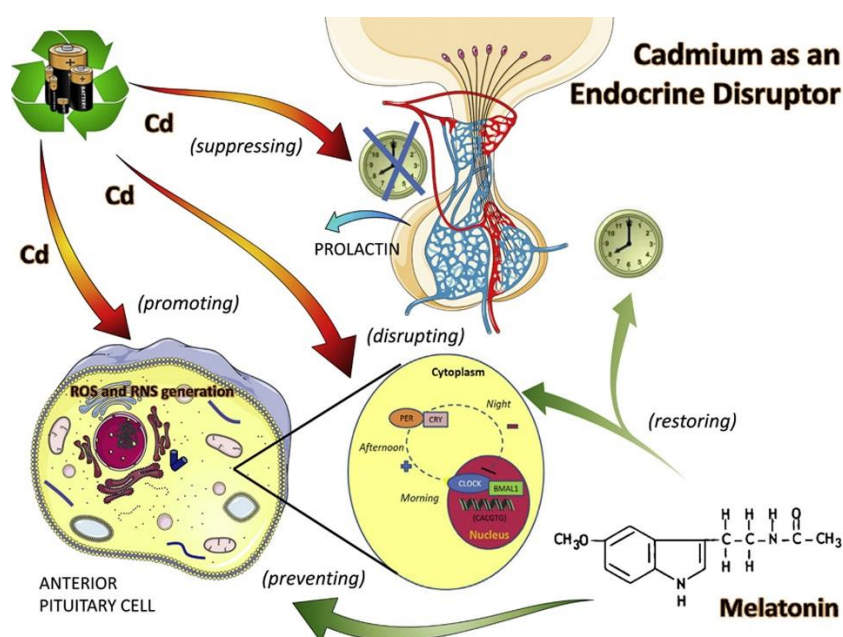


Рисунок 4 – Влияние кадмия на нарушение эндокринной ритмичности
по Jiménez-Ortega et al., 2012

Кадмий подавляет 24-часовую ритмичность пролактина, лютеинизирующего гормона, тиреотропина и кортикостерона. Увеличивается гипофизарная экспрессия пролактина, перекисное окисление липидов с экспрессией окислительно-восстановительных ферментов только в светлого период суток. Нарушаются ритмы окислительно-восстановительных ферментов гипофиза и экспрессия часовых

генов. Мелатонин нейтрализует большинство эффектов кадмия как эндокринного разрушителя (Jiménez-Ortega et al., 2012). На мышах показан дополнительный эффект хронотоксичности кадмия при его внутрибрюшинном введении (Miura et al., 2013).

Однократное введение мышам-самцам C57BL/6J кадмия в 6 ч вызывало резкое повреждение печени, согласно данным гистопатологической оценки и биохимических показателей (АЛТ, АСТ, малоновый диальдегид), но инъекция в 18 ч не показала повреждений печени. В аналогичных исследованиях при подкожном введении кадмия мышам других линий (ICR и Balb/c) хронотоксичность была подтверждена, и авторы рассматривают важность этих данных для гигиены труда работников ночной смены, которые могут подвергаться воздействию токсичных веществ в разное время суток (Miura et al., 2017).

Действие кадмия в организме. Действие кадмия в организме обусловлено его сверхдлительным периодом полураспада (около 20–30 лет) у человека, что сопровождается низкой скоростью его выведения из тканей и органов, а как следствие накоплением в организме. При этом Cd оказывает различные токсические эффекты: нефротоксичность, канцерогенность, тератогенность, негативное влияние на эндокринную и репродуктивную системы. На клеточном уровне Cd влияет на пролиферацию, дифференцировку и апоптоз с вовлечением сложных и многофакторных механизмов, вызывающих геномную нестабильность и образование активных форм кислорода (Rani et al., 2014; Rafati Rahimzadeh et al., 2017; Charkiewicz et al., 2023).

Накопление кадмия и индикаторы его уровня в организме. На основании эпидемиологических исследований ФАО/ВОЗ установлены нормы допустимого поступления кадмия на уровне 25 мкг/кг массы тела, что соответствует ежедневному поступлению 0,83 мкг/кг массы тела в день, или 58 мкг/день для человека весом 70 кг, а безопасный уровень в воздухе установлен на уровне 5,0 нг/м³ (среднегодовое), в питьевой воде – 3 мкг/л, для почв в растениеводстве – 3 мг/кг (Požgajová et al., 2022). По данным наблюдений, в США с 60–80-е годы поступление кадмия с пищей составляло 26 мкг/день на человека. В 1988–1994 годах среднее

геометрическое ежедневное потребление составило 18,9 мкг, а с 2006 по 2013 среднее потребление кадмия с пищей составляло 4,63 мкг/день, или 0,54 мкг/кг массы тела/неделю, что составляет 22% от переносимой недельной дозы – 2,5 мкг/кг массы тела/неделю (Kim et al., 2018). У здорового европейского населения нормальный уровень Cd в крови от 0,56 до 5,6 мкг/л (от 0,005 до 0,05 мкМ), а в целом составляет <0,02 мкМ или 2,25 мкг/л (Minoia et al., 1990). В отечественной литературе оптимальной интенсивностью поступления кадмия считается 1–5 мкг, а фактически рассматривается 10–20 мкг кадмия для взрослого человека в течение суток с порогом токсичности 30 мкг/сутки. Кадмий накапливается в организме с возрастом, особенно у мужчин в сравнении с женщинами, соответственно: в почках 44 и 29 мкг/г, печени – 4,2 и 3,4 мкг/г. Индикатором для содержания кадмия в организме рассматриваются волосы и моча со средней концентрацией кадмия, соответственно: 0,05-0,25 мкг/г и 0,03 – 5,0 мкг/л, с биологически допустимым уровнем Cd в волосах – 2 мкг/г (Скальный, Рудаков, 2004). Референтные значения концентрации Cd в волосах у лиц 18–65 лет (25 и 75 центили) 0,02 мкг/г (или мг/кг) и 0,12 мкг/г (Скальный, 2003). У жителей Горно-Алтайска среднее значение 0,16 мг/кг, а в возрасте 18-21 год $0,159 \pm 0,01$ мг/кг (Чанчаева и др., 2021). Уровни кадмия в волосах имеют разные контрольные значения в разных странах, например, в Италии – 0,03 мг/кг, в Англии – 0,11 мг/кг, в Японии – 0,05 мг/кг и в Пакистане $0,61 \pm 1,13$ мкг/г (Rafati Rahimzadeh et al., 2017).

Для анализа содержания Cd в организме наряду с волосами используют образцы слюны и крови. Анализ слюны может быть неинвазивным методом оценки загрязнения с допустимой нормой менее 0,55 мкг/л (Ogboko, 2011). Количество накопленного Cd колеблется от 0,14 до 3,2 ppm в мышцах, 1,8 ppm в костях и 0,0052 ppm в крови (Charkiewicz et al., 2023). Для куривших кальян концентрация кадмия в слюне достоверно выше $5,1 \pm 0,36$ мкг/л в сравнении с не курившими $0,64 \pm 0,2$ мкг/л ($p < 0,001$), аналогичная закономерность отмечена в плазме крови $3,3 \pm 0,18$ мкг/л при курении $0,82 \pm 0,09$ мкг/л в сравнении с контролем ($p < 0,001$) (Khabour et al., 2018). При непосредственном воздействии кадмия на человека его уровень в слюне выше, чем в крови. У курильщиков в крови концентрация Cd больше, чем у некурящих, но

в слюне этого не наблюдалось. Исследования поглощения Cd *in vitro* срезами подчелюстной железы крысы показали, что движение металла происходит пассивно (Gervais et al., 1981). Согласно обобщенным данным по кадмию, с учетом данных Центра по контролю и профилактике заболеваний США, опасный уровень содержания кадмия в крови составляет >5 мкг/л, а в крови здоровых людей взрослых без воздействия кадмия его уровень составляет $0,1 - 4$ мкг/л, что согласуется с данными медианы уровня Cd в крови $1,45 (0-7,90)$ мкг/л у жителей Египта (Bakr et al., 2023). По данным обследования доноров Бразилии, референсные значения кадмия в крови составили $0,87$ мкг/л со значительным повышением до $2,66$ мкг/л у курильщиков (Freire et al., 2015). Следует отметить, что у лиц, вновь принятых на завод по производству солей кадмия, уровень металла в крови линейно возрастает к 120 суткам, а затем достигает равновесия, что позволяет оценить недавнее поступление кадмия, а при хроническом воздействии кадмия концентрация металла в крови у рабочих достигает $11,2$ мкг/л (Lauwerys et al., 1979). Данные отечественных исследователей показали, что на загрязнённых территориях концентрация кадмия в крови может быть высокой. Так, у жителей Республики Башкортостан на территории с функционирующими предприятиями «Учалинский горнообогатительный комбинат» и «Башкирский медно-серный комбинат» концентрация кадмия составила $81,9 \pm 12,3$ мкг/л в Учалинском районе и $32,2 \pm 3,3$ мкг/л в Баймакском районе, что превышало средний физиологический уровень $0,03 \pm 7,0$ мкг/л (Аллаярова и др., 2023).

В экспериментах на крысах показано, что поступление 300 ppm кадмия с питьевой водой (среднесуточное потребление кадмия $4,5$ мг/крысу) в течение 12 недель, способствовало достижению пиковых уровней кадмия $112, 34$ и 19 мкг/г в шерсти, печени и почках соответственно на 4-й неделе. Крысы, которые потребляли 200 ppm кадмия (среднее ежедневное потребление кадмия $3,6$ мг/крысу) в течение 13 недель, достигли пиковых уровней кадмия на 7-й неделе – 29 мкг/г в почках и 9 неделе – 94 и 27 мкг/г в шерсти и печени. Продолжительное воздействие тяжелого металла привело к равновесному уровню в шерсти – $24-33$ мкг/г и $10-17$ мкг/г в печени и почках с гистопатологическими изменениями. Уровень кадмия в крови

оставался стабильным (0,04 мкг/мл или 40 мкг/л) на протяжении всего исследования и не коррелировал с изменениями содержания кадмия в печени и почках (Brancato et al., 1976). В других исследованиях крысы-отъёмыши получали пищу или воду, содержащую 1-1000 нг/г (0,001–1 ppm) меченого кадмия, а через 1, 2, 4, 8 и 12 недель определяли распределение металла в организме. Самую высокую концентрацию кадмия аккумулировали почки, затем печень (1/3–1/4 от уровня в почках). На печень приходилось 35-55% нагрузки, а на почки – 35–45%. Концентрация Cd в тканях увеличивалась в соответствии с пероральным поступлением и повышением уровня металла в пище или воде, но процент поглощения снижался со временем воздействия одной дозы, при этом было выше поглощение кадмия из воды (Buhler et al., 1981). Анализ литературы подтверждает накопление Cd в тканях и органах и возможность использования волос и слюны как индикатора уровня кадмия при оценки его хронотоксичности.

Пищевые хронобиотики и снижение токсичности кадмия. Термин «хронобиотики» появляется в научной литературе с 1967 года, а с 1975 года данный термин встречается при рассмотрении наиболее распространенных натуральных хронобиотиков – теофиллина (присутствует в черном чае) и кофеина (присутствует в кофе). В 1973 году синтетические вещества «Квиадон» и 3-алкил пиперазин одними из первых были использованных в качестве хронобиотиков и рассматривались в связи с ЦР человека (Dufoo-Hurtado et al., 2020). Действие компонентов пищи на ЦР остается слабо изученным, но отмечено влияние фитохимических веществ (включая гетероциклические вещества, кислоты, флавоноиды) в регуляции ЦР через потенциальные механизмы clock-генов/белки, метаболитов кишечной микробиоты и вторичные метаболиты (Huang et al., 2021).

Наиболее изученным хронобиотиком является мелатонин, при его введении в организм изменяется ЦР гормонов, температуры тела, двигательной активности (Arendt, Skene, 2005) и метаболические показатели (Guan et al., 2021; Delpino, Figueiredo, 2021), а экзогенный мелатонин способен сдвигать циркадную фазу, вызывая опережение или задержку паттернов сна-бодрствования, эндогенных ЦР и способствует засыпанию (Cruz-Sanabria et al., 2023), показана роль мелатонина в

модуляции микробиоты кишечника (Iesanu et al., 2023). Наряду с синтетическим мелатонином в продуктах питания содержится мелатонин природного происхождения (Gomes Domingos et al., 2021). К хронобиотикам относят фенольные соединения, механизмы их действия изучается, а данные литературы указывают на ряд положительных эффектов через изменение микробиоты кишечника (Man et al., 2021; Avila-Roman et al., 2021).

Микробиота и хроноадаптация. Недавними исследованиями было показано участие микробиома кишечника в регуляции ЦР, что оказывает уникальное влияние на обмен веществ у млекопитающих-хозяев. Метаболиты микробного происхождения, включая сероводород, некоторые витамины и триптофан, короткоцепочечные жирные кислоты и желчные кислоты являются потенциальными сигналами между микробиомом кишечника и циркадными часами хозяина (Frazier, Chang, 2020). Все изменения в режиме питания и, следовательно, изменения метаболитов, могут действовать как сигналы для синхронизации периферийных часов. Ряд этих сигналов передается без участия СХЯ и без изменения ритмов мелатонина и кортизола, что может быть причиной рассогласования центральных ритмов и в периферических органах при нарушении времени приема пищи (Damiola et al., 2000; Wehrens et al., 2017). Одним из связующих механизмов взаимосвязи питания и ритмичности в организме человека рассматривают ось «кишечник – мозг». Рассматривается несколько ключевых моментов: микробиом кишечника участвует в передаче пищевых сигналов в циркадианной регуляции энергетического баланса: содержание жиров и рафинированных сахаров в диете влияют на суточные изменения микробных популяций и в дальнейшем на нарушение циркадианной ритмичности функций, что связано с синтезом малых биоактивных молекул и метаболитов; циркадный контроль энергетического баланса хозяина обусловлен ролью медиаторов микробиомного происхождения через активацию ядерных рецепторов в транскрипционных и эпигенетических механизмах (Choi et al., 2021). Отмечено наличие множества путей двусторонней взаимосвязи между циркадными ритмами хозяина и микробиотой кишечника. Ключевую роль при этом взаимодействии

играет диета, включая время приема пищи, частоту и регулярность приема пищи, и качество питания (Lotti et al., 2023). Подтверждением такого взаимодействия могут служить данные метагеномного секвенирования микробиома кишечника различных хронотипов, показавших повышенный уровень у «жаворонков» бактерий рода *Alistipes*, а у вечернего хронотипа бактерий рода *Lachnospira*. Анализ 14 метаболических путей значительно различался между ранними, промежуточными и поздними хронотипами. Более высокое потребление фруктов и овощей коррелировало с ранним хронотипом, при этом потребление более 10 фруктов и овощей в неделю сопровождалось распространением среди участников семейства *Ruminococcaceae* в микробиоме (Carasso et al., 2021).

В роли повышения биологической активности нормальной микрофлоры кишечника могут выступать пробиотики (Позняковский, 2012). Оценка эффективности пробиотиков при нарушениях сна не показала значительного разнообразия микробиоты при нарушениях сна и у здоровых людей, однако добавление пробиотиков значительно улучшало сон по сравнению с плацебо. Авторы при этом подчёркивают неоднородность данных, что следует рассматривать как ограничение (Santi et al., 2023). Недавнее исследование выявило причинно-следственную связь между микробиотой кишечника и особенностями фенотипами, связанными со сном. Микробиота кишечника может влиять на продолжительность сна за счет выработки короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), которые влияют на нейротрансмиттеры, так и за счет ГАМК и серотонина. Род *Anaerofilum* оказывает отрицательное влияние на утренний подъем, а более высокая численность отряда *Enterobacteriales* и семейства *Enterobacteriaceae* способствовала становлению вечерней активности. В частности, два рода, продуцирующие КЦЖК, включая *Lachnospiraceae* UCG004 и *Odoribacter* способствуют увеличению продолжительности сна. Более высокая численность отряда *Selenomonadales* и одного из его классов – *Negativicutes*, тесно связана с повышенным риском бессонницы (Yue et al., 2023). Анализ обширного биобанка выявил дополнительные связи микробиоты кишечника утреннего хронотипа

с преобладанием семейства *Bacteroidaceae* род *Parabacteroides* и род *Bacteroides* (Chen et al., 2023).

Вероятно, поддержание определенной микробиоты будет оказывать хронобиологический эффект с возможностью использования про-, пре- или постбиотиков в качестве хронобиотиков. Это было частично подтверждено в недавнем обзоре по проблеме улучшения качества сна. Анализ литературы показал, что микробиом кишечника может влиять на качество сна за счет метаболитов и соединений с нейроактивными и иммуномодулирующими свойствами, которые включают КЦЖК, вторичные желчные кислоты и нейротрансмиттеры. Некоторые из этих метаболитов известны как способствующие бодрствованию (серотонин, адреналин, дофамин, орексин, гистамин, ацетилхолин, кортизол) или способствующие сну (гамма-аминомасляная кислота, мелатонин). Ряд исследований показали, что латентность сна, продолжительность сна улучшились, а уровень кортизола снизился после про-, пре- или постбиотического воздействия с использованием, лактобактерии и бифидобактерии. Есть данные, не выявившие каких-либо значительных улучшений, что авторы объясняют различием в дизайне сбора материала и необходимостью дальнейших исследований (Haarhuis et al., 2022). Потенциальными функциональными продуктами, влияющими на ритмы, могут быть молочные продукты.

Роль молока и молочных продуктов в хроноадаптации. Хорошо известны молочные смеси для детского питания «день/ночь», позволяющие поддерживать ритм «сон – бодрствование» у детей на искусственном вскармливании (Cubero et al., 2007). При метаболомном анализе обнаружено отличие в составе молока коров дневной и ночной дойки по 36 различным метаболитам, а в частности, в ночное время ниже концентрация малонового диальдегида и выше уровень мелатонина (Teng et al., 2023), что указывает на возможный эффект при воздействии молока на сон. С 1972 по 2019 год показано, что хорошо сбалансированная диета, включающая молоко и молочные продукты, эффективна в улучшении качества сна, несмотря на неоднозначные результаты в ряде исследований (Komada et al., 2020). В более позднем обзоре на основе оценки данных популяционных и клинических

исследований делается вывод о наличии причинно-следственного эффекта употребления молочных продуктов на сон. Авторы обсуждают возможные механизмы данного эффекта через синтез мелатонина (Рисунок 5).

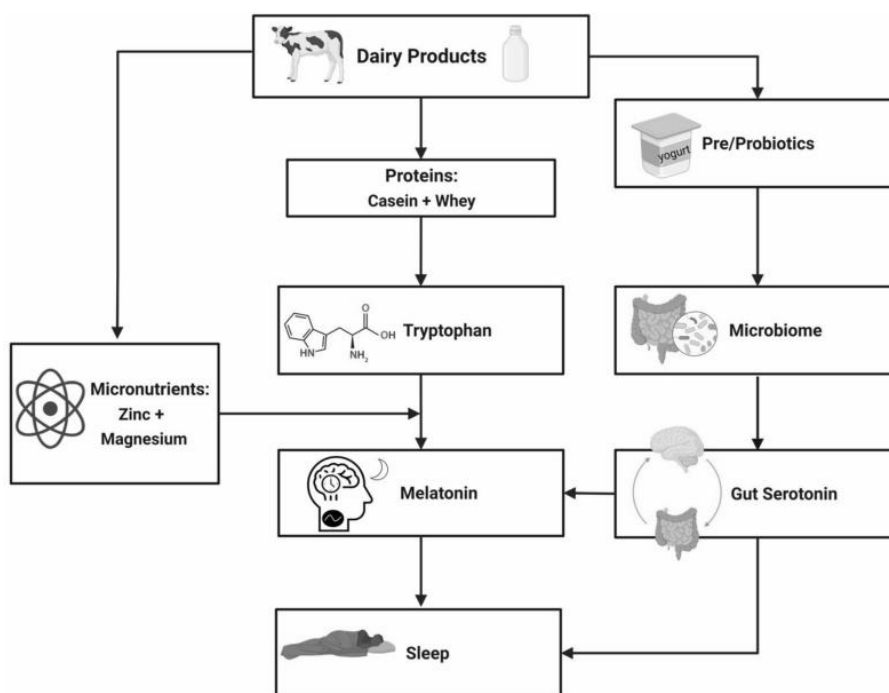


Рисунок 5 – Предполагаемое влияние молочных продуктов на качество сна за счет синтеза мелатонина по St-Onge et al., 2023

Так, молочные белки содержат значительное количество триптофана, аминокислоты-предшественника в синтезе серотонина и мелатонина, а кроме этого, в молочных продуктах содержится ряд компонентов, которые участвуют в синтезе мелатонина из триптофана и влияют на микробиом кишечника, что может способствовать улучшению сна (St-Onge et al., 2023; Ortega et al., 2023). Одним из путей влияния антиоксидантных компонентов молока на ритмичность может быть тесная связь циркадной ритмичности с окислительным стрессом, что обнаруживается в ряде патологических состояний (Wilking et al., 2013), показаны молекулярные механизмы взаимного влияния между циркадными ритмами, гомеостазом сна и окислительно-восстановительными циклами метаболических путей (Ray, Reddy, 2016). Многочисленные метаболиты молока проявляют антиоксидантные свойства, и в первую очередь – ферментные системы: супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатионпероксидаза, каталаза и

витамины (Lindmark-Månsson, Akesson, 2000), а также серосодержащие аминокислоты, фосфаты, витамины А, Е, С, каротиноиды, цинк, селен, олигосахариды молока, сывороточные белки молока (особенно β -лактоглобулина) и пептиды, которые образуются в процессе ферментации и созревания сыра (Khan et al., 2019). Белки и пептиды молока, которые могут формироваться из молочных белков в ЖКТ или при использовании заквасок, наряду с проявлением антиоксидантной активностью обладают способностью поглощать свободные радикалы и хелатировать ионы металлов (Stobiecka et al., 2022). Новые данные указывают, что ключевую роль в получении антиоксидантных пептидов пищевого происхождения играют микроорганизмы и их протеазы, участвующие в ферментативном гидролизе и микробной ферментации (Jeong et al., 2024). Получаемые при этом биологически активные компоненты молочных продуктов могут выступать не только для стабилизации про- и антиоксидантной системы, но и при действии кадмия.

Компоненты пищи в снижении биодоступности кадмия. Учитывая значительное пероральное поступление кадмия с пищей и водой, а также его способность накапливаться в организме, проявляя хроно- и общетоксический эффект, актуальным является рассмотрение компонентов питания для снижения данных эффектов. При этом общим механизмом токсичности Cd является оксидативный стресс, а антиоксиданты играют важную роль в уменьшении количества свободных радикалов и снижении токсичности (Unsal et al., 2020). В отдельном исследовании на мышинной модели относительная биодоступность Cd из риса в условиях сытости и в сочетании с пятью продуктами питания (свинина, яйца, молоко, яблоки и капуста) составляла от 54,9% до 92,1%. Повышение биодоступности увеличивалось при добавлении в рацион свинины, яиц или яблок при росте соотношения жиры / белки (Zhuang et al., 2023).

Пероральное поступление Cd в организм сопровождается «энтерогепатической циркуляцией». Повышенное всасывание Cd может быть связано с низким потреблением кальция, цинка, железа, селена, витамина С, витамина D, витамина Е и другими микроэлементами, а молекулярная гомология

Cd с Ca и Zn может быть основой их высокой компенсаторной абсорбции (Godt et al., 2006). При попадании металла в пищеварительный тракт происходит всасывание в кишечнике, затем поступление в печень, индуцируя выработку металлотионеина (MT) и образуя комплекс Cd-MT. Из печени с желчью кадмий выводится в виде соединения с глутатионом и цистеином в кишечник, где он реабсорбируется эпителиальными клетками кишечника, что показано в ряде исследований (Wang et al., 2021). Отмечается важная роль ряда пищевых ингредиентов, влияющих на снижение поступления Cd. К ним относятся витамины С и Е, минеральные вещества (селен, цинк, кальций, кремний, магний, марганец), растительные метаболиты (полифенолы, флавоноиды, фенолы и фенольные кислоты), гормоны (мелатонин), фитогормоны (салициловая кислота, абсцизовая кислота) и различные метаболиты (фульвовая кислота), в том числе и растительные экстракты, содержащие смесь веществ (Požgajová et al., 2022). Мелатонин также эффективно предотвращает вызванные кадмием изменения концентрации аминов в гипоталамусе, а его использование может быть эффективным в модуляции некоторых нейротоксических эффектов (Romero et al., 2011). Из макроэлементов ключевыми является адекватный уровень белка, поскольку именно уровень белка в диете у крыс был связан с уровнем токсического действия кадмия и наличием серосодержащих аминокислот, например, метионина (Revis, Osborne, 1984).

В эндогенных механизмах детоксикации кадмия ключевую играет цистеин и глутатион, а использование гидролизованного сывороточного протеина возможно для детоксикации металлов и нормализации неврологических функций. Оптимизация режима питания имеет первостепенное значение для профилактики и лечения при поступлении тяжелых металлов с целью детоксикации и антиоксидантной защиты (Quig, 1998). Подтверждена роль сывороточных белков в качестве пищевой добавки, что обусловлено потенциальными антиоксидантными их свойствами и позволяют данным белкам смягчать окислительный стресс, вызванный кадмием (Al-Zharani et al., 2024), поскольку пептиды проявляют наибольший антиоксидантный эффект (Stobiecka et al., 2022). Гидролизаты с использованием протеаз микробного происхождения могут быть получены при

микробной ферментации (Jeong et al., 2024), что открывает возможность широкого использования пробиотиков. Значительная их роль в снижении токсичности Cd обусловлена отсутствием побочных эффектов. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* показаны защитные свойства пробиотиков при остром и хроническом отравлении Cd, что в основном связано с снижением всасывания Cd в кишечнике, уменьшением накопления Cd в организме и антиоксидантным действием с восстановлением повреждения печени, почек и ДНК (Wang et al., 2021). Связывание пробиотиками (*Lactobacillus*) Cd может снизить его биодоступность *in vitro* на 24,7 – 41,6%. Штамм *Lactobacillus plantarum* HD 48 продемонстрировал самую высокую биосорбцию – $3,562 \pm 0,03$ мг Cd/г клеток (Kumar et al. 2017).

В анализе *in vitro* (в линии клеток кишечника человека HT-29) и в модели на мышах использование *Lactobacillus plantarum* CCFM8610 снижало кадмий-индуцированную цитотоксичность, защищало от разрушения плотных соединений в клеточных монослоях, а у мышей связывание Cd повышало его уровень в фекалиях и снижало в тканях организма, проявляя антиоксидантные свойства и приводило к снижению воспаления и уменьшению кишечной проницаемости. Следовательно, пробиотики обладают хорошей способностью связывать Cd и антиоксидантными свойствами и могут использоваться в качестве ежедневной добавки для предотвращения перорального воздействия Cd (Zhai et al. 2013). *Lactobacillus acidophilus* использовали для удаления кадмия из молока и оценивали способность этой бактерии биосорбировать низкие концентрации данного металла (мкг/л или ppb) в молоке. Оптимальный уровень удаления кадмия 75 % наблюдался при содержании 1×10^{12} КОЕ *L. acidophilus* в молоке на 4-е сутки и начальной концентрации 100 мкг/л. Исследование показало, что *L. acidophilus* является природным эффективным биосорбентом для удаления кадмия из молока (Massoud et al. 2020). Семь пробиотиков в доклинических исследованиях обладали значительным защитным действием против токсичности Cd, включая шесть бактерий: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium longum*, *Escherichia coli* (генная инженерия), *Bacillus coagulans* (также известные как *Lactobacillus sporogenes*), *Streptococcus valerate*, *Streptococcus thermophilus* и одни дрожжи *Saccharomyces*

cerevisiae, что доказывает возможность использования пробиотиков для снижения поступления Cd (Bhattacharya, 2020). Другим эффективным функциональным пищевым ингредиентом могут быть пребиотики, а механизм их эффективности обусловлен влиянием на кишечную микробиоту, особенно на взаимодействие в системе «макроорганизм – микробиота» и показана возможность использования пребиотиков для профилактики и лечения алиментарно-зависимых заболеваний (Храмцов и др., 2018). Одним из пребиотиков является лактулоза, которая имеет длительную историю применения при лечении запоров и печеночной энцефалопатии с подтвержденной безопасностью и эффективностью для нормализации микробиоты кишечника и ее метаболизма. Анализ данных о физиологических эффектах лактулозы предполагает возможность ее использования для улучшения функционирования всего организма (Рябцева и др., 2020), в том числе и при действии кадмия.

Таким образом, исследования последних лет выявили взаимосвязь питания и ЦР, однако с позиции хронутрициологии не рассмотрено развитие утренне-вечерних предпочтений, а также роль условий экологического неблагополучия и возможные пути пищевой коррекции в экспериментальной модели хронотоксичности.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика организации исследования

Работа выполнена в период с 2009 по 2024 гг. на базе ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (СКФУ), анализ пищевых дневников выполнен 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 выполнялись в ГБОУ ВО «Ставропольский государственный педагогический институт». Дизайн исследований представлен на рисунке 6.



Рисунок 6 – 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. 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		

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. 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 слюны или ротовой жидкости (РЖ) и психофизиологические исследования. Забор РЖ проводился самостоятельно в течении 15 минут сразу после просыпания (с 7 до 11 ч) и 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). В соответствующих группах в утренний период с 7 до 11 часов и вечером с 16 до 20 регистрировали функциональное состояния ЦНС по показателям простой зрительно-моторной (ПЗМР) реакции и сложной зрительно-моторной (СЗМР) реакции. Для оценки адаптационных возможностей организма использовали сердечный ритм с расчетом индекса напряжения (ИН) регуляторных систем (Михайлов, 2002).

Сбор ДНК осуществляли с использованием известных стандартизированных протоколов. В трех из четырех популяций ДНК выделяли из клеток буккального эпителия методом, подробно описанным (Saab et al., 2007). В течение 30 минут до сбора слюны участников просили воздержаться от курения, питья и еды. Участников просили прополоскать рот водой и подождать 10 минут перед сбором слюны, а затем их просили сплюнуть в пробирки для сбора, пока уровень слюны не достигнет отметки 1 мл. Добавляли рабочий раствор и осторожно встряхивали пробирку рукой в течение не менее 10 секунд. Для сбора слюны ватными

тампонами (Nuova Aptaca™, Canelli, Италия) участников просили вращать стерильный ватный тампон по внутренней стороне каждой щеки в течение 15 секунд. Затем тампоны возвращали в лабораторию для извлечения из них ДНК в течение 24 часов с обработкой образцов при комнатной температуре (~24 °C). Остальная часть процедуры проводилась с использованием набора для выделения ДНК Syntol K-Sorb (Syntol; Москва, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. В Петрозаводске ДНК выделялась либо из слюны, либо из крови. Забор крови проводился в ходе планового медицинского осмотра с 9 до 10 часов утра после ночного голодания. Образцы крови (5 мл) были взяты из локтевой вены с помощью иглы 19 калибра. ДНК была выделена из периферической 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 при температуре $21 \pm 3^\circ\text{C}$ и относительной влажности не более 60 % в условиях стандартного светового режима (С:Т, 12:12) с автоматическим включением света в 8 ч и выключением в 20 ч. В соответствии с рекомендациями (Макарова и др., 2017) уровень освещенности составлял 325–400 лк на высоте 1 м над уровнем пола в светлое время суток. Животным обеспечивался свободный доступ воде и гранулированному корму (ГОСТ Р 50258-92 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия»; ГОСТ 34566-2019 «Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия»). Адаптация к новым условиям пребывания в метаболических клетках проводилась 1 неделю.

Использовали кровь, полученную из хвостовой вены под легким эфирным наркозом (вдыхаемый 1,9% диэтиловый эфир при 0,08 мл на литр объема контейнера). Наркоз использован в соответствии с рекомендациями по анестезии крыс «Объединенным комитетом по охране здоровья, безопасности и окружающей среды/уходу за животными» (Use of Experimental Animals at the 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.). Характеристика методов исследования животных представлена в Таблице 2 и Рисунок 7.

Таблица 2 – Экспериментальные методы на различных этапах исследований

Методы исследований	Число животных	Число исследований
<i>Морфофункциональные изменения эритроцитов в экспериментах in vitro (n=13)</i>		
Оптическая микроскопия; Атомно-силовая микроскопия; Спектроскопия комбинационного рассеяния; Определение активности Na/K-АТФазы;	10	750
Действие лактулозы в модели in vitro	3	120
<i>Влияние перорального поступления кадмия у крыс (n=318; n=306 и гибель n=12)</i>		
Определение концентрации кадмия и ТБК-АП в тканях крыс; Спектроскопия комбинационного рассеяния; Определение активности Na/K-АТФазы;	58	240
Исследование показателей крови: метионин, гомоцистеин, серин, цистатионин, цистин, глицин, глутамат, глутатион, глутатионпероксидаза 1, глутатионредуктаза, каталаза, супероксиддисмутаза 1, САОА	30	390
Ритмика глюкозы при инкубации эритроцитов	14	84
Циркадная ритмика мелатонина, кортизола, пролактина, эстрадиола и тестостерона в плазме крови	144	864
Оценка циркадианных ритмов в метаболических клетках	20	480
Вечерний уровень глюкозы в плазме крови	40	40
<i>Индивидуальные особенности крыс (n=406)</i>		
Оценка подвижности в открытом поле, из них:	406	406
-Динамика масса тела при потреблении фруктозы	28	112
-Уровень глюкозы в плазме крови при пероральном поступлении кадмия	56	36
-Оценка циркадианных ритмов в метаболических клетках	32	768
<i>Влияние экспериментальных продуктов на крыс при действии кадмия (n=153)</i>		
Определение концентрации кадмия и ТБК-АП в крови крыс при употреблении кисломолочного продукта	56	56
Влияние лактулозы ТБК-АП в крови крыс	27	27
Определение концентрации кадмия и ТБК-АП в крови крыс при употреблении синбиотического продукта	42	42
Оценка циркадианных ритмов в метаболических клетках при употреблении синбиотического продукта	28	672
Всего: n=890		

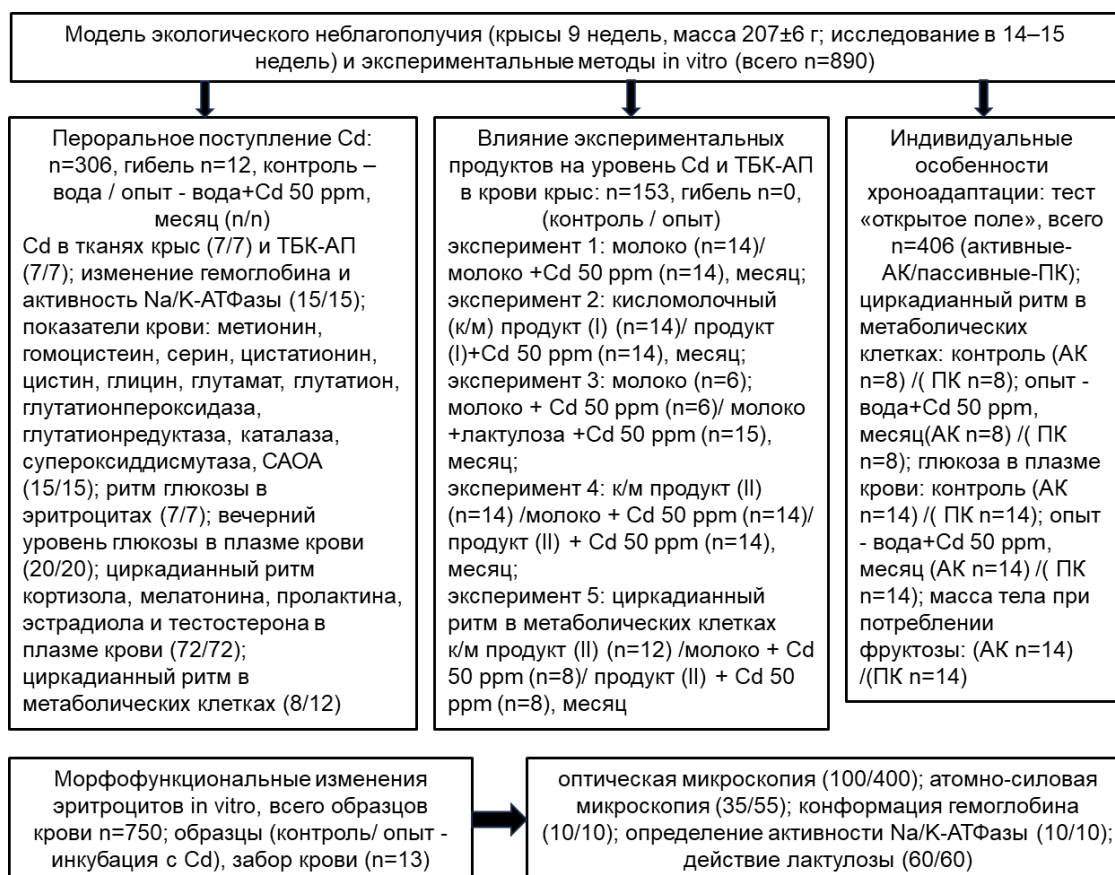


Рисунок 7 – Схема экспериментальных методов исследований

Оценку биохимических показателей проводили в плазме крови при однократном ее заборе из хвостовой вены в вечернее время (18–22 ч). При оценке циркадианных ритмов биохимических показателей забор крови проводили через каждые четыре часа (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). Проведена экспериментальная оценка действия кадмия *in vitro* (Farag, Alagawany, 2018) и при воздействии на ЦР, поскольку ранее показана эффективность данной модели (Lafuente, 2013).

Экспериментальные группы животных

- 1) Контроль – крысы-самцы, получавшие питьевую воду весь эксперимент;
- 2) эксперимент (Cd) – крысы-самцы, с 9-недельного возраста (1 месяц) пероральное поступление кадмия с питьевой водой в дозе 50 ppm. Оценку всех показателей производили уже в период половой зрелости (14–15 недель).

Индивидуальные особенности животных в открытом поле (Коплик, 2002):

- 1) активные крысы (АК) и 2) пассивные крысы (ПК) в открытом поле;
- 2) эксперимент: пероральное поступление кадмия 3) АКСd и 4) ПКСd.

Изучение пищевых компонентов в хроноадаптации у крыс-самцов:

- 1) контроль 1 – молоко;
- 2) контроль 2, (КМП) – кисломолочный продукт 1 месяц на основе молока и закваски Бифилакт-Про с добавлением 20% гидролизата (Г20) сывороточного белка (КСБ 80);
- 3) контроль 3, (СИН) – синбиотический продукт – 1 месяц КМП с добавлением лактулозу (5 мг/мл).

Эксперимент 1, (Cd+молоко) – 1 месяц загрязнённое кадмием молоко (50 ppm).

Эксперимент 2, (Cd+Бифилакт-Про+Г20) – 1 месяц КМП и кадмий (50 ppm).

Эксперимент 3, (Cd+лактолоза) – 1 месяц лактулоза 5 мг/мл и кадмий (50 ppm).

Эксперимент 4, Cd+СИН – 1 месяц СИН и кадмий (50 ppm).

Во всех исследованиях животные получали соответствующий компонент рациона в свободном доступе с ежедневной сменой и приготовлением свежей смеси для предупреждения развития посторонней микрофлоры. Использованы пищевые компоненты: сывороточный белок Lactomin-80 (Германия) с 80 %-ным уровнем белка (КСБ 80), лактулоза фирмы Иналко (Италия), препарат «Лазет» (ООО «Шехонь-Лактулоза», Россия) и концентрат пищевой лактулозы по ТУ ВУ 100377914.512-2008 (Беларусь). Экспериментальный пищевой продукт получен на основе гидролиза белков с использованием пепсина свиного с активностью 100000 ед. (ООО «ШАКО», Россия, ТУ 9219-564-00419779-2000) и панкреатина медицинского (Креон 25000, Эбботт Продактс ГмбХ, Германия). Методика проведения гидролиза описана ранее (Будкевич и др., 2020). Все исследования проведены на сертифицированном лабораторном оборудовании.

В качестве заквасочных культур были использованы бактериальные лиофилизированные концентраты: Бифилакт-АД, Бифилакт-Про и БК-Кефир-2 производства ФГУП «Экспериментальная биофабрика» (г. Углич). В состав синбиотического продукта входили *Lactococcus lactis subsp. cremoris*, *L. lactis*

subsp. diacetilactis, *Streptococcus thermophilus*, *Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. longum*, *B. adolescentis* на основе получен на основе закваски Бифилакт-Про.

2.2 Методы исследования

Оценка питания. Оценку индивидуальных норм и фактического питания студентов проводили на основании пищевых дневников (ПД) с использованием компьютерной системы поддержки принятия решений «Питание для здоровья и долголетия», разработанной специалистами Национального Центра Геронтологии (Мамиконова и соавт., 2009) на базе ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» с участием О.Е. Бакуменко, а также с использованием автоматизированного рабочего места диетолога и специалистов по питанию «Индивидуальная диета 5.0» (Баландин, 2021). В течение одной недели студенты заполняли пищевой дневник в бумажной или электронной форме с регистрацией времени приема пищи, веса употребляемых продуктов, марки и названия продукта. Оценивали также антропометрические параметры (рост, вес, ИМТ), специфику образа жизни с расчетом нормы потребления нутриентов и доли (%) фактического потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (потребляемое количество – рассчитанная норма) / рассчитанная норма $\times 100\%$. Число приемов пищи объединяли в 3-часовые периоды (6–9 ч; 9–12 ч; 12–15 ч; 15–18 ч, 18–21 ч; 21–24 ч; 00–3 ч; 3–6 ч) для получения хронограмм по периодам приема пищи (завтрак, обед, ужин и перекусы).

Трехфакторный опросник пищевого поведения (TFEQ-R) (de Lauzon et al. 2004; Karlsson et al. 2000), переведенный и адаптированный для русскоязычной аудитории, представляет собой 18-пунктную сокращенную и переработанную версию оригинального опросника из 51 пункта, разработанного для оценки трех различных аспектов пищевого поведения. Первая шкала (9 пунктов) измеряет

тенденцию есть больше обычного из-за потери контроля над приемом пищи, сопровождающейся субъективным чувством голода, рассматривается как «бесконтрольное питание» (Uncontrolled Eating – UE). Вторая шкала (6 пунктов) оценивает сознательное ограничение приема пищи для контроля массы тела или для снижения веса – «когнитивное сдерживание питания» (Cognitive Restraint – CR). Третья шкала (3 пункта) измеряет тенденцию есть в ответ на негативные эмоции – «эмоциональное питание» (Emotional Eating – EE). Баллы по шкалам UE, CR и EE рассчитывались по методу, описанному ранее (de Lauzon et al. 2004). Альфа Кронбаха выявляла приемлемую или хорошую надежность всех этих трех шкал TFEQ-R (бесконтрольное питание – 0,874; когнитивное сдерживание питания – 0,786; эмоциональное питание – 0,832).

Оценка психоэмоционального состояния и самооценка сна. Личностный опросник Айзенка – EPQ (Eysenck Personality Questionnaire). Опросник состоит из 101 вопроса для оценки характеристик: экстраверсия/интроверсия, нейротизм и психотизм (Райгородский, 2001), показана возможность использования русскоязычной версии EPQ (Hanin et al. 1991).

Тесты изменения уровня тревожности Дж. Тейлор. Данный тест в адаптации Т. А. Немчина используется для оценки тревожности, имеющей соматические проявления и состоит из 50 утверждений. Сумма баллов 40–50 баллов рассматривается как показатель очень высокого уровня тревоги; 25–40 баллов свидетельствует о высоком уровне тревоги; 15–25 баллов – о среднем (с тенденцией к высокому) уровне; 5–15 баллов – о среднем (с тенденцией к низкому) уровне и 0–5 баллов – о низком уровне тревоги (Райгородский, 2001).

Уровень тревожности по анкете Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина состоит из 40 утверждений, из которых 20 оценивают уровня тревожности в данный момент (реактивная тревожность как состояние) и 20 рассматривают для оценки личностной тревожности (как устойчивая характеристика человека). При этом «личностная тревожность характеризует устойчивую склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие, реагировать на такие ситуации состоянием тревоги». Реактивная тревожность включает напряжение,

беспокойство и нервозность, что при повышении нарушает внимание (Райгородский, 2001).

Устойчивость к стрессу. Для тестирования устойчивости к психологическому стрессу использовали задачу на «стресс». Данные задачи рассматриваются как «стресс в процессе адаптации» и включают 18 описаний ситуаций и возможные реакции (сердцебиение, нервозность, веселость, спокойствие, смущение, покраснение лица). Способность переносить стрессовые ситуации оценивается в трех диапазонах: высокая (88–108), средняя (60–87) и низкая (0–59), что позволяет оценить ситуативную сопротивляемость стрессам (Фетискин, 2024).

Самооценка качества сна. Для оценки качества сна использована ранняя версия модифицированной анкеты субъективных характеристик сна Шпигеля, что позволяет уточнить степень удовлетворенности сном. Оценивали показатели сна (скорость засыпания, продолжительность сна, глубина сна, самочувствие после утреннего пробуждения) по 5-бальной шкале, где 1 балл – плохо, а 5 баллов – отлично. Если сумма была более 16 баллов, то нет значимых расстройств сна. Если более 12, но менее 16, то нарушения сна носят невыраженный характер (Будкевич и др., 2014).

Шкала нарушений гигиены сна. Данная анкета уточняет степень нарушений основных правил сна и включает ряд вопросов (Приложение: Таблица 1) позволяющих оценить значимые нарушения гигиены сна студентов (Калашникова и др., 2023) на основе индекса гигиены сна (Mastin et al. 2006), однако в литературе не существует единого мнения относительно определения гигиены сна и ее компонентов (De Pasquale et al. 2024).

Дневная сонливость (Epworth). Использовалась шкала дневной сонливости Epworth Sleepiness Scale – ESS (Johns, 1991). Анкета имеет высокий уровень внутренней согласованности, являясь простым и надежным методом измерения дневной сонливости у взрослых (Johns, 1992).

Оценка утренне-вечерних предпочтений. Опросник Хорна – Остберга (MEQ). Опросник Morningness-Eveningness questionnaire – MEQ (Horne, Östberg,

1976), является наиболее распространенным подходом к оценке хронотипологии. В данной работе выраженный утренний тип (70–86 баллов) и утренний типы (59–69 баллов) были объединены в группу утренний хронотип (УХТ), а выраженный вечерний тип (16–30 баллов) и вечерний (31–41 баллов) хронотипы были отнесены в группу вечерний хронотип (ВХТ).

Оценка хронотипа по одному признаку (SIC). Первоначальная (англоязычная) версия SIC (Single-Item-Chronotyping) была ранее предложена Оливье Мерессом и Аркадием Путиловым. В исследованиях с А.А. Путиловым мы изучали возможность использовать хронотипирование по одному признаку Single Item Chronotyping (SIC) шести простых вариантов диаграмм, иллюстрирующих ежедневное изменение уровня активности (Приложение: Рисунок 2) (Putilov et al., 2021a). В данном исследовании дополнительно задавали вопросы о состоянии здоровья, настроения, пребывания на свежем воздухе, физической активности. Проблемы со сном определялись из ответов на вопрос «Что вас больше всего беспокоит в отношении вашего сна?»; беспокойство партнера: выбор «Нет» или «Да» в ответе на вопрос «Жалуется ли ваш партнер на ваш сон или вашу дневную производительность, связанную со сном?» (Putilov et al., 2022).

Анкета оценки паттернов сна-бодрствования (SWPAQ). Sleep – Wake-Pattern Assessment Questionnaire – SWPAQ состоит из 72 пунктов (Putilov, 2007) и в исследованиях с А.А. Путиловым нами оценивалась надежность и внешняя валидность (Putilov et al., 2017). Была создана трехмерная модель, рассматривающая 12 шкал параметров парных комбинаций шести широких возможностей цикла сон – бодрствование. Две традиционные шкалы утро-вечер М и Е: утреннее запаздывание фаз (М) и вечерне-ночное запаздывание фаз (Е) указывали на проявление «совости». Другие шкалы рассматривали способность бодрствовать (W) и спать (F) в неподходящие для этих состояний часы суток и способность бодрствовать (V) и спать (S) в обычное для этих состояний время суток (днем и ночью соответственно) (Putilov, 2010; Putilov, 2016; Путилов, 2018). Для выявления зависимости по каждой из шкал утренних и вечерних предпочтений выделялись группы с крайними проявлениями по шкале М и Е опросника SWPAQ.

По шкале М изучали лиц с наибольшей склонностью к утреннему запаздыванию фазы с баллами от 8 до 12 (М+) или склонность к запаздыванию утреннего пробуждения, утренняя «совость». Отсутствие утреннего запаздывания фазы (М-), т.е. со способностью бодрствовать утром с баллами от -12 до -6, сопровождается утренней активностью. По шкале Е изучали лиц с наибольшей способностью бодрствовать вечером и/или ночью (от 8 до 12 баллов) или вечернее запаздывание фазы (Е+), что рассматривается как склонность к запаздыванию вечернего отхода ко сну. Отсутствие вечернего запаздывания фазы (Е-), т.е. сонливость вечером и ночью (баллы от -12 до -6).

Мюнхенский опросник хронотипов (MCTQ). Данный опросник основан на утренне-вечерних различиях по фазе сна и был предложен в начале XXI века группой хронобиологов (из Мюнхена и Базеля) и получил название «Мюнхенский опросник хронотипов» (Munich Chronotype Questionnaire – MCTQ). В основе опросника оценка самоотчетов времени сна и бодрствования человека с детализацией времени начала или окончания сна в рабочие и выходные дни (Roenneberg et al., 2003).

Изучения генетических аспектов утренне-вечернего предпочтения. Оценка утренне-вечернего предпочтения проведена с использованием опросник SWPAQ (Putilov et al., 2017) по шкалам М и Е, их сумме и разности (М+Е и Е-М соответственно). Все обследованные добровольно согласились принять участие в анкетном исследовании индивидуальных различий в областях хронобиологии, личности и поведенческой генетики. *На первом этапе* исследований (Dorokhov et al., 2017) генотипировали однонуклеотидный полиморфизм SNP – Single Nucleotide Polymorphism по PER3 rs2640909 и rs228697. Для анализа ДНК из клеток буккального эпителия в первом наборе данных был применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в технологии TaqMan™ на амплификаторе StepOnePlus™. Для анализа второго набора данных ДНК выделяли с помощью набора «BSD-100» (BioSilica, Россия) согласно протоколу производителя для последующей амплификации и анализа полиморфизма SNP. ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора «BioMaster HS-qPCR

SYBR Blue(2×)» (Biolabmix, Россия). Амплификацию проводили с помощью набора «CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System» («Bio-Rad», США). Для дизайна олигонуклеотидов использовали онлайн-инструмент (<http://eu.idtdna.com/calc/analyzer>). Генотипирование основывалось на появлении флуоресценции красителей, связанных с определенными аллелями. Усредненное время появления сигнала составило 25–27 циклов для совпадения генотипа с праймером; разница в 5 или более циклов или цикл, или менее интенсивности выходного сигнала считалась гомозиготной или гетерозиготной соответственно.

На втором этапе исследований обследовано четыре группы (Dorokhov et al., 2018) состоящие из студенческой популяции в трех российских городах: Новосибирске (55°03' с.ш. 82°57' в.д.), Ставрополе (45°02' с.ш. 41°58' в.д.) и Петрозаводске (61°48' с.ш. 34°21' в.д.) и одна выборка включала взрослых мужчин, работающих посменно (водители автобусов) на территории Московской области (55°45' с.ш. 37°37' в.д.). Всего было генотипировано 698 человек по крайней мере по одному полиморфизму. Генотипирование проводилось в трех научно-исследовательских институтах: Институте молекулярной биологии и биофизики (Новосибирск) и Институте биологии (Петрозаводск). В Институте молекулярной генетики четыре гена циркадных часов были генотипированы с использованием валидированных наборов TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) для CLOCK (C_1836992_10), RORA (C_2095745_10), NPAS2 (C_9902033_10) и PER3 (C_16268918_10). TaqMan Genotyping Master Mix использовался в соответствии с протоколами производителя. Амплификация для планшетов TaqMan SNP Genotyping Assay была проведена в системе ПЦР в реальном времени Applied Biosystems Step One Plus 96-well Real-Time PCR System (Thermo Fischer Scientific, США). Сбор и анализ данных выполнялись с использованием модуля анализа аллельной дискриминации в программном обеспечении SDS v2.4 (Applied Biosystems). В Институте молекулярной биологии и биофизики генотипирование PER2 (rs934945) проводилось с использованием методологии аллельспецифической полимеразной цепной реакции (АС-ПЦР). Праймеры были разработаны с помощью онлайн-программы OligoAnalyzer 3.1

(<https://eu.idtdna.com/calc/analyzer>). Генотипирование PER3 (rs2640909 и rs228697) соответствовало ранее описанному методу (Ojeda et al., 2013). Генотипирование основывалось на появлении флуоресценции красителей, связанных с конкретными аллелями. Амплификацию проводили с помощью системы обнаружения ПЦР CFX96 Touch™ RealTime (Bio-Rad, США). Среднее время появления сигнала составило 25–27 циклов для совпадения генотипа с праймером. Пять или более циклов и цикл или менее разницы в интенсивности выходного сигнала считались доказательством гомозиготного и гетерозиготного генотипа соответственно. Генотипирование RORα (rs1159814) проводилось с использованием AS-ПЦР на приборе LightCycler® 96 (2014, Roche Diagnostics GmbH, Швейцария). Аллели и генотипы определяли по наличию или отсутствию пика плавления при 84 °C. Результат был подтвержден электрофорезом на 2% агарозном геле. В Институте биологии (Петрозаводск) 3'-UTR (CLOCK rs1801260) был генотипирован с использованием MhII (Сибэнзим, Россия) и с применением метода полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (RFLP). Этот метод распознает аллель С, но не Т. Профили RFLP наблюдались в 6% акриламидном геле, окрашенном бромистым этидием.

Методы психофизиологических исследований. На базе Региональной научно-исследовательской лаборатории прикладной психофизиологии ГБОУ ВО «Ставропольский государственный педагогический институт» (заведующий – Е.Л. Тинькова) оценивали суточную динамику простой (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), а также вариабельность сердечного ритма. Оценка функционального состояния ЦНС была проведена по данным СЗМР и ПЗМР с использованием устройства психофизиологического тестирования УПФТ-1/30 «Психофизиолог» (Медиком-МТД, Россия; Регистрационное удостоверение ФСР 2007/00125). В группе обследуемых после инструкции и ознакомления с прибором оценивалось время реакции на световой раздражитель по принципу «заранее оговоренный стимул – определенный вид ответа». При обработке данных использован алгоритм из памяти устройства в соответствии с рекомендациями производителя. В работе использована оценка динамики суточных утренне-

вечерних колебаний состояния вегетативного гомеостаза при анализе гистограмм по Р.М. Баевскому (вариант геометрического метода). Сердечный ритм регистрировали с использованием приборов «Поли-Спектр» и «ВНС-Микро» («Нейрософт», Россия; Регистрационное удостоверение РЗН 2014/1404). Вариабельность сердечного ритма использовали для оценки суточной динамики интегрального показателя адаптации – индекса напряжения (ИН) регуляторных систем или индекса Баевского. Обследование проводили в условиях с исключением любых экзогенных воздействий, а перед записью выдерживали период 5 – 10-минутной адаптации. Запись производилась в положении сидя по общепринятой методике с продолжительностью 5 минут (Михайлов, 2002).

Иммуноферментные исследования биологических жидкостей. Иммуноферментный анализ (ИФА) является одним из наиболее используемых подходов в оценке биологических жидкостей и в данной работе ИФА проводили на мультимодальном ридере (Varioskan Flash, Thermo Fisher Scientific, США) и анализаторе иммуноферментных реакций «Униплан» (ЗАО «ПИКОН», Россия). Определение уровня гормонов в слюне относится к неинвазивным методам, и результаты коррелируют с изменениями содержания гормонов в плазме крови, что позволяет оценивать их суточные колебания в экспериментальных и клинических исследованиях (Коротько, 2006; Вавилова и др., 2014). В популяции студентов определяли кортизол, мелатонин, пролактин, эстрадиол и тестостерон с использованием соответствующих наборов «DBC» (Канада), «DRG» и «Mediagnost GmbH» (Германия), «BÜHLMANN Direct Saliva Melatonin» (Швейцария), «IBL» (Германия).

В экспериментальных исследованиях на животных с применением метода ИФА и с использованием наборов Cloud-Clone Corp (Китай) в плазме крови крыс оценивали уровень следующих биохимических показателей: кортизол, мелатонин, пролактин, тестостерон, эстрадиол, глутатион, глутатионпероксидаза 1, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза 1 и каталаза. У лабораторных грызунов основным кортикостероидом надпочечников является кортикостерон из-за предполагаемого отсутствия 17-альфа-гидроксилазы. В литературе есть данные о

наличии в надпочечниках кортизола со сниженной концентрацией данного фермента (Touitou et al., 1990), что послужило основой для исследования кортизола и подтверждается данными о повышении уровня кортизола при стрессе у крыс линии Вистар (Jameel et al., 2014).

Хроматографические методы и электрофорез белков. Оценка уровня глюкозы в плазме крови крыс и в экспериментах *in vitro* проводили на ионном хроматографе Dionex ICS 5000+ (Thermo Scientific, США). Анализ проводился с участием инженера М.В. Скороходовой по ранее описанной методике (Еремина и др., 2018). Растворы для построения калибровочного графика были приготовлены из чистых веществ (99,9%) (Sigma-Aldrich). Данные обрабатывались с использованием ПО и в соответствии с рекомендациями производителя (Thermo Scientific™ Dionex™, Chromoleon™ 7 Version 7.2, США).

Анализ свободных аминокислот в образцах плазмы крови крыс и пробах молока проводился на аминокислотном анализаторе ARACUS (Abacus, Германия) с использованием ионообменного разделения при элюировании шаговым градиентом и фотометрическим детектированием с послеклоночной реакцией с нингидрином. Оценка данных проводилась с применением ПО производителя (Aminopeak) путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой смеси аминокислот (Amino Acid Standard Physiological, Membrapure, Германия). Показана воспроизводимость результатов исследования с использованием положительных и отрицательных контролей.

Электрофорез белков проведен с использованием источника питания PowerPack и камеры Mini-Protean (Bio-Rad, США). Нативный электрофорез проводили полиакриламидном геле с концентрацией акриламида в геле 12%. В качестве контрольных растворов белков использовали растворы казеина, бычьего сывороточного альбумина и лактальбумина в концентрации 1 мг/мл.

Определение концентрации кадмия в тканях животных и человека. Для определения кадмия в тканях животных использовали комплекс аналитический вольтамперометрический СТА и ПО «Анализатор СТА» (ООО «ИТМ», Россия). Метод основан на инверсионной вольтамперометрии с измерением силы

электрического тока, протекающего в цепи электрохимической ячейки с анализируемым раствором под воздействием приложенного к электродам потенциала, при этом сила электрического тока, используемая в качестве аналитического сигнала, пропорциональна концентрации определяемого иона или вещества в растворе. Использовали методические указания (МУ 08-47/136 – Продукты пищевые и продовольственное сырье). Данная методика позволяет проводить измерения кадмия в диапазоне от 0,001 до 10,0 мг/кг в жидкой пробе при $R=0,95$ с предварительной подготовкой проб путем сочетания «мокрой» и «сухой» минерализации, а расчеты проводятся по методу добавок государственных стандартных образцов (ГСО 7472-98, ионы кадмия). Образцы ткани животных и волос людей также исследовали с использованием атомно-абсорбционного спектрометра Квант-2А (ООО «Кортэк», Россия) и подготовкой проб на СВЧ-минерализаторе «Минотавр-2» (Люмекс, Россия) на базе Роспотребнадзора (с участием Я.В. Зоря, отдел Управления по Ставропольскому краю в Шпаковском районе). Подготовка проб: гомогенизация пробы, отбор и взвешивание навески, деструкция навески методом минерализации при повышенном давлении согласно ГОСТ Р 53150-2008. Подготовку проб и сухое озоление волос проводили в соответствии с требованиями ГОСТа 26929-86. Сбор пряди волос осуществляли на затылочной части головы под корень (длина 4–5 см, толщина 0,5 см) с упаковкой в индивидуальный бумажный пакет. Предварительно за 2 недели студенты были предупреждены об необходимости отказаться от укладочных средств, лечебных средств для волос и шампуней, содержащих микроэлементы. Неизвестную концентрацию кадмия определяем в полученных растворах-минерализатах путем пламенной атомизации по атомным спектрам поглощения и испускания в соответствии с ГОСТ 26933-86 и руководством по эксплуатации прибора ААС Квант-2А. Отдельные пробы были исследованы на спектрометре индуктивно-связанной плазмы ICPE-9000 (Shimadzu, Япония) с участием оператора прибора О.Е. Самсоновой. Во всех методиках исследования в качестве контроля использованы растворы ГСО.

Методы оценки антиоксидантной активности. Амперометрический метод использован для оценки совокупной антиоксидантной активности биологических

жидкостей (САОА) и суммарного содержания антиоксидантов (ССА) в экспериментах при исследовании пищевых систем на приборе «ЦветЯуза-01-АА» (ЗАО «АП Химавтоматика», Россия) в соответствии с методическими рекомендациями производителя. Измеряли электрический ток в ячейке при окислении анализируемого вещества на поверхности рабочего электрода при определенном потенциале (Яшин, 2021) и сравнивали со стандартным раствором антиоксиданта (галловая кислота) при консультативном участии А.Я. Яшина.

Метод антиоксидантной активности в модельной системе с использованием желточных липопротеидов основан на ранее описанном методе Клебанова и др., 1988) в модифицированном виде (Замбжицкий и др., 2008) с оценкой в реакции малонового диальдегида с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-активный продукт).

Оценка ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) определяли на спектрофотометре СФ-46 (ОАО «ЛОМО», Россия) и спектрофотометре Evolution 60РС (Thermo Scientific, США). В сыворотке крови с использованием готовых наборов (ООО «Агат-Мед», Россия) с измерением оптической плотности опытной пробы против холостой пробы при двух длинах волн: 535 и 570 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Ткани после охлаждения гомогенизировали в 0,05 М фосфатном буфере (рН 7.0) на холоде (0,2 мл гомогената, 1 мл воды, 0,5 мл 35% ТХУ, 1 мл 0,75% водного раствора ТБК). Смесь нагревали на кипящей водяной бане 30 мин, затем охлаждали в ледяной воде, добавляли еще 1 мл 35% ТХУ. После центрифугирования при 5000 об/мин в течение 10 мин супернатант спектрофотометрически при 532 нм против контроля на реактивы, содержащего вместо гомогената 0,2 мл 0,05 М фосфатного буфера. Количество МДА рассчитывали по молекулярному коэффициенту экстинкции ($K=1,56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$).

Исследование эритроцитов. Подготовка проб эритроцитов. Препараты готовили после 4-кратного отмывания эритроцитов физиологическим раствором с центрифугированием при 3000 об/мин в течение 15 мин с разбавлением в 10 раз. В экспериментах *in vitro* полученную суспензию также разбавляли в 10 раз с добавлением тестируемого компонента с инкубацией и повторным центрифугированием. Полученные эритроциты были использованы для получения

спектров комбинационного рассеяния гемоглобина (СКР). Для микроскопии 50 мкл суспензии контрольных и опытных образцов центрифугировали при 8000 об/мин и 4 °С в течение 10 мин. После разделения инкубационную среду сливали и добавляли 1 мл фиксирующего раствора. Фиксирующий раствор состоял из 2,5% раствора глутарового альдегида с 0,1 М на буфере HEPES (pH = 7,0). Из суспензии эритроциты осаждали на покровные стекла, предварительно обработанные 1% глутаровым альдегидом. Запись спектров проводилась спектрометром Solar TII в модели NTEGRA Spectra («NT-MDT», Россия). Регистрировали РАМАН-спектр гемоглобина при возбуждении лазером 532 нм и определяли соотношение полос с колебаниями связей порфирина (Власов и др., 2012).

Оптическая микроскопия и атомно-силовая микроскопия (АСМ) эритроцитов проведена на микроскопах Axio Imager A2 и Axio Imager.Z2m (Carl Zeiss, Германия). Микроскоп использовался для визуализации и подсчета разрушенных и измененных эритроцитов на площади 250×250 мкм. На каждом образце исследовалось 100 эритроцитов в выбранном поле зрения. Сканирование проводилось с помощью АСМ модели NTEGRA Spectra и NTEGRA Life («NT-MDT», Россия) с кантилеверами HA_NC («Эталон», Россия). Использовался полуконтактный метод с генерируемой частотой 153 кГц. Площадь сканирования образца составляла 9,2×9,2 мкм. Обработка данных и подсчет производились с помощью специализированного ПО «Nova» (Россия). Модуль Юнга и коэффициент жесткости эритроцитов определялись с помощью АСМ путем обработки кривых «сила-расстояние», полученных с помощью установленного кантилевера с оценкой 10 клеток из каждой группы. Алгоритм обработки кривых сила-расстояние является авторским методом и был ранее опробован на мышечных волокнах (Nagdalian et al., 2016), а методика изучения эритроцитов описана ранее (Demchenkov et al., 2021).

Определение активности Na/K-АТФазы. Эритроциты в экспериментах отмывали дважды до и после обработки, а затем проводили преинкубацию эритроцитов с твин-20 и оценивали активность Na/K-АТФазы на 1 мл эритроцитов по ранее описанной методике (Казеннов и др., 1984).

Оценка поведения животных и метаболических показателей. Открытое поле использовано для разделения на активных и пассивных животных с различной устойчивостью к эмоциональному стрессу по методике Е.В. Коплик с регистрацией показателей: сумма горизонтальной двигательной активности в центре и на периферии (SumA) и сумма латентных периодов первого движения и выхода в центр (SumL). Коэффициент устойчивости к стрессу (КСР) рассчитывали по формуле $КСР = \text{SumA} / \text{SumL}$ (Коплик, 2002). Выделяли группу с высокой ($КСР > 1$) и низкой ($КСР < 1$) подвижностью, что соответствовало стрессоустойчивости (Коплик и др., 2019).

В индивидуальных клетках OxyletPro System (Panlab, Harvard Apparatus, Испания) автоматически регистрировали горизонтальную и вертикальную активность, количество употребляемой пищи и воды. Измеряли потребление кислорода и углекислого газа с расчетом в ПО Metabolism v2.2 (Panlab) показателей энергетического обмена или расхода энергии (ЕЕ) и дыхательного коэффициента (RQ): $RQ = VCO_2 / VO_2$; $ЕЕ = (3,815 + (1,232 \times RQ)) \times VO_2 \times 1,44$, где: VCO_2 – выделенный углекислый газ, VO_2 – потребленный кислород. Уровень RQ указывает на субстрат, используемый для покрытия энергетических потребностей: $RQ = 1,0$ – окисление углеводов; $RQ = 0,7$ – окисление жиров; $RQ = 0,82$ – окисление белков. В метаболической ситуации, когда RQ ниже 0,7, наблюдается ускоренный кетогенез и усиленный глюконеогенез. При уровне выше 1,0 может быть липогенез de novo или временно, а также в начале гипервентиляции, например, во время упражнений высокой интенсивности (Schutz, 1995, Arch et al., 2006, et al., 2014). Используются усредненные данные за 3 дня в суточном периоде разделенные по 3-часовым интервалам (6–9 ч, 9–12 ч, 12–15 ч, 15–18 ч, 18–21 ч, 21–24 ч, 0–3 ч, 3–6 ч). В данных интервалах двигательную активность, число вертикальных стоик, ЕЕ и RQ представлены по средним значениям за 1 час, а потребление пищи и воды за 3-часовой период.

2.3 Методы обработки результатов исследований

Результаты экспериментальных исследований обработаны в соответствии с принципами, изложенными в руководствах по статистическому анализу (Реброва, 2006). Первоначально оценивали вариационные ряды на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка (Shapiro-Willk's) и равенство дисперсий в тесте Левена (Levene's test). В соответствии с их результатом выбирались параметрические и непараметрические подходы к обработке данных в каждом исследовании. Использованы следующие критерии: t-критерий Стьюдента, t-критерий Уэлча, Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, хи-квадрат, тест Тьюки HSD, тесты Данна и Шеффе. В отдельных случаях, что указано в результатах, использовали преобразование Бокса-Кокса (Box-Cox transformation). Для представления результатов использовали описательную статистику по следующим показателям: число объектов (n), среднее (M), стандартная ошибка среднего (m), медиана (Me), стандартное отклонение (SD), интерквартильный размах – значения 25-го и 75-го перцентилей с графическим представлением результатов (Приложение: Рисунок 3). Полученные данные обрабатывались с использованием пакетов статистического ПО «STATISTICA 10.0» (Statsoft, США) и SPSS 23.0 (IBM, США) с использованием дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA), факторного анализа с вращением варимакс, корреляционного и регрессионного анализов. В работе также использована математическая модель хронобиологической изменчивости (Путилов, 2018; Putilov et al., 2023) для оценки утренне-вечерних предпочтений (Приложение: Рисунок 1). Математическое моделирование проведено Группой математического моделирования медико-биологических процессов под руководством А.А. Путилова (НИИ молекулярной биологии и биофизики в ФГБНУ «Федеральный Исследовательский Центр Фундаментальной и трансляционной медицины» г. Новосибирск).

Методы хронобиологического анализа результатов исследований. Оценка циркадианной ритмичности в экспериментальных исследованиях подвергалась

статистической обработки с анализом групповых хронограмм и математической обработке в модели косинор-анализа. Этот подход предложен Францем Халбергом и заключается в генерации косинусоидальной кривой с заданным периодом по группе данных методом наименьших квадратов. Расчет заключается в минимизации суммы квадратов отклонений между данными и сгенерированной косинусоидальной кривой. Чем больше остаточная сумма квадратов, тем больше неопределенность оцениваемых параметров, что иллюстрирует эллипс с 95% доверительной областью для пары амплитуда-акрофаза (Приложение: Рисунок 4). Если эллипс ошибок не покрывает полюс, тест нулевой амплитуды (отсутствие ритма) отклоняется, а альтернативная гипотеза утверждает, что ритм с заданным периодом присутствует в данных. Когда эллипс ошибок покрывает полюс, принимается нулевая гипотеза об отсутствии ритма (Cornelissen, 2014). Данный подход является общепризнанным методом унифицированного исследования биологических ритмов и позволяет оценивать показатели суточного ритма (амплитуда, акрофаза) и их достоверности различий (Карп, Катинас, 1997).

В данных исследованиях использована программа Cosinor 2.4 for Excel 2000/XP предоставленная С.Н. Шереметьевым с ее описанием (Шереметьев, 2005) для математического расчета основных параметров околосуточного ритма и программа для графического построения эллипсов рассеивания «Cosinor Ellipse» (Корягина, 2006). Верификация расчетов проведена с использованием приложения Cosinor. Online application (<https://cosinor.online>) с использованием косинор анализа и однофакторного дисперсионного анализа (Molcan, 2019).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Хрононутрициологические особенности адаптации при действии десинхронизирующих факторов образа жизни

За последние десятилетия образ жизни в городской среде сильно изменился, что привело к нарушениям режима сна и питания современного человека, трансформировав его пищевой статус. Увеличилось число людей со сменной работой, режим питания стал нерегулярным, включая пропуск завтрака и поздний ужин, больше людей стали питаться вне дома. Поскольку «пищевой статус – это комплекс показателей, отражающих адекватность фактического питания реальным потребностям организма с учетом условий его существования» (Королев, 2016), то структура режима периодического приема пищи и фактическое питание человека играют важную роль в определении пищевого статуса. Пища обеспечивает ресурсы для пластического и энергетического обмена организма, что позволяет поддерживать все основные физиологические показатели на оптимальном уровне, обеспечивая адаптивные возможности и уровень здоровья. Систематические нарушения в режиме и составе питания может сопровождаться отклонением ряда показателей от средних физиологических норм.

Оценка особенностей питания и хроноадаптации студентов проводилась в несколько этапов. Пищевые дневники (ПД) оценивали на основе ряда выполненных исследований в общей популяции студентов и отдельно в группах с наличием опыта сменной работы и случаями перекусов в ночное время как социального фактора смещения времязадателя. Исследования среди студентов ($n=1200$) проведены в возрасте $19,5\pm 1,6$ лет, оценивались антропометрические показатели: рост $168,3\pm 8,5$ см, вес $60,7\pm 13,0$ кг и ИМТ $21,3\pm 3,8$ кг/м². Была сформирована группа для оценки структуры питания ($n=190$), средний возраст респондентов составил $20,2\pm 1,6$ лет. Указанные респондентами

антропометрические данные позволили рассчитать средний рост $169,6 \pm 8,2$ см и вес $61,0 \pm 13,3$ кг, показатель ИМТ составил $21,2 \pm 4,2$ кг/м². Следует отметить наличие 16,5% лиц с ИМТ ниже нормальных показателей (ИМТ <18,5), и 10,7% с повышенной массой тела (ИМТ ≥ 25). Оценку индивидуальных норм и фактического питания проводили ПД с использованием программы «Питание для здоровья и долголетия» (Мамиконова и др., 2009; Будкевич и др., 2014).

Для выявления роли особенностей суточной динамики питания у студентов проводился анализ недельного режима приема пищи. Оценка энергетической ценности питания выявила у 80% студентов недостаток в калорийности питания с недостатком от индивидуальной нормы 30%. В ситуации стресса аппетит теряли 57,5%, а вкусовые предпочтения характеризовались предпочтением сладкого вкуса. На первое место его поставили 41,1% опрошенных лиц, предпочтения снижались в следующем порядке: сладкое – соленое – острое – кислое.

При индивидуальном расчете уровня потребляемых и рекомендуемых норм выявлен недостаток пищевых веществ у большинства студентов (95–100%). Обнаружен недостаток микронутриентов в пище: фосфолипиды, витамины и минеральные вещества (биотин, холин, сера, йод, кобальт, марганец, фтор, и цинк). У 75–95% обследованных выявлен дефицит в питании бета-каротина, витаминов А, В₁₂, В₆, Д, Е, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), натрия и железа (Таблица 3). В отдельных исследованиях обнаружен недостаток витаминов В₁, В₂ и селена. Кроме того, употребление макронутриентов было также недостаточным. Так, доля лиц со сниженным употреблением белка составила 28,4%, потребление жиров снижено у 49%, а уровень углеводов снижен у 96,1% при недостаточности энергетической ценности употребляемых продуктов у 80%.

Общее число и медиана приемов пищи по временным периодам представлены в Таблице 4. Классификация: завтрак, обед, ужин и перекус, представлена в соответствии с ПД с учетом индивидуального понимания систематизации питания опрошенных респондентов.

Таблица 3 – Уровень потребляемых нутриентов по данным анализа пищевых дневников

Нутриенты	Доля студентов с недостатком нутриента в питании (%)	Доля фактически потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (%)		
		Me	X25	X75
Белки	28,4	49,3	-4,8	97,8
Жиры	49,0	1,3	-31,7	37,1
Фосфолипиды	98,6	-72,7	-83,0	-55,9
Углеводы	96,1	-65,1	-78,9	-39,1
Клетчатка	38,2	81,8	-63,3	245,9
Бета-каротин	89,9	-59,3	-73,6	-29,8
Витамин А	91,2	-80,5	-89,1	-64,0
Витамин В ₆	90,2	-49,4	-63,9	-27,4
Витамин В ₁₂	87,3	-81,6	-93,3	-30,0
Витамин С	63,7	-16,5	-51,3	20,3
Витамин Д	91,2	-82,5	-98,1	-55,4
Витамин Е	82,4	-35,9	-63,8	-13,2
Ниацин / В ₅	39,2	22,6	-28,7	80,6
Биотин / Н В ₇	98,7	-99,5	-99,7	-99,2
Холин / В ₄	100,0	-78,3	-87,1	-71,3
Калий	48,0	3,6	-52,6	68,5
Кальций	38,2	30,9	-37,3	107,1
Магний	47,1	8,6	-50,7	84,9
Натрий	85,3	-45,6	-65,6	-22,1
Сера	98,7	-80,0	-89,1	-72,6
Фосфор	28,4	58,8	-14,8	161,4
Железо	90,2	-57,9	-73,3	-36,1
Йод	99,0	-87,1	-92,6	-74,1
Кобальт	100,0	-93,8	-95,7	-90,5
Марганец	96,2	-67,7	-84,1	-45,1
Фтор	98,7	-95,9	-97,5	-94,1
Цинк	99,0	-77,8	-86,6	-65,8
ПНЖК	91,4	-57,2	-78,1	-33,6
Эн. ценность	80,0	-32,2	-47,7	-5,7

Примечание: Доля фактически потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (%) = (потребляемое количество – рассчитанная норма) / рассчитанная норма × 100%;
Me (X25; X75) Me – медиана; 25-й и 75-й – процентиля

Анализ показал наибольшее количество приемов пищи с 18 до 21 ч с максимальной медианой, соответствующей ужину, и значительное повышение с 12 до 15 с повышением медианы обедов, что указывает, в основном, на двухразовое питание большинства студентов.

Таблица 4 – Количество приемов пищи студентами в различные периоды суток за неделю, по данным пищевых дневников

Временные периоды (ч.)	Завтраки		Обеды		Ужины		Перекусы		Сумма
	n	Me	n	Me	n	Me	n	Me	
6 – 9 ч	744	4(2;6)	-	-	-	-	28	0(0;0)	772
9 – 12 ч	398	2(0;4)	164	0(0;1)	-	-	382	1(0;4)	944
12 – 15 ч	14	0(0;0)	652	3(2;5)	6	0(0;0)	312	1(0;2)	984
15 – 18 ч	2	0(0;0)	234	1(0;2)	198	0(0;1)	308	1(0;3)	742
18 – 21 ч	-	-	22	0(0;0)	756	4(2;6)	214	1(0;2)	992
21 – 24 ч	-	-	-	-	170	0(0;1)	238	0(0;2)	408
00 – 3 ч	-	-	-	-	-	-	26	0(0;0)	26
3 – 6 ч	-	-	-	-	-	-	0	0(0;0)	0
Сумма	1158	-	1072	-	1130	-	1508		4868

Примечание: n – количество приемов пищи; Me (X25; X75) Me – медиана; 25-й и 75-й – процентиля

По росту медианы и общего числа приемов пищи большинство студентов завтракают с 6 до 9 ч, причем «завтрак» понимается как утренний период приема пищи. Следует отметить промежуточный прием пищи (перекус), возрастающий с 9 до 12 ч и совпадающий с учебным процессом. Перекусы составляют 31% от общего числа приемов пищи, однако детальный анализ дневников указывает на большее число перекусов, относимых студентами к систематическому питанию. Около 9% приемов пищи приходится на период с 21 до 6 утра и указывает на смещение режима питания на более позднее время суток. Косинор-анализ выявил ритмическую закономерность приема пищи с акрофазой в 15 ч. Мезор числа приемов пищи составил 2,9 при амплитуде 2,65.

Психологическое тестирование проведено среди студентов Ставропольских вузов (n = 560), выявлены повышенные показатели по шкале Экстраверсия – интроверсия до 17 (14; 19) баллов, что соответствовало потенциальной экстраверсии. Показатели по уровню нейротизма не отклонялись от средних значений – 11 (7; 16) баллов. Уровень психотизма на нижней границе средних значений – 5 (4; 7) баллов. Тревожность по Дж. Тейлор составила 20 (13; 26) баллов, что указывает на средний уровень тревожности (с тенденцией к высокому уровню). Реактивная и личностная тревожность оценивалась как низкая и умеренная, составив 21 (15; 27) и 35 (27; 42) баллов соответственно. Студенты характеризовались средней способностью переносить стресс – 58 (45; 72) баллов.

Оценка показателей сна ($n=1194$) по шкале качества сна – 15 (12; 17) не выявила значительных нарушений, отмечалось общее соблюдение правил гигиены сна – 2 (2; 4) балла, при наличии признаков дневной сонливости – 7 (4; 10) баллов.

Оценка уровня суточной динамики биохимических показателей слюны (ротовой жидкости) в утренние и вечерние часы выявила повышенные значения кортизола и совокупной антиоксидантной активности (САОА) утром, так кортизол достигал 7,50 (5,61; 9,45) нг/мл ($n=58$) и к вечеру достоверно ($p<0,001$) снижался – 6,15 (4,74; 7,6) нг/мл ($n=58$). Изменения САОА в пересчете на концентрацию галловой кислоты были аналогичны с повышением концентрации утром 15,84 (13,24; 17,38) мг/л ($n=58$) и достоверным ($p<0,001$) снижением вечером 14,07 (13,0; 14,7) мг/л ($n=58$). В вечернее время повышен уровень лептина ($p<0,01$) и мелатонина ($p<0,05$): так, если утром уровень лептина достигал 3,48 (2,75; 3,62) пмоль/л ($n=38$), то к вечеру отмечался рост до 3,63 (2,94; 4,34) пмоль/л ($n=38$). Мелатонин закономерно понижен утром – 1,7 (1,41; 2,35) пг/мл ($n=48$), а к вечеру повышался до 2,18 (1,59; 2,87) пг/мл ($n=48$).

Следовательно, у большинства студентов при анализе питания отмечается недостаток энергетической ценности и нутриентов. Наблюдается преимущественно двухразовый режим питания и смещение приема пищи преимущественно на вечерние часы. Изучаемые показатели психоэмоционального состояния были в диапазоне средних значений с некоторой тенденцией к повышению тревожности без нарушений сна, но наличием признаков повышенной дневной сонливости. Гуморальные маркеры адаптации характеризовались повышением уровня кортизола и антиоксидантной активности в утренние часы, а лептина и мелатонина в вечерние.

Влияние сменной работы на питание. Сменная работа является важной составляющей современного общества и встречается в различных сферах деятельности человека. Студенты как особая социальная группа с наличием дневного учебного процесса периодически становятся участниками сменного труда, происходит подстройка к сменному графику работы, вызывая десинхронизацию с внешними природными датчиками времени, то есть развитие

ранних этапов внешнего десинхрониза. В генеральную совокупность популяции ($n=1072$) вошли студенты 2–4 курсов, обучающиеся в первой половине дня, несемейные, 89% из них проживали в общежитии, группа была однородна по уровню доходов в месяц. По результатам опроса сформированы две группы: отрицавшие наличие опыта ночной работы (контроль, $n = 774$) и с наличием опыта сменной работы (ОСР) было 27,8% ($n = 298$). Испытуемые обеих групп были гомогенны по возрасту: среди обследованных средний возраст лиц у контроля $19,3 \pm 1,6$ лет, а с ОСР $19,7 \pm 1,6$ лет. В группу ОСР включены лица с наличием 1–2 ночных смен в неделю за последний месяц перед обследованием (общий стаж от 1 до 3 месяцев). В контрольной группе средний ИМТ составляло $21,1 \pm 3,2$ кг/м² и большинство студентов (71,7%) имело оптимальный ИМТ (18,5–25). Выявлено 19% лиц с недостатком веса (ИМТ $< 18,5$) и 7,4% с избыточной массой тела (ИМТ > 25 –30) и 1,9% с 1 степенью ожирения (ИМТ > 30 –35). В группе с ОСР ИМТ достоверно не отличался от контроля ($p > 0,05$) и был $21,5 \pm 3,2$ кг/м². При рассмотрении групп с различным ИМТ доля лиц в диапазоне нормальных значений (72,2%), с недостатком (16,4%) и 1 степенью ожирения (2,4%) достоверно не отличались ($p > 0,05$) от контроля, но статистически значимо возрастало (9%) число лиц с избыточной массой тела ($p < 0,001$) и характеризовалось как предожирение.

Анализ ПД проведен с О.Е. Бакуменко. Анализ данных ПД (7 дней) в группе студентов ($n = 430$: контроль – 348; ОСР – 82) выявил в обеих группах обнаружен недостаток макро- и микронутриентов, а у лиц с ОСР достоверно меньшее число студентов с недостатком энергетической ценности потребляемых продуктов, 69% не получали питание с достаточной калорийностью. Это указывает на увеличение числа лиц с потреблением более калорийного питания. Достоверно выше доля студентов, недополучавших бета-каротин и ПНЖК. При сравнении доли фактического потребления от рассчитанной нормы в группе ОСР достоверно снижено потребление витамина С (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровень потребления нутриентов по данным анализа дневников питания при сменной работе

Нутриент	Доля лиц с недостатком нутриента в питании (%)		Доля фактически потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (%)	
	Контр.	ОСР	Контр.	ОСР
			Ме (X25; X75)	Ме (X25; X75)
Белок	28,0	29,6	40,3 (-11,6; 97,3)	65,7 (-3,8; 119,5)
Жиры	48,6	57,7	-1,1 (-35,5; 38,0)	4,6 (-30,7; 27,2)
Фосфолипиды	98,0	100,0	-71,4 (-86,0; -54,4)	-72,8 (-82,2; -67,2)
Углеводы	96,0	96,3	-64,8 (-79,1; -44,0)	-65,3 (-78,9; -37,4)
Клетчатка	36,0	44,4	89,9 (-61,3; 247,8)	60,9 (-68,0; 233,8)
Бета-каротин	86,4	100,0 ↑	-56,4 (-71,9; -27,8)	-63,5 (-75,7; -42,6)
Витамин А	90,7	92,6	-76,5 (-89,1; -61,9)	-82,0 (-90,2; -72,2)
Витамин В ₆	92,0	85,2	-49,5 (-66,4; -36,0)	-41,1 (-62,3; -24,1)
Витамин В ₁₂	88,0	85,2	-81,4 (-93,3; -45,3)	-82,3 (-92,4; -26,0)
Витамин С	60,0	74,1	-6,7 (-43,7; 43,4)	-25,6 ↓ (-71,6; 6,0)
Витамин D	92,0	88,9	-84,3 (-98,1; -60,3)	-77,6 (-100,0; -52,3)
Витамин Е	82,7	81,5	-38,2 (-66,3; -10,8)	-29,6 (-52,5; -13,5)
Ниацин / В ₅	38,7	40,7	22,5 (-28,7; 75,9)	28,0 (-30,7; 90,2)
Биотин / Н В ₇	98,3	100,0	-99,5 (-99,7; -99,2)	-99,5 (-99,8; -99,3)
Калий	45,3	55,6	5,6 (-46,7; 88,0)	-8,4 (-65,6; 59,9)
Кальций	37,3	40,7	27,3 (-34,5; 121,8)	39,2 (-54,1; 96,1)
Магний	46,7	48,1	10,1 (-46,2; 95,8)	2,4 (-56,9; 81,1)
Натрий	82,7	92,6	-45,2 (-62,6; -22,8)	-52,6 (-69,9; -12,7)
Сера	98,3	100,0	-80,0 (-89,9; -71,1)	-80,2 (-87,6; -75,8)
Фосфор	28,0	29,6	58,4 (-10,5; 171,7)	59,8 (-22,2; 159,1)
Железо	92,0	85,2	-59,4 (-75,3; -36,1)	-54,7 (-66,1; -31,9)
Йод	98,7	100,0	-87,1 (-93,3; -74,1)	-88,9 (-91,4; -70,1)
Марганец	96,6	95,0	-70,0 (-84,2; -47,0)	-61,0 (-77,3; -32,1)
Фтор	98,3	100,0	-95,9 (-97,6; -93,9)	-95,6 (-97,3; -94,3)
Цинк	98,7	100,0	-77,8 (-87,2; -65,8)	-75,9 (-83,0; -63,4)
ПНЖК	88,2	100,0 ↑	-57,4 (-82,7; -33,6)	-56,3 (-74,2; -28,9)
Эн. ценность	84,0	69,2 ↓	-32,6 (-52,8; -8,9)	-15,2 (-43,6; 2,4)

Примечание: Контр – контрольная группа; ОСР – опыт сменной работы; отрицательные значения соответствуют потреблению нутриентов ниже рассчитанной индивидуальной нормы; Ме – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й; ↓-понижение и ↑- повышение при достоверных различиях значений исследуемой группы в сравнении с контролем: доля лиц с недостатком нутриента в питании, достоверность различий по χ^2 ; доля потребляемых нутриентов, достоверность различий ($p < 0,05$) по критерию Манна – Уитни.

При анализе структуры питания в контрольной группе хронограмма потребления пищи характеризовалась двумя закономерными подъёмами: в 12–15 ч и 18–21 ч. В периоды 6–9 ч и 15–18 ч отмечается минимальное число приемов пищи

за дневной период (Рисунок 8 А). Косинор-анализ выявил акрофазу приемов пищи в 14,4 ч, что соответствовало наиболее активному периоду приемов пищи с амплитудой 2,6 раз (Рисунок 8 Б).

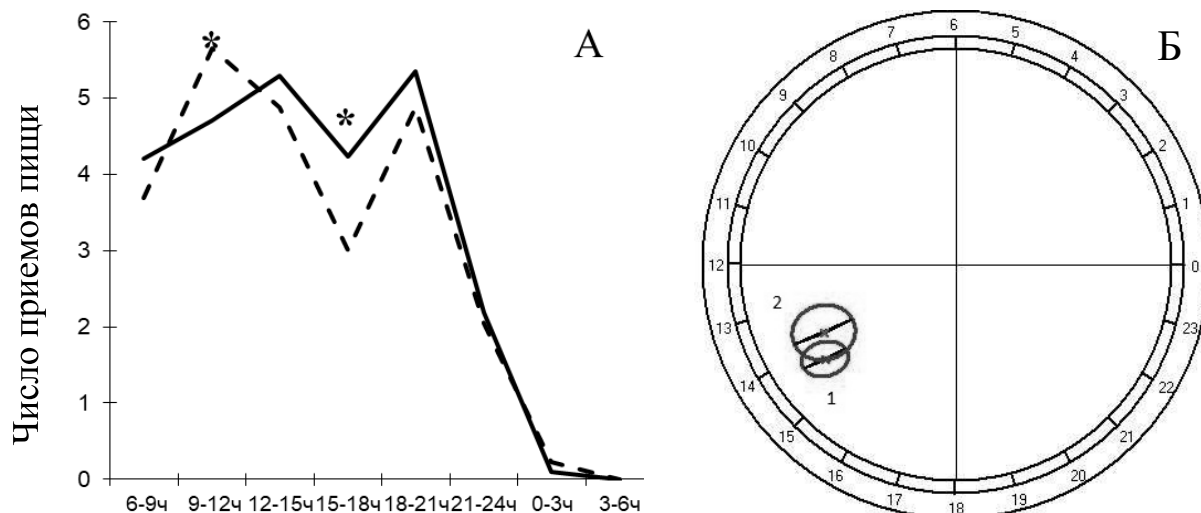


Рисунок 8 – Суточная динамика приемов пищи при сменной работе: А – употребление пищи в разные временные периоды: среднее (сплошная линия – контроль; пунктирная линия – группа со сменой работой. Статистически значимые отличия по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) отмечены – *. Б – эллипсы доверительных интервалов параметров ЦР суточного количества употреблений пищи (данные косинор-анализа): контроль – 1; группа со сменной работой – 2

Завтрак приходился на утро 6–12 ч (Таблица 6). Анализ дневного режима приема пищи выявил обед преимущественно в 12–15 ч и ужин в 18–21 ч. Перекусы были в течение всего дня.

В группе с ОСР суточные колебания общего числа приемов пищи статистически значимо отличались от контроля (см. Рисунок 8 А) с ростом в утренние часы (9–12 ч) и понижением дневные часы (15–18 ч). Акрофаза была в 13,8 ч с амплитудой 2,3 приемов пищи без достоверных отличий ($p > 0,05$) от контроля (см. Рисунок 8 Б). Традиционные этапы питания характеризовались снижением ранних ужинов и перекусов в 15–18 ч, но с ростом их числа в позднее вечернее время (21–24 ч). Для суточного рациона характерно превалирование 2-х разового режима питания с его смещением на вечерние часы, с пропуском завтраков у 12% респондентов систематически и у 59% - периодически.

Таблица 6 – Динамика приемов пищи при сменной работе

Период времени, ч	Завтрак		Обеды		Ужины		Перекусы	
	Контр.	ОСР	Контр.	ОСР	Контр.	ОСР	Контр.	ОСР
6 – 9 ч	4(2;6)	4(2;5)	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
9 – 12 ч	1(0;3)	3(1;5)↑	0(0;1)	0(0;1)	-	-	2(0;4)	1(0;4)
12 – 15 ч	0(0;0)	0(0;0)	3(2;5)	3,5(1;5)	0(0;0)	0(0;0)	1(0;2)	1(0;2)
15 – 18 ч	0(0;0)	0(0;0)	1(0;2)	0(0;3)	1(0;2)	0(0;1)↓	1(0;3)	0(0;2)↓
18 – 21 ч	-	-	0(0;0)	0(0;0)	4(2;6)	4(1;6)	1(0;2)	0(0;1)
21 – 24 ч	-	-	-	-	0(0;1)	0,5(0;2)↑	0(0;1)	0(0;2)↑
00 – 3 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
3 – 6 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)

Примечание: Контр – контрольная группа; ОСР – опыт сменной работы; Me (X25; X75) Me – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й, ↓-понижение и ↑- повышение при достоверных различиях значений исследуемой группы в сравнении с контролем ($p < 0,05$) по критерию Манна – Уитни

Ночное употребление пищи. В отдельных исследованиях (2014 г) было выявлено, что у 41% студентов присутствует ночное употребление пищи (Будкевич и др., 2014). Изучали респондентов без опыта сменной работы (3 мес. до исследования), обучающихся в первой половине дня, несемейных и с однородным уровнем доходов. По данным анализа дневников питания за неделю наблюдения выделены 2 группы: контрольная группа ($n = 34$) с дневным питанием в период с 6 до 22 ч и II группа, куда включили учащихся, у которых за данный период наблюдения выявлено разовое или систематическое употребление пищи с 22 до 6 ч (ночное употребление пищи -НУП, $n=38$). Данные группы были однородны по возрасту (контроль – $20,8 \pm 1,5$; НУП – $20,1 \pm 1,3$) и средние значения по росту, весу и массе тела не отличались, однако следует отметить различия в соотношении по ИМТ, так в контрольной группе распределение лиц по ИМТ составляло: норма 76%, дефицит 12% и избыток 12%, а в группе с НУП, соответственно, 67%, 21%, 8% и появилось 4% лиц с ожирением 1 степени.

В группе с НУП была достоверно выше доля студентов (30,6%) с недостаточным потреблением белка, а также кальция (в 9,3 раза) и ниацина (в 2,3 раза). Недостаточное потребление витаминов А, В6 и С было статистически значимо более выражено, чем в контроле. Поступление с рационом белка, магния,

кальция и фосфора соответствовало рассчитанным нормам, но при сравнении с I группой их потребление также было снижено (Таблица 7).

Таблица 7 – Уровень потребления нутриентов по данным дневников питания

Нутриент	Доля студентов с недостатком нутриента в питании (%)		Доля фактически потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (%)	
	Контр.	НУП	Контр.	НУП
			Me (X25; X75)	Me (X25; X75)
Белок	0,0	30,6↑	92,3 (65,7; 126,7)	76,0↓ (-3,2; 108,4)
Жиры	33,3	36,1	26,0 (-1,6; 67,2)	9,5 (-28,2; 48,2)
Фосфолипиды	97,0	100,0	-71,2 (-79,1; -54,8)	-73,9 (-89,6; -56,7)
Углеводы	93,9	97,2	-64,3 (-78,9; -51,6)	-70,8 (-80,4; -57,0)
Клетчатка	6,1	19,4	199,6 (66,0; 305,2)	128,3 (54,5; 283,1)
Бета-каротин	90,9	86,1	-46,4 (-62,9; -26,2)	-62,0 (-78,4; -36,9)
Витамин А	93,9	94,4	-77,0 (-88,7; -62,5)	-84,8↓ (-94,5; -75,2)
Витамин В ₆	90,9	97,2	-42,1 (-62,0; -24,2)	-55,7↓ (-74,2; -39,7)
Витамин В ₁₂	93,9	94,4	-83,4 (-90,7; -73,2)	-90,8 (-96,8; -81,0)
Витамин С	48,5	63,9	6,0 (-16,2; 52,1)	-18,6↓ (-54,6; 14,1)
Витамин D	100,0	97,2	-85,6 (-98,1; -76,3)	-89,1 (-100,0; -64,6)
Витамин Е	87,9	86,1	-33,2 (-66,3; -15,3)	-44,0 (-74,0; -23,5)
Ниацин / В ₅	18,2	41,7↑	55,6 (17,3; 75,9)	21,1 (-32,8; 94,5)
Биотин /Н В ₇	100,0	97,2	-99,5 (-99,6; -99,2)	-99,6 (-99,8; -99,3)
Холин / В ₄	100,0	100,0	-78,3 (-85,6; -75,7)	-83,8 (-93,0; -65,7)
Калий	21,2	36,1	54,1 (5,6; 125,5)	24,8 (-25,8; 89,7)
Кальций	3,0	27,8↑	104,5 (39,3; 172,4)	41,9↓ (-7,6; 119,0)
Магний	24,2	36,1	80,6 (22,6; 136,3)	18,2↓ (-33,9; 96,1)
Сера	100,0	97,2	-80,7 (-86,6; -73,1)	-81,8 (-91,9; -70,9)
Фосфор	3,0	16,7	150,7 (73,0; 138,5)	105,4↓ (26,6; 187,8)
Железо	93,9	100,0	-61,7 (-71,7; -51,1)	-66,6 (-80,5; -43,7)
Йод	100,0	97,2	-88,9 (-92,6; -85,5)	-89,3 (-94,0; -84,2)
Кобальт	100,0	100,0	-93,4 (-95,1; -90,1)	-94,0 (-97,6; -91,1)
Марганец	100,0	97,2	-65,0 (-80,2; -46,6)	-74,2 (-89,1; -45,5)
Фтор	100,0	97,2	-96,2 (-97,4; -94,1)	-96,2 (-98,6; -93,8)
Цинк	100,0	100,0	-79,6 (-86,6; -70,3)	-81,5 (-92,6; -74,7)
ПНЖК	93,9	88,9	-57,4 (-72,0; -40,7)	-57,2 (-84,9; -31,3)
Эн. ценность	69,7	77,8	-13,6 (-38,3; 3,0)	-34,4 (-55,4; -5,7)

Примечание: Контр – контрольная группа; НУП – ночное употребление пищи; отрицательные значения соответствуют потреблению нутриентов ниже рассчитанной индивидуальной нормы; Me – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й; ↓ – понижение и ↑ – повышение при достоверных различиях значений исследуемой группы в сравнении с контролем: доля лиц с недостатком нутриента в питании, достоверность различий по χ^2 ; доля потребляемых нутриентов, достоверность различий ($p < 0,05$) по критерию Манна – Уитни

Следует отметить наличие у учащихся II группы одновременно сниженного потребления белка и кальция. Корреляционный анализ по Спирмену между показателями их потребления выявил статистически значимую зависимость потребления между данными нутриентами ($r = 0,816$; $p < 0,05$), что может соответствовать снижению употребления продуктов, содержащих эти компоненты, например, молочных продуктов.

Из 1726 всех проанализированных приемов пищи у студентов в контроле на хронограмме преобладает питание в первой половине дня 6–9 ч, снижение к 15–18 ч и некоторый рост в 18–21 ч с медианой 2,7 (2,3; 3,1) раза. Выявлена акрофаза в 13,8 ч при амплитуде 2,6 раза, что соответствовало наиболее активному периоду приема пищи (Рисунок 9).

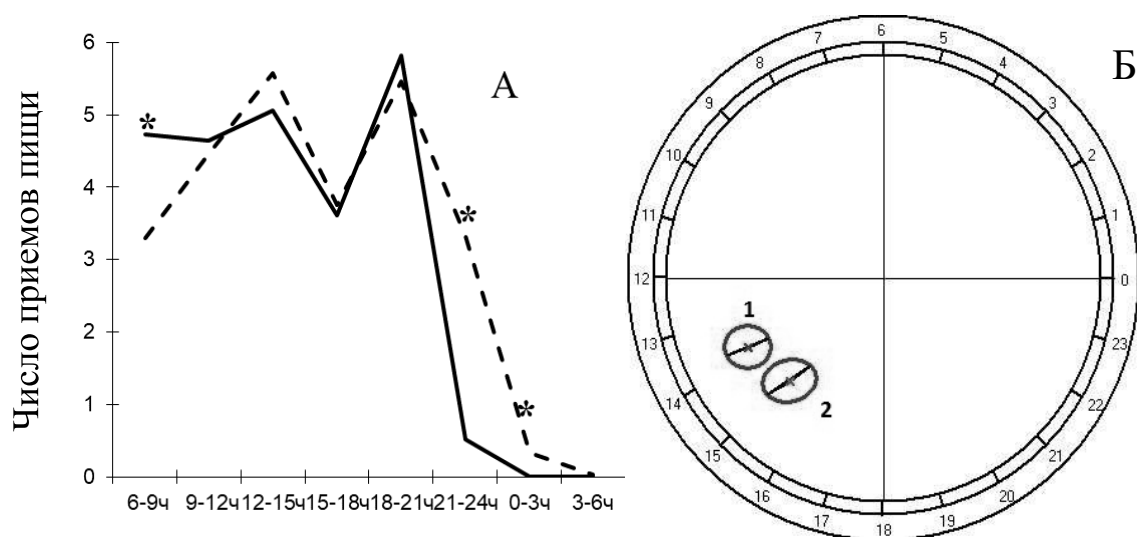


Рисунок 9 – Суточная динамика режим питания при ночном употреблении пищи. А – употребление пищи в разные временные периоды: среднее (сплошная линия – контроль; пунктирная линия – группа НУП). Статистически значимые отличия по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) отмечены – *. Б – эллипсы доверительных интервалов параметров ЦР суточного количества употреблений пищи (данные косинор-анализа): контроль – 1; группа НУП – 2

Завтрак в данной группе преобладал в 6–9 ч, обеды в 12–15 ч, а ужины в 18–21 ч. Перекусы были в течение всего дня с утренним повышением к 9–12 ч. В группе НУП динамика употребления пищи статистически значимо отличалась от контроля понижением частоты питания в утренние часы 6–9 ч, но с повышением вечером 21–3 ч, причем среднее количество приемов пищи за сутки было выше ($p < 0,05$) и составило 3,4 раза (1,3; 5,4). Косинор-анализ показал изменение

ритмического профиля с достоверным смещением на 1,3 ч от контроля (акрофаза 15,1 ч) без достоверного изменения амплитуды (2,4 приема пищи). Снижение частоты употребления пищи в утренние часы соответствует смещению времени завтрака на более позднее время, с достоверным снижением числа завтраков в 6–9 ч и ростом к 9–12 ч. Ужины были смещены на более позднее время с уменьшением их частоты в 18–21 ч и ростом к 21–24 ч в сравнении с контролем. Перекусы характеризовались достоверным ростом их числа утром в 9–12 ч и длительным вечерним периодом с 18–3 ч (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика приемов пищи при ночном употреблении пищи

Период времени, ч	Завтрак		Обеды		Ужины		Перекусы	
	Контр.	НУП	Контр.	НУП	Контр.	НУП	Контр.	НУП
6 – 9 ч	5(4;6)	3(1;5)↓	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
9 – 12 ч	1(0;2)	2(1;4)↑	0(0;1)	0(0;1)	-	-	3(1;4)	1(0;2)↓
12 – 15 ч	0(0;0)	0(0;0)	3(2;4)	4(2;5)	0(0;0)	0(0;0)	1(0;3)	2(1;2)
15 – 18 ч	0(0;0)	0(0;0)	0(0;2)	1(0;2)	1(0;2)	1(0;1)	0(0;2)	1(0;3)
18 – 21 ч	-	-	0(0;0)	0(0;0)	5(3;6)	3(1;5)↓	0(0;1)	1(0;2)↑
21 – 24 ч	-	-	-	-	0(0;0)	1(0;2)↑	0(0;0)	2(0;3)↑
00 – 3 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;1)↑
3 – 6 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)

Примечание: Контр – контрольная группа; НУП – ночное употребление пищи; Me (X25; X75) Me – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й, ↓-понижение и ↑-повышение при достоверных различиях значений исследуемой группы в сравнении с контролем ($p < 0,05$) по критерию Манна – Уитни

Следовательно, у студентов с ОСР повышена доля лиц с недостатком бета-каротина, ПНЖК и потребляющих более калорийную пищу с ростом числа лиц с избыточной массой тела и снижением потребления витамина С. Завтрак смещается на позднее утро, а ужины и перекусы – на поздний вечер без изменения амплитудно-фазовых показателей ритма питания.

У респондентов с НУП отмечается увеличение доли лиц с недостатком кальция, ниацина, белка, сниженным потреблением витаминов А, В₆, С. НУП приводит к изменению суточной структуры питания в данной группе с пропуском завтраков или утренних перекусов со смещением первого приема пищи на дневное время и закономерным ростом числа поздних приемов пищи и вечерне-ночных

перекусов. Выявляются студенты с ожирением I степени. По данным косинор-анализа выявлены фазовые отличия приемов пищи.

Таким образом, образ жизни студентов с наличием ОСР и НУП сопровождается изменением рациона с недостатком нутриентов и суточной структуры питания со снижением числа утренних приемов пищи и преобладанием вечерних. При НУП в сравнении с ОСР закономерно увеличена частота вечерне-ночных приемов пищи с выраженной фазовой десинхронизацией и дефицитом не только микронутриентов, но и макронутриентов.

Психоэмоциональное состояние и самооценка сна при сменной работе и ночном употреблении пищи. В исследованиях психофизиологических особенностей студентов при наличии опыта сменной работы (Будкевич, Будкевич, 2018) оценивали психоэмоциональное состояние. В контрольной группе по опроснику EPQ (Личностный опросник Айзенка) выявлено преобладание лиц с проявлением экстраверсии, при этом уровень нейротизма указывал на эмоциональную устойчивость у студентов этой группы. Психотизм у большинства студентов практически не проявлялся и был ниже средних показателей. Показатели по личностной шкале проявлений тревожности Дж. Тейлор изменялись в диапазоне средних значений, а реактивная и личностная тревожность по шкале самооценки Спилберга – Ханина у большинства была низкой. Полученные результаты оценки эмоционального статуса согласовывались с данными тестирования устойчивости к психологическому стрессу (задача «стресс»). У опрошенных из группы контроля результаты соответствовали средними показателями устойчивости к стрессу. По данным самооценки сна нарушения в группе контроля не были выявлены.

У студентов с наличием опыта сменной работы по тесту интроверсия-экстраверсия, уровню реактивной и личностной тревожности (по шкале Спилберга – Ханина), устойчивости к стрессу при сравнении с контролем достоверных отличий не обнаружено. Выявлено статистически значимое повышение нейротизма ($p < 0,01$) со средним уровнем значений по этому тесту и психотизма ($p < 0,03$) с уровнем показателей, определяемым как «склонность к эмоциональной неадекватности». Эмоциональная неустойчивость при наличии эпизодов сменной

работы проявлялась увеличением уровня тревожности по личностной шкале проявлений тревожности Дж. Тейлор ($p < 0,01$) с тенденцией к высоким значениям (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели психоэмоционального состояния

Группа	Контроль (n= 113)	ОСР (n= 46)	P
	Me (X25; X75)	Me (X25; X75)	
Личностный опросник Айзенка, Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)			
Экстраверсия – интроверсия	17 (15; 19)	18 (12; 20)	$>0,05$
Нейротизм	8 (5; 11)	9 (7; 17)	$<0,01^*$
Психотизм	5 (3; 7)	6 (5; 8)	$<0,05^*$
Тест тревожности (Дж. Тейлор, Т.А. Немчин)			
Тревожность	13 (9; 18)	17,5 (10; 25)	$<0,001^*$
Шкала оценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин)			
Реактивная тревожность	17 (12; 22)	20 (12; 26)	$>0,05$
Личностная тревожность	29 (25; 35)	31 (24; 38)	$>0,05$
Устойчивость к стрессу			
Стрессустойчивость	66 (51; 79)	61 (54; 71)	$>0,05$
Самооценка качества сна			
Оценка качества сна	16 (14; 18)	15 (13; 17)	$>0,05$
Шкала нарушений гигиены сна	2 (1; 2)	2 (2; 4)	$<0,001^*$
Дневная сонливость (Epworth)	5 (3; 7)	6 (3; 9)	$>0,05$
Группа	Контроль (n= 34)	НУП (n= 38)	P
Личностный опросник Айзенка, Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)			
Экстраверсия – интроверсия	16 (15; 18)	17 (14; 21)	$>0,05$
Нейротизм	12 (7; 16)	15 (11; 19)	$>0,05$
Психотизм	5 (4; 6)	5 (4; 7)	$>0,05$
Тест тревожности (Дж. Тейлор, Т.А. Немчин)			
Тревожность	20 (14; 26)	26 (19; 31)	$<0,01^*$
Шкала оценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин)			
Реактивная тревожность	21 (17; 29)	27 (22; 32)	$>0,05$
Личностная тревожность	36 (31; 42)	37 (30; 42)	$>0,05$
Устойчивость к стрессу			
Стрессустойчивость	48 (35; 59)	54 (44; 59)	$>0,05$
Самооценка качества сна			
Оценка качества сна	15 (12; 17)	13 (8; 16)	$<0,01^*$
Шкала нарушений гигиены сна	3 (2; 4)	3 (2; 6)	$>0,05$
Дневная сонливость (Epworth)	6 (5; 9)	10 (6; 14)	$<0,05^*$

Примечание: данные представлены в баллах соответствующего теста; ОСР – опыт сменной работы; НУП – ночное употребление пищи; Me (X25; X75) Me – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й, * – достоверные различия по критерию Манна – Уитни

Анализ самооценки сна по данным тестов качества сна и дневной сонливости (по шкале Эпворта) не выявил отличий от группы контроля. Основные жалобы студентов были связаны с нарушением гигиены сна, что соответствовало

достоверно более высоким значениям, чем у группы контроля ($p < 0,01$). Исходя из приведенных в таблице данных, в группе с НУП тревожность по Дж. Тейлор была статистически значимо выше $p < 0,01$. Это сопровождалось снижением качества сна ($p < 0,01$) и увеличением дневной сонливости ($p < 0,03$). В исследуемых группах преобладал промежуточный хронотип (58%). Статистически значимые отличия между группами обнаружены по числу студентов утреннего ХТ. Так, в контроле число студентов утреннего хронотипа составляло 24,24%, а в группе с ночным питанием таких студентов было только 5,55% ($p < 0,05$) (Будкевич и др., 2014).

Таким образом, результаты оценки личностных особенностей по EPQ среди обследованных указывали на преобладание лиц, склонных к экстраверсии с эмоционально уравновешенным состоянием у студентов контрольной группы по шкалам нейротизма и психотизма. Самооценка сна указывала на соблюдение большинством гигиены сна, без выраженной дневной сонливости. При несистематической сменной работе отмечалось изменение психоэмоционального состояния, что проявлялось в увеличении числа респондентов с повышенной тревожностью по Дж. Тейлор, ростом показателей психотизма и нейротизма. Эмоциональная нестабильность сопровождалась, по данным самооценки, статистически значимым снижением качества гигиены сна. Наличие НУП сопровождалось ростом тревожности по Дж. Тейлор без личностных отличий по опроснику Айзенка и снижением качества сна с наличием дневной сонливости.

Выявленные закономерности указывают, что в сравнении с контролем эпизоды сменной работы связаны с индивидуально-типологическими свойствами личности, что сопровождается ростом тревожности, а нарушения сна осознаются как связанные с нарушением гигиены сна без жалоб на сон и сонливость, в то же время наличие НУП сопровождается повышенной тревожностью с жалобами на сонливость и качество сна на фоне снижения доли лиц утреннего хронотипа.

Околосуточная динамика показателей смешанной слюны при сменной работе и ночном употреблении пищи. Проведение анализа РЖ позволило определить среднесуточные показатели и утренне-вечернюю динамику для кортизола, мелатонина, лептина и САОА. В контрольной группе среднесуточные

значения концентрации кортизола составили – 6,5 (5,1; 8,0) нг/мл ($n=72$), САОА – 14,6 (13,3; 16,3) мг/л ($n=72$), мелатонина – 2,74 (2,11; 3,30) пг/мл ($n=32$), лептина – 4,84 (3,56; 6,43) пмоль/л ($n=152$). Достоверные суточные колебания с утренним повышением и вечерним понижением выявлены для кортизола ($p<0,05$) и САОА ($p<0,001$), а показатели динамики мелатонина ($p<0,001$) и лептина ($p<0,05$) сопровождалось обратным изменением с утренним понижением и вечерним повышением.

В группе с ОСР в сравнении с контролем среднесуточные показатели кортизола повышаются ($p<0,05$), а мелатонин достоверно снижен ($p<0,05$). Суточная динамика САОА и мелатонина сглаживается за счет снижения утром САОА ($p<0,05$), а вечером мелатонина ($p<0,001$). В утренние часы статистически значимо ($p<0,05$) повышался кортизол (Рисунок 10; Приложение: Таблица 2).

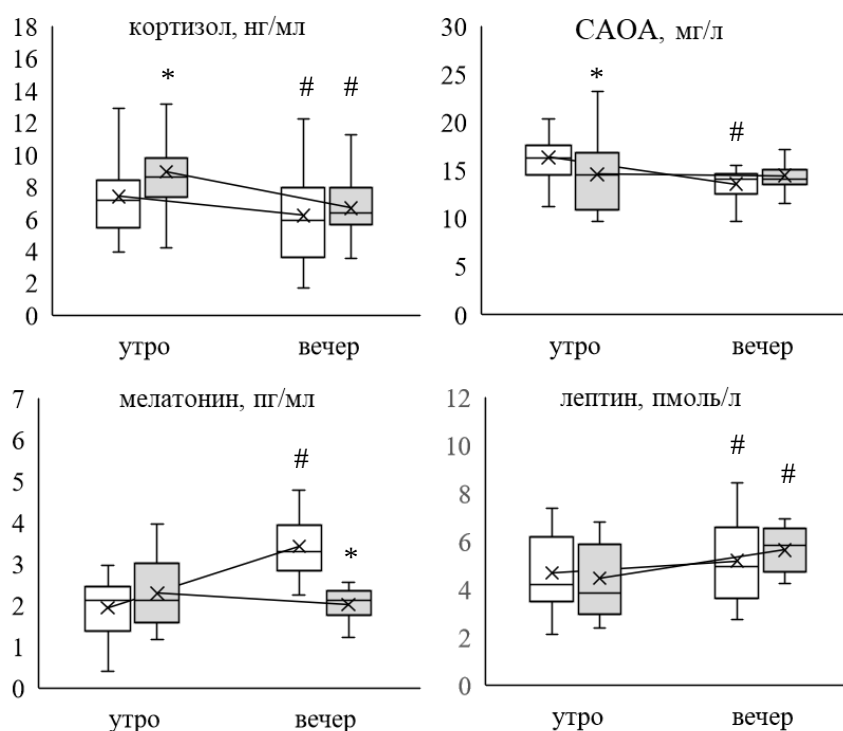


Рисунок 10 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости при наличии опыта сменной работы: контроль – светлые блоки, ОСР – темные блоки; # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних по критерию Вилкоксона; * – статистически значимые отличия группы ОСР от контроля по критерию Манна – Уитни

В группе НУП среднесуточные значения снижались в сравнении с контролем по уровню САОА ($p<0,001$) и мелатонина ($p<0,001$). Динамика уровня кортизола и САОА сохранялась, однако уровень кортизола достоверно повышался вечером ($p<0,01$), а САОА снижалась утром ($p<0,001$) и вечером ($p<0,001$). Суточные колебания мелатонина и лептина не выявлены за счет достоверного снижения мелатонина вечером ($p<0,001$) и без достоверных отличий по уровню лептина в смешанной слюне (Рисунок 11; Приложение: Таблица 2 и 3).

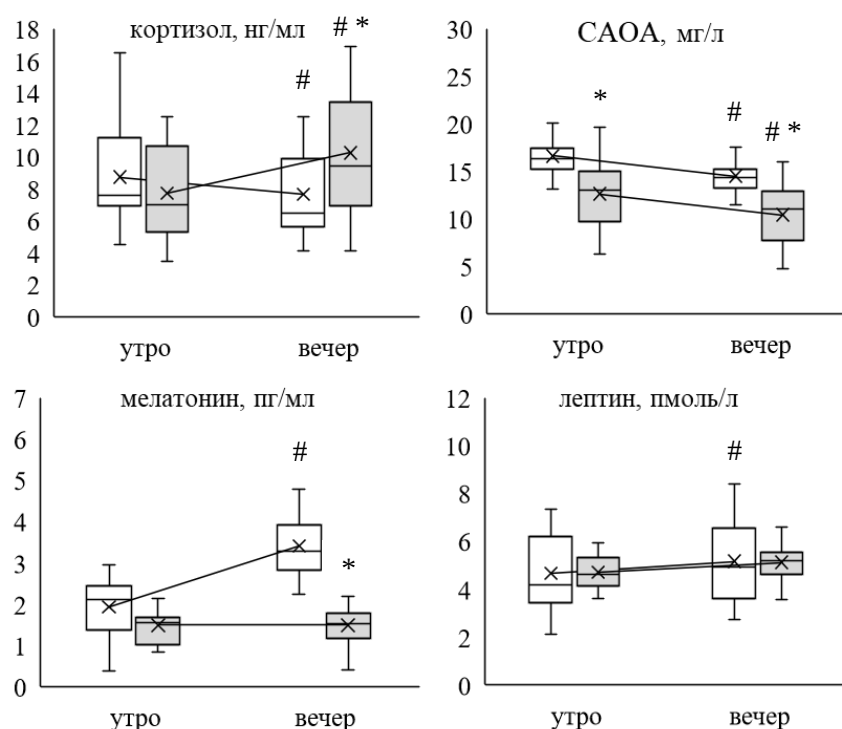


Рисунок 11 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости при наличии ночных перекусов: контроль – светлые блоки, НУП – темные блоки; # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних по критерию Вилкоксона; * – статистически значимые отличия группы НУП от контроля по критерию Манна – Уитни

Следовательно, кортизол повышался утром при ОСР, а при НУП происходило его вечернее повышение, что указывало на разнонаправленность изменений. САОА по среднесуточному уровню снижалась при НУП, а при ОСР наблюдалось снижение утром с нарушением колебаний утро-вечер. Средняя концентрация мелатонина в смешанной слюне за сутки снижались в обоих случаях вечернего поведения за счет вечернего понижения уровня гормона с

нивелированием разницей между утром и вечером. Лептин за сутки достоверно не изменялся, но при НУП изменения за сутки не выявлялись.

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.

3.2 Хронобиологическая индивидуальность и ее генетические особенности

Изучение индивидуальных особенностей людей, обусловленных цикличностью сна – бодрствования, начались в хронобиологии в начале 60-х годов XX века. В данной главе рассматривается разделение на хронотипы по опроснику MEQ, использование мюнхенского опросника (MCTQ) (Roenneberg et al. 2003), многомерная оценка хронобиологических различий по Путилову (SWPAQ) (Putilov et al., 2017; Putilov et al., 2021б; Putilov et al., 2023), а также SIC (Single-Item-Chronotyping) – самооценка хронотипа по одному признаку (Putilov et al., 2021а). Полученные нами результаты подтвердили прогностическую ценность многомерного подхода в модели и ее применимость в хронобиологических исследованиях (Putilov et al., 2021б).

Выбор режима сна у студентов в зависимости от утренне-вечерних предпочтений. Оценка стабильности утренне-вечерних предпочтений проведена в условиях общенационального карантина 2020-2021гг (Putilov et al., 2022). Студенты университетов были изолированы и могли поддерживать режим, наиболее соответствующий хронотипу. Отсутствовала необходимость вставать

рано утром для посещения занятий, а, следовательно, просыпающиеся позже не теряли долю сна в сравнении с рано встающими студентами. В связи с уменьшением недосыпания в будние дни оценивали степень отличия хронотипа по одному признаку анкеты SIC (Putilov et al., 2021a). В период изоляции через интернет опрошено 572 человека (208 юношей и 364 девушек) в вузах России. Второй онлайн-опрос был проведен годом позже (2021 г). После 14 учебных недель, в течение которых студенты должны были посещать занятия, опрошено 773 человека (202 юноши и 571 девушка). Студенты при разном времени отхода ко сну в выходные дни с более поздним временем сна в выходные дни (поздние) отличались от студентов с более ранним временем сна (ранние) более частыми жалобами на сон, что показано на примере студентов с разным временем отхода ко сну в выходные дни (Таблица 10).

Таблица 10 – Влияние изоляции на показатели сна и выбор хронотипа

Выборка	В период изоляции			Начало сна в выходные, после изоляции					
	n=572			Поздние, ≥ 2 ч, n=305			Ранние, < 1 ч, n=275		
Вариант ответа	n	χ^2_1	p	n	χ^2_1	p	n	χ^2_1	p
Любая из 4 проблем сна:	334	0,8	0,359	189	7,6	0,006 ↑	143	2,6	0,106
1.Трудности с засыпанием	170	14,9	$<0,001$ ↑↑	77	6,7	0,009 ↑	48	2,5	0,111
2.Пробуждения в середине сна	17	1,3	0,258	11	0,4	0,548	14	1,0	0,324
3.Ранние пробуждения	48	0,0	0,941	22	0,8	0,385	27	2,3	0,249
4.Дневная сонливость	99	6,3	0,012 ↓	79	2,6	0,109	54	2,6	0,109
Беспокойство партнера	146	11,2	0,001 ↑↑	129	15,4	$<0,001$ ↑↑	84	2,3	0,129
Утренний ХТ SIC	105	0,1	0,765	27	27,2	$<0,001$ ↓↓	72	20,9	$<0,001$ ↑↑
Вечерний ХТ SIC	210	1,3	0,262	135	24,8	$<0,001$ ↑↑	57	32,4	$<0,001$ ↓↓

Примечание: «В период изоляции» – сравнение данных во период и после изоляции; Группы «Поздние» и «Ранние» сравнивались с остальной частью выборки; n, χ^2_1 и p – фактические значения хи-квадрат и уровень значимости (использован 2-сторонний критерий хи-квадрат Пирсона с 4 ячейками); ↓ или ↑ – фактическое количество было ниже или выше ожидаемого; ↓↓ и ↑↑ – разница оставалась значимой после учета количества сравнений (скорректировано при учете сравнения всех изучаемых показателей = $0,05/20 = 0,0025$). Беспокойство партнера – выбор «Нет» или «Да» в ответ на вопрос «Жалуется ли ваш партнер на ваш сон или вашу дневную деятельность, связанную со сном?»; Рассмотрен только утренний и вечерний хронотипы (ХТ) путем самооценки по анкете SIC (Single-Item-Chronotyping)

При выделении по анкете SIC семи хронотипов в данной работе учитывали только характеристики УХТ и ВХТ. Между данными этих противоположных групп обнаружены почти идентичные соотношения показатели самооценки сна. Различия между хронотипами по качеству сна во время «изоляции» были почти полностью идентичны различиям между ними после «изоляции» и распространенность типов существенно не отличалась (Таблица 11).

Таблица 11 – Самооценка сна утреннего и вечернего хронотипов при изоляции

Выборка	Утренний хронотип по анкете SIC							
	В период изоляции, n=105				После изоляции, n = 137			
Вариант ответа	n	χ^2_1	p		n	χ^2_1	p	
Любая из 4 проблем сна:	46	11,3	0,001	↓↓	67	3,3	0,070	↓
1.Трудности с засыпанием	18	9,7	0,002	↓↓	35	2,5	0,112	
2.Пробуждения в середине сна	5	1,4	0,232		7	0,4	0,530	
3.Ранние пробуждения	15	5,8	0,016	↑	12	0,1	0,822	
4.Дневная сонливость	8	8,4	0,004	↓	13	17,0	<0,001	↓↓
Беспокойство партнера	23	0,9	0,346		39	2,2	0,130	
Выборка	Вечерний хронотип по анкете SIC							
Вариант ответа	В период изоляции, n=210				После изоляции, n=261			
Любая из 4 проблем сна:	144	14,2	<0,001	↑↑	168	11,5	<0,001	↑↑
1.Трудности с засыпанием	82	13,8	<0,001	↑↑	59	1,0	0,317	
2.Пробуждения в середине сна	7	0,2	0,698		11	0,0	0,941	
3.Ранние пробуждения	5	15,6	<0,001	↓↓	14	4,4	0,036	↓
4.Дневная сонливость	50	9,2	0,002	↑↑	84	19,2	<0,001	↑↑
Беспокойство партнера	68	8,2	0,004	↑	110	11,6	0,001	↑↑

Примечание: ↓↓ и ↑↑ – разница оставалась значимой (скорректировано при учете сравнения всех изучаемых показатели = 0,05/16 = 0,0035).

Следовательно, распространенность утреннего и вечернего хронотипов существенно не различалась в период и после «изоляции». Во время проведенных опросов утренний хронотип сообщал о более здоровых привычках сна. Вечерний хронотип, наиболее часто регистрируемый среди студентов, может иметь наиболее пагубные последствия, даже когда есть возможность избежать недосыпаний в рабочие дни. Связь вечернего типа с плохим сном не была ассоциирована с поздним отходом ко сну в выходные дни, вызывающим сокращение продолжительности сна в будние дни.

Корреляционный анализ между хронобиологическими показателями. В настоящем исследовании студенты разделены по хронотипами опросника MEQ. Выраженный утренний тип (70–86 баллов) и утренний типы (59–69 баллов) были

объединены в группу «утренний хронотип» (УХТ), а выраженный вечерний тип (16–30 баллов) и вечерний (31–41 баллов) хронотипы были отнесены в группу «вечерний хронотип» (ВХТ). Из опрошенных студентов ($n=1200$) по анкете MEQ наибольшее число студентов (61%) оценивали себя как недифференцированный или промежуточный ХТ (голуби). УХТ, или жаворонки, отмечался у 10% из них 2% относились к определенно утреннему хронотипу и 8% к умеренному утреннему хронотипу. ВХТ, или совы, определялся у 30% из которых 4% – определенно вечерний тип и 26% – умеренно вечерний тип. Разделение студентов по опроснику MEQ на крайние хронотипы позволило выявить только утреннее-вечерние предпочтения респондентов, однако ряд исследований показали иные индивидуальные показатели цикла сон – бодрствование (Randler, Vollmer, 2012; Putilov, 2016). Для разделения по шкалам утренне-вечерних предпочтений использовали двухмерный подход опросника SWPAQ и данные предпочтения рассматривали по шкалам М и Е. Проанализирована 631 анкета (из 1099 отправленных) и проведен сравнительный анализ между хронобиологическими показателями различных анкет (Budkevich et al., 2021). Факторный анализ позволил выделить из 19 пунктов MEQ пять основных компонентов с собственными значениями > 1 (5,166; 1,647; 1,148; 1,044; 1,011), которые объясняли 52,710% общей дисперсии. Поскольку только три первых компонента были подвергнуты вращению Varimax, два последних значения близки к 1. На выделенные факторы приходилось 16,108%, 15,014% и 10,774% от общей дисперсии. Первичная нагрузка более 0,4 была показана для вопросов № 10, 11, 8, 15 и 17–19 по Фактору 1, по вопросам № 1, 3–5, 7, 9 и 13 по Фактору 2 и по вопросам № 2, 6, 8, 12, 14 и 16 по Фактору 3. В вопросах, участвующих в формировании нагрузки на Фактор 1, сравнивали предпочтение разного времени суток. Вопросы Фактора 2 касались утренних часов, а вопросы Фактора 3 были о вечерних или ночных часах. Используются сокращенные названия: Фактор 1 – «1ЕМ» (выбор времени активности с утра до вечера), Фактор 2 – «2М» (предпочтение утреннего поведения) и Фактор 3 – «3Е» (предпочтение вечернего или ночного поведения). На следующем этапе проводили корреляционный анализ полученных факторов и

результатов оценок по субшкалам, представляющим эти три фактора, с данными SWPAQ и MCTQ (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляция между показателями анкет в хронобиологической оценке индивидуальных особенностей цикла сон – бодрствование

Оценка MEQ	Шкала MEQ	1ЕМ Время активности утро-вечер		2М Предпочтение утреннего поведения		3Е Предпочтение вечернего или ночного поведения	
		Подшкала	Фактор1	Подшкала	Фактор2	Подшкала	Фактор3
Опросник Хорна Остберга (MEQ)							
MEQ	1	0,851 ^c	0,636 ^c	0,797 ^c	0,541 ^c	0,708 ^c	0,440 ^c
MEQ 1ЕМ	0,851 ^c	1	0,864 ^c	0,496 ^c	0,210 ^c	0,484 ^c	0,250 ^c
Фактор 1 (1ЕМ)	0,636 ^c	0,864 ^c	1	0,333 ^c	−0,035	0,262 ^c	−0,008
MEQ 2 М	0,797 ^c	0,496 ^c	0,333 ^c	1	0,864 ^c	0,366 ^c	0,118 ^b
Фактор 2 (2 М)	0,541 ^c	0,210 ^c	−0,035	0,864 ^c	1	0,196 ^c	0,000
MEQ 3Е	0,708 ^c	0,484 ^c	0,262 ^c	0,366 ^c	0,196 ^c	1	0,866 ^c
Фактор 3 (3Е)	0,440 ^c	0,250 ^c	−0,008	0,118 ^b	0,000	0,866 ^c	1
Многомерная оценка хронобиологических различий (SWPAQ)							
SWPAQ E	−0,415 ^c	−0,486 ^c	−0,414 ^c	−0,159 ^c	0,016	−0,348 ^c	−0,311 ^c
SWPAQ M	−0,614 ^c	−0,445 ^c	−0,289 ^c	−0,679 ^c	−0,580 ^c	−0,302 ^c	−0,146 ^c
SWPAQ W	0,220 ^c	0,099 ^a	0,066	0,420 ^c	0,462 ^c	−0,057	−0,210 ^c
SWPAQ V	0,327 ^c	0,232 ^c	0,167 ^c	0,466 ^c	0,484 ^c	0,033	−0,136 ^c
SWPAQ F	−0,182 ^c	−0,194 ^c	−0,163 ^c	−0,156 ^c	−0,093 ^a	−0,084 ^a	−0,057
SWPAQ S	0,021	0,013	0,003	0,093 ^a	0,159 ^c	−0,094 ^a	−0,157 ^c
Мюнхенский опросник (MCTQ)							
MCTQ wSO _n	−0,376 ^c	−0,370 ^c	−0,320 ^c	−0,263 ^c	−0,144 ^c	−0,271 ^c	−0,189 ^c
MCTQ wSO _{ff}	−0,171 ^c	−0,189 ^c	−0,229 ^c	−0,104 ^a	−0,013	−0,089 ^a	−0,025
MCTQ fSO _n	−0,510 ^c	−0,445 ^c	−0,362 ^c	−0,360 ^c	−0,224 ^c	−0,432 ^c	−0,307 ^c
MCTQ fSO _{ff}	−0,565 ^c	−0,480 ^c	−0,374 ^c	−0,523 ^c	−0,372 ^c	−0,310 ^c	−0,178 ^c

Примечание: по опроснику MEQ подшкалы данной анкеты и факторы: 1ЕМ/фактор 1 – выбор времени активности с утра до вечера, 2М/фактор 2 – предпочтение утреннего поведения и 3Е/фактор 3 – предпочтение вечернего или ночного поведения; по шкале SWPAQ: утреннее запаздывание фазы (М), вечерне-ночной запаздывание фазы (Е), способность бодрствовать (W) и спать (F) в неподходящие для этих состояний часы суток и способность бодрствовать (V) и спать (S) в обычное для этих состояний время суток (днем и ночью соответственно); по анкете MCTQ: wSON – начало и wSOFF – окончание сна в будние дни; fSON – начало и fSOFF – окончание сна в выходные дни; Уровень значимости коэффициента корреляции Спирмена: ^aр <0,05, ^bр <0,01 и ^cр <0,001

MEQ 1ЕМ продемонстрировал одинаково сильные корреляции со шкалами утреннего и вечернего запаздывания фаз (SWPAQ E и M соответственно) и с началом и окончанием сна в выходные дни (fSON и fSOFF, соответственно), тогда

как MEQ 2М (предпочтение утреннего поведения) показала более сильную корреляцию с SWPAQ М и fSOff в отличие от MEQ 3Е (предпочтение вечернего или ночного поведения), проявившую более сильную связь с SWPAQ Е и fSOn. Вся шкала MEQ имела превосходную надежность, однако неудовлетворительная надежность была продемонстрирована третьей подшкалой (α Кронбаха 0,525), в то время как две другие подшкалы показали хорошую надежность. В целом, оценка по любой из трех подшкал положительно коррелировала с другими оценками, а более высокий балл указывал на ранний подъем и отрицательно коррелировала с оценками запаздывания SWPAQ и с отчетами о времени сна.

Следовательно, наиболее используемая для определения хронотипов анкета MEQ позволяет выявить три утренне-вечерних фактора которые коррелируют с опросниками MCTQ и SWPAQ. MCTQ показала связь с началом и окончанием сна в выходные дни, а SWPAQ в большей степени коррелировала со шкалами М и Е, что соответствовало утреннему и вечернему запаздыванию фаз.

Особенности цикла сон – бодрствование и генетические аспекты утренне-вечернего предпочтения по анкете SWPAQ. Индивидуальная самооценка по предпочтению утро – вечер может определяться полиморфизмом в генах семейства циркадных систем (Ojeda et al., 2013; Hida et al., 2014; Kripke et al. 2014). В данной главе изложены исследования по подтверждению доказательства роли полиморфизма генов часовой системы с утренне-вечерними особенностями опросника SWPAQ (Dorokhov et al., 2017; Putilov et al., 2017; Dorokhov et al., 2018). Проводили самооценку субпризнаков в индивидуальных отличиях предпочтений утро – вечер: утреннее запаздывание фазы (шкала М) или утренняя «совость» (способность спать утром); вечерне-ночные запаздывания фазы (шкала Е) или вечерняя «совость» (способность бодрствовать в вечернее и ночное время). На первом этапе оценивали редкий аллель rs2640909 (московский набор данных, n=149) и редкий аллель rs228697 (наборы данных Новосибирска и Ставрополя, n=248) гена PER3 (Dorokhov et al., 2017). Наблюдения за частотами аллелей для двух потенциальных маркеров утреннего-вечернего поведения не сильно отличались от ожидаемых. При проверке равновесия Харди – Вайнберга для

каждого маркера частоты генотипов для rs228697 и rs2640909 показатели существенно не отличались от ожидаемых (значение $p=0,2277$ и $p=0,2869$ соответственно). Независимый t-критерий Стьюдента не выявил статистически значимых различий между носителями редких аллелей и гомозиготами по доминантному аллелю по показателям исследуемых шкал, а также в их сумме и их разнице (М, Е, М + Е и Е–М соответственно). Однофакторный дисперсионный анализ у мужчин, по трем генотипам 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 ($F_{2/146} = 0,137$, $p = 0,872$ для ANOVA). Для суммы и разницы двух показателей был подтвержден значимый результат: полученные данные были соответственно М+Е ($F_{2/146} = 3,138$, $p = 0,046$ для ANOVA) и Е-М ($F_{2/146} = 3,815$, $p = 0,024$ для ANOVA) и при попарном сравнении post hoc показана разница только между гомозиготами (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнение генотипа rs2640909 со шкалами утреннего и вечернего запаздывания фаз опросника SWPAQ

Наблюдаемые и ожидаемые частоты				
	среднее	C/C	T/C	T/T
Наблюдаемое N	149	6,0	60	83
Ожидаемое N	149	8,7	54,6	85,7
H-W частоты	100%	5,84%	36,65%	57,52%
Баллы запаздывания (SD) утром и вечером по шкале опросника SWPAQ				
М баллы	-1,127(0,905)	4,333(2,509)	-3,400(0,793)*	-4,313(0,675)**
Е баллы	3,293(0,749)	4,000(2,076)	2,867(0,656)	3,012(0,558)
Сумма баллов (М+Е)	2,166(1,341)	8,333(3,716)	-0,533(1,175)	-1,301(0,999)*
Разница баллов (Е-М)	4,420(0,982)	-0,333(2,720)	6,267(0,860)	7,235(0,731)*

Примечания: H-W частоты – частоты, ожидаемые от равновесия Харди-Вайнберга; Среднее – усредненный показатель по трем генотипам; SD – стандартное отклонение; Опросник SWPAQ: М баллы оценки по 12-бальной шкале утреннее запаздывание; Е баллы оценка по 12-бальной шкале вечернее запаздывание; Оценка М + Е и оценка Е-М – сумма и разница между оценками Е и М. Результаты однофакторного дисперсионного анализа с фактором «Генотип» (C/C – гомозиготы по рецессивному аллелю, T/C – гетерозиготы и T/T – гомозиготы по доминантному аллелю); при попарном сравнении post hoc (с критерием Бонферрони): ** $p < 0,01$ и * $p < 0,05$ указывают на значимость отличий от гомозигот по минорному аллелю

Во второй группе (наборы данных Новосибирска и Ставрополя, $n = 248$) анализировали у трех генотипов rs228697 показатели двух шкал М и Е и их комбинации. Результаты были выявлены для разницы между баллами Е-М, но не суммы баллов М+Е (соответственно, результаты дисперсионного анализа $F_{2/245} =$

3,270, $p = 0,040$ и $F_{2/245} = 0,707$, $p = 0,494$). Результат был значимым для утреннего запаздывания М (ANOVA, $F_{2/245} = 3,674$, $p = 0,027$) без связи с вечерними показателями. Поскольку группа носителей рецессивных аллелей rs228697 была представлена только одним участником исследования, дальнейшие сравнения не проводились (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение генотипа rs228697 со шкалами утреннего и вечернего запаздывания фаз опросника SWPAQ

Наблюдаемые и ожидаемые частоты				
	среднее	G/G	C/G	C/C
Наблюдаемое N	248	1,0	48	199
Ожидаемое N	248	2,5	45,0	200,5
H-W частоты	100%	1,02%	18,13%	80,85%
Баллы запаздывания (SD) утром и вечером по шкале опросника SWPAQ				
М баллы	-0,533(1,809)	-8,000(5,358)	4,000(0,782)	2,402(0,385)
Е баллы	3,095(2,079)	6,000(6,155)	1,532(0,898)	1,753(0,442)
Сумма баллов (М+Е)	2,562(3,016)	-2,000(8,931)	5,532(1,303)	4,155(0,641)
Разница баллов (Е-М)	3,627(2,468)	14,000(7,308)	-2,468(1,066)	-0,649(0,525)

Примечания: результаты однофакторного дисперсионного анализа. Влияние фактора «генотип» (G/G – гомозиготы по рецессивному аллелю, C/G – гетерозиготы, C/C – гомозиготы по доминантному аллелю). В дисперсионном анализе показателей М и разница между оценками Е и М, но апостериорное сравнение не проводилось, поскольку $n < 2$ для одного из генотипов

При продолжении исследований с группой В.Б Дорохова (Dorokhov et al., 2018) в четырех регионах России генотипирование проводили по 7 однонуклеотидным полиморфизмам (SNP) в пяти так называемых часовых генах: rs228697 и rs2640909 в PER3, rs934945 в PER2, rs12649507 и rs1801260 в CLOCK, rs4851377 в NPAS2 и rs1159814 в ROR α . Ассоциация каждого из 7 SNP с двумя шкалами (утренняя и вечерняя) была сначала проверена в одной из выборок/подвыборок. Если результат оказывался положительным, тестирование было продолжено с использованием данных других подвыборок/выборок. Положительные результаты были получены только для шкалы утреннего запаздывания (М), тогда как все результаты для шкалы вечернего запаздывания (Е) были почти всегда недостоверными. Проверка ассоциации rs1801260 в CLOCK с использованием данных, собранных в Петрозаводске, не дала положительных результатов. Аналогично отрицательными были результаты для rs934945 в генотипе PER2 в студенческих подвыборках (из Петрозаводска, Новосибирска и

Ставрополя). Анализ выборки, собранной в Московской области, не выявил значимых ассоциаций для NPAS2 rs4851377 и CLOCK rs12649507. Тем не менее, ассоциации с утренней шкалой для двух других полиморфизмов, rs1159814 в RORA и rs2640909 в PER3, оказались значимыми. Чтобы подтвердить эти положительные результаты, студенты университетов из трех городов были генотипированы по этим генетическим вариантам. Позитивные данные для rs1159814 (*RORA*) требовали подтверждения также из-за значительного различия частот генотипов в московской выборке от ожидаемых по равновесию Харди-Вайнберга (Таблица 15).

Таблица 15 – Наблюдаемые и ожидаемые частоты генотипов по часовым генам PER3 и RORA

А. Данные по PER3 и RORA во всех выборках									
п	Наблюдаемые			Ожидаемые			MiAF	χ^2 -тест	
Ген	C/C	T/C	T/T	C/C	T/C	T/T		χ^2	p
PER3	25	183	236	30,6	171,9	241,6	0,26	1,86	0,172
RORA	93	214	137	90,1	219,8	134,1	0,45	0,31	0,577
Б. Данные по PER3 в отдельных выборках									
п	Наблюдаемые			Ожидаемые			MiAF	χ^2 -тест	
PER3	C/C	T/C	T/T	C/C	T/C	T/T		χ^2	p
Новосибирск	8	39	49	7,9	39,2	48,9	0,29	0,00	0,951
Ставрополь	6	53	72	8,1	48,9	74,1	0,25	0,93	0,334
Петрозаводск	5	30	33	5,9	28,2	33,9	0,29	0,27	0,606
Москва	6	61	82	8,9	55,1	84,9	0,24	1,70	0,193
Москва+	7	80	125	10,4	73,2	128,4	0,22	1,85	0,173
В. Данные по RORA в отдельных выборках									
п	Наблюдаемые			Ожидаемые			MiAF	χ^2 -тест	
RORA	C/C	T/C	T/T	C/C	T/C	T/T		χ^2	p
Новосибирск	17	45	34	16,3	46,5	33,3	0,41	0,10	0,752
Ставрополь	29	70	32	31,3	65,5	34,3	0,49	0,63	0,428
Петрозаводск	12	39	17	14,6	33,8	19,6	0,46	1,60	0,206
Москва	35	60	54	28,4	73,3	47,4	0,44	4,90	0,027
Москва+	55	81	76	43,0	105,0	64,0	0,45	11,05	<0,001

Примечание. T/T – гомозиготные, доминантный аллель; T/C – гетерозиготные; C/C – гомозиготные, рецессивный аллель; MiAF: Minor Allele Frequency (частота рецессивного аллеля C, рецессивный аллель rs2640909 в PER3 или рецессивный аллель rs1159814 в RORA). Сравнение частот на соответствие по равновесию Харди – Вайнберга. Москва+: после включения еще 63 генотипированных из той же выборки, но без данных по шкалам SWPAQ. **Жирным** шрифтом отмечены результаты, свидетельствующие о нарушении равновесия

Частоты показали значительное отклонение в пользу гомозигот, и в дополнительной подвыборке, взятой из той же популяции, уровень значимости

отклонения от ожидаемых частот оказался еще выше. Напротив, генотипирование каждого из трех студенческих подвыборок показало, что частоты генотипов *RORα* существенно не отличались от ожидаемых по равновесию Харди-Вайнберга. Результаты этих анализов в московской выборке выявили значимую связь шкалы утреннего запаздывания с rs2640909 (PER3) и rs1159814 (*RORα*). В Таблице 16 показана неслучайность распределения генотипа по М-типу для этих двух SNP.

Таблица 16 – Распределение генотипов по хронотипам запаздывания утреннего пробуждения

А. Объединенная выборка							
Шкала утреннего запаздывания	М в баллах	Ген PER3			Ген RORα		
		C/C	T/C	T/T	C/C	T/C	T/T
Самый ранний	От -12 до -6	2	49	55	33	45	28
Ранний	От -4 до 0	3	43	73	18	64	37
Поздний	От 2 до 6	12	55	73	33	66	41
Самый поздний	От 8 до 12	8	36	35	9	39	31
	Статистика	χ^2	сс	р	χ^2	сс	р
		14,28	6	0,027	15,22	6	0,019
Б. Поисковая выборка							
Шкала утреннего запаздывания	М в баллах	Ген PER3			Ген RORα		
		C/C	T/C	T/T	C/C	T/C	T/T
Самый ранний	От -12 до -6	0	30	39	24	24	21
Ранний	От -4 до 0	1	17	31	9	22	18
Поздний	От 2 до 12	5	14	12	2	14	15
	Статистика	χ^2	сс	р	χ^2	сс	р
		17,38	4	0,002	10,99	4	0,027
Шкала утреннего запаздывания	М в баллах	Ген NPAS2			Ген CLOCK		
		C/C	T/C	T/T	A/A	A/G	G/G
Самый ранний	От -12 до -6	7	29	14	9	30	30
Ранний	От -4 до 0	4	20	15	8	20	20
Поздний	От 2 до 12	4	9	9	4	11	16
	Статистика	χ^2	сс	р	χ^2	сс	р
		2,59	4	0,628	1,10	4	0,895
В. Проверочная выборка							
Шкала утреннего запаздывания	М в баллах	Ген PER3			Ген RORα		
		C/C	T/C	T/T	C/C	T/C	T/T
Ранний	От -12 до 0	2	49	55	33	45	28
Поздний	От 0 до 6	3	43	73	18	64	37
Самый поздний	От 8 до 12	12	55	73	33	66	41
	Статистика	χ^2	сс	р	χ^2	сс	р
		3,76	4	0,500	11,24	4	0,024

Примечание: χ^2 – статистика χ^2 (жирным шрифтом выделены достоверные результаты с уровнем значимости, указывающим на достоверность отличия распределения генотипов по хронотипам от случайного, $p < 0,05$); сс – степени свободы, р – уровень значимости; Баллы шкалы утреннего запаздывания, с диапазоном от -12 до +12

Гомозиготы по доминантным и рецессивным аллелям в этой выборке преобладали среди самых ранних М-типов (PER3) и среди более поздних М-типов (ROR α) соответственно. Было обнаружено, что С-аллели в PER3 и ROR α встречаются чаще в позднем и раннем хронотипе, соответственно. Результаты по ассоциациям rs2640909 в PER3 и rs1159814 в ROR α в выборке студентов выявило такое же направленное влияние генотипа RER3 на показатель утреннего запаздывания в данных трех выборок студентов, но это влияние не достигло статистически значимого уровня (Приложение: Таблица 4).

Однако связь оставалась значимой при анализе объединенной выборки. Что же касается влияния генотипа ROR α , то в подвыборках студентов оно было и одинаково направленным, и значимым. В дополнительном многомерном ковариационном анализе (MANCOVA) достоверная разница между гомозиготами ROR α была обнаружена при попарном сравнении post hoc ($p < 0,05$). Выявлено значительное взаимодействие генотипа RER3 с полом или образцом при анализе подтверждающей выборки, либо объединенных образцов соответственно. Такие результаты позволяют предположить, что эффект этого полиморфизма может быть специфическим для пола, поскольку только показатель М связан с двумя копиями редкого аллеля исключительно у участников исследования мужского пола (Dorokhov et al., 2018). Анализ комбинаций показателей выявил, что из-за отсутствия значимой связи показателя Е с каким-либо из генотипов как сумма, так и разница показателей Е и М могут иногда быть в значительной степени связаны с генотипом, что показано на московской выборке. В объединенной выборке ассоциация имела тенденцию достигать только статистически значимого уровня для SNP в PER3 (Приложение: Таблица 4).

В ставропольской выборке студентов ANCOVA дала значительный основной эффект фактора генотипа для rs228697 в PER3 ($F_{2/124} = 3,67$, $p < 0,05$), но результат не был подтвержден в новосибирской выборке. Более того, частота рецессивного аллеля была слишком низкой, чтобы обеспечить возможность попарного сравнения гомозигот по минорному аллелю с двумя другими генотипами.

Следовательно, два (rs2640909 в PER3 и rs1159814 в ROR α) из семи протестированных генетических вариантов являются коррелятами индивидуальной особенности, определяемой как склонность к запаздыванию утреннего пробуждения, при этом связь одного из генов (ROR α) обнаружена впервые. Только у мужчин показатель М связан с двумя копиями редкого аллеля RER3, что указывает на половые различия.

Таким образом, соотношение утреннего и вечернего хронотипов в популяции студентов по анкете SIC не различалось в период и после вынужденной изоляции с преобладанием вечернего хронотипа среди студентов. Наличие возможности избежать недосыпаний в рабочие дни не вызвало изменение режима, и негативные привычки сна без различий его продолжительности между выходными и будними днями сохранялись. Корреляционный анализ выявил взаимосвязь по утренне-вечерним факторам между различными тестами для определения хронотипов (MEQ, SWPAQ, MCTQ). Из семи протестированных генетических вариантов две аллели (rs2640909 в PER3 и rs1159814 в ROR α) были коррелятами индивидуальной особенности, определяемой как утреннее запаздывание (M+) или склонность к запаздыванию утреннего пробуждения по анкете SWPAQ. Это соответствует особенности сна-бодрствования и указывает на возможную генетическую детерминацию хронобиологической особенности вечернего хронотипа к утреннему запаздыванию фазы.

3.3 Влияние хронобиологической индивидуальности на особенности питания и адаптацию

Оценка влияния хронотипа на особенности питания. В исследованиях фактического питания (Будкевич и др., 2024) по анкете MEQ из 300 обследованных были сформированы группы с УХТ (n = 40) и ВХТ (n = 50), антропометрические показатели (масса тела, рост, ИМТ) хронотипов достоверно не отличались. У ВХТ

в сравнении с УХТ выявлено наличие повышенной калорийности питания ($p<0,05$) с учетом рассчитанных индивидуальных норм за счет снижения доли лиц с недостатком калорийности питания углеводов. Следовательно, в группе ВХТ было более калорийное питание с ростом употребления углеводов (Таблица 17).

Таблица 17 – Уровень потребления нутриентов по данным анализа дневников питания у утреннего и вечернего хронотипов (по анкете MEQ)

Нутриент	Доля студентов с недостатком нутриента в питании (%)		Доля фактически потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (%)	
			УХТ	ВХТ
	УХТ	ВХТ	Me (X25; X75)	Me (X25; X75)
Углеводы	100	86,9↓	-63,7 (-71,1; -55,3)	-64,8 (-79,2; -44,0)
Эн. Ценность	94,1	56,5↓	-35,8 (-44,0; -11,2)	-5,7↑ (-47,0; 28,5)

Примечание: УХТ – утренний хронотип, ВХТ – вечерний хронотип; отрицательные значения соответствуют потреблению нутриентов ниже рассчитанной индивидуальной нормы; Me – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й; ↓-понижение и ↑-повышение при достоверных различиях значений исследуемой группы в сравнении с контролем: доля лиц с недостатком нутриента в питании, достоверность различий по χ^2 ; доля потребляемых нутриентов, достоверность различий ($p<0,05$) по критерию Манна – Уитни

В группе УХТ количество употреблений пищи за сутки составило 3,2 (1,5; 4,3) раза. Анализ хронограмм выявил преимущественное употребление пищи в 6–12 ч и 18–21 ч, что соответствует данным косинор-анализа с акрофазой в 12,9 ч и амплитудой 2,5 приемов пищи (Рисунок 12). Эти данные соответствовали распределению по суточным приемам пищи: 6–9 ч наибольшее число завтраков, с 12–15 ч обед и 18–21 ужин, а рост перекусов был в период 9–12 ч (Таблица 18).

Лица с ВХТ отличались от УХТ снижением числа приемов пищи за сутки 2,7 (1,0; 4,0) с достоверным ($p<0,001$) снижением по 3-часовым временным периодам 6–9 ч и 18–21 ч, но ростом в 21–24 ч. По данным косинор-анализа у сов акрофаза приемов пищи отмечена в 14,8 ч, что соответствовало ее смещению на 1,9 ч к более позднему времени суток в сравнении с жаворонками и снижению амплитуды числа приемов пищи до 2 раз. Завтрак в данной группе приходился на утреннее время 6–12 ч со снижением частоты употребления пищи в утренние часы, что проявлялось достоверным понижением числа завтраков 6–9 ч ($p<0,05$).

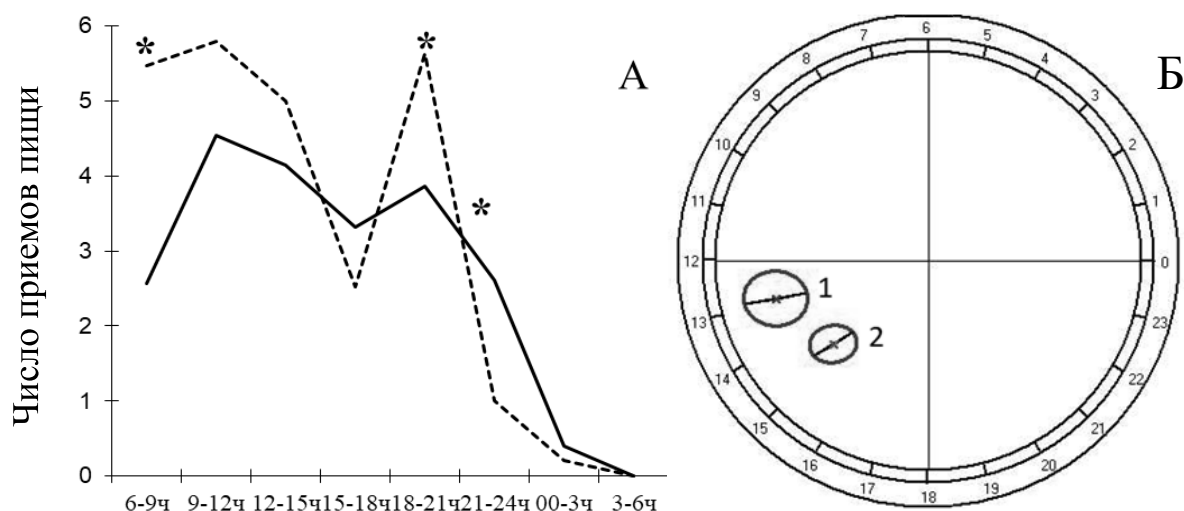


Рисунок 12 – Суточная динамика питания лиц с различным хронотипом. А – употребление пищи в разные временные периоды: среднее (пунктирная линия – УХТ, сплошная линия – ВХТ;). Статистически значимые отличия по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) отмечены – *. Б – эллипсы доверительных интервалов параметров циркадианного ритма суточного количества употреблений пищи (данные косинор-анализа): 1 – УХТ; 2 – ВХТ

Таблица 18 – Динамика приемов пищи у лиц с различным хронотипом

Период времени, ч	Завтрак		Обеды		Ужины		Перекусы	
	УХТ	ВХТ	УХТ	ВХТ	УХТ	ВХТ	УХТ	ВХТ
6 – 9 ч	6(4;7)	3(0;5)↓	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
9 – 12 ч	1(0;2)	1(0;3)	1(0;1.5)	0(0;1)	-	-	3(1;5)	1(0;2)↓
12 – 15 ч	0(0;0)	0(0;0)	4(2;5)	2,5(1;4)↓	0(0;0)	0(0;0)	2(0;3)	1(0;3)
15 – 18 ч	0(0;0)	0(0;0)	1(0;1)	0(0;2)	0(0;1)	1(0;1)	0(0;2)	1(0;3)
18 – 21 ч	-	-	0(0;0)	0(0;0)	5(3.5;7)	3(1;5)↓	0(0;1)	1(0;2)↑
21 – 24 ч	-	-	-	-	0(0;1)	0(0;2)	0(0;0)	0(0;2)↑
00 – 3 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;1)↑
3 – 6 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)

Примечание: УХТ- утренний хронотип, ВХТ – вечерний хронотип по анкете MEQ; Me – медиана числа приемов пищи и (X25; X75) X25-й и X75-й – процентиля; ↓ и ↑ – значимые различия между группами, понижение или повышение в данной группе при сравнении ВХТ с УХТ ($P < 0,05$) по критерию Манна – Уитни

Время обеда соответствует группе с УХТ, но медиана снижена относительно ВХТ ($p < 0,05$). У сов временной период ужинов соответствует жаворонкам с достоверным ($p < 0,05$) снижением медианы приемов пищи. При сравнении периодов перекусов у сов, их количество снижено утром в период 9–12 ч, но начинает достоверно повышаться вечером 18–24 ч и в ночные часы 0–3 ч,

соответствуя росту общего употребления пищи 21–24 ч на хронограмме (см. Таблицу 18).

Полученные данные выявили общее снижение количества употреблений пищи ВХТ в сравнении с УХТ, что соответствует закономерному снижению показателей во все приемы пищи и сопровождается достоверным ростом числа перекусов в вечерне-ночное время. Это подтверждается смещением акрофазы числа приемов пищи по данным косинор-анализа.

Оценка влияния склонности к запаздыванию утреннего пробуждения и запаздыванию вечернего отхода ко сну. Для выявления зависимости питания по каждой из шкал утренних и вечерних предпочтений выделялись группы с крайними проявлениями по шкале М и Е опросника SWPAQ. По шкале М выделяли лиц с наибольшей склонностью к запаздыванию утреннего пробуждения с баллами от 8 до 12 (М+) и отсутствием утреннего запаздывания фазы (М–), т.е. со способностью бодрствовать утром с баллами от –12 до –6. По шкале Е изучали лиц склонных к запаздыванию вечернего отхода ко сну (Е+) с баллами от 8 до 12 и отсутствием вечернего запаздывания фазы (Е–), т.е. сонливые вечером и ночью (баллы от –12 до –6). После заполнения дневников питания ($n = 326$) по каждой из шкал сформировано 2 группы. По индексу М группы М+ ($n = 32$) и М– ($n = 42$) и по индексу Е группы Е+ ($n=58$) и Е– ($n=35$). В обследованных группах, разделенных по шкале М опросника SWPAQ антропометрические данные (рост, вес, ИМТ) достоверно не отличались. При оценке среднесуточных показателей питания за 7 суток в соответствии с расчетами отмечался дефицит по большинству нутриентов от уровня рекомендованной нормы, что соответствовало ранее описанным результатам. В группе М+ в сравнении с М– выше доля студентов с потреблением углеводов и все респонденты имеют недостаток витамина В6 в питании. Это соответствовало достоверно более высокой медиане потребления углеводов ($p<0,005$) в группе М+ с утренним запаздыванием (Таблица 19).

Анализ хронограмм питания у данных студентов выявил достоверное снижение ($p<0,005$) ранних 6–9 ч и рост числа приемов пищи в ночные часы 21–24 ч ($p<0,005$) и 0–3 ч ($p<0,05$) в сравнении с – По данным косинор-анализа это

приводило к регистрации акрофазы приемов пищи на 1,3 часа позже (15,2 ч) в сравнении с М– (13,9 ч) с одинаковой амплитудой показателей (Рисунок 13 А). В группе М+ закономерно чаще завтракали позже (9–12 ч) в сравнении с М–. Основные различия групп были по периодам перекусов.

Таблица 19 – Уровень потребления нутриентов у лиц с разделением по шкалам М и Е в анкете SWPAQ

	По шкале утреннего запаздывания (М)				По шкале вечернего запаздывания (Е)			
	Доля лиц с недостатком нутриента в питании (%)		Доля потребляемых нутриентов от нормы Ме / X25; X75(%)		Доля лиц с недостатком нутриента в питании (%)		Доля потребляемых нутриентов от нормы Ме / X25; X75(%)	
	М-	М+	М-	М+	Е-	Е+	Е-	Е+
Жиры	52,4	64,3	-10/-42;31	-5/-29;25	62,5	37,9↓	-27/-44;20	6/-22;51↑
Углеводы	100	71,4↓	-65/-79;-48	-45/-67;4↑	100	96,6	-64/-74;-47	-54/-62;-32↑
Витамин В ₆	80,9	100↑	-45 /-61;-2	-41/-64;-40	75,0	86,2	-44/-55;4	-41/-55;-21
Витамин В ₁₂	76,2	78,6	-58/-91;-24	-81/-90;-22	68,8	93,1↑	-36/-89;90	-82/-90;-46↓
Ниацин /В ₅	33,3	21,4	17/-11;64	48/9;97	12,5	34,5↑	28/10;78	28/-5;69
Эн. ценность	80,0	78,5	-34/-56;-10	-20/-38;-6	93,3	67,9↓	-36/-48;-24	-15/-48;6↑

Примечание: по анкете SWPAQ: (М+) к запаздывание утреннего пробуждения; (М-) отсутствие утреннего запаздывания; (Е+) запаздывание вечернего отхода ко сну; (Е-) отсутствие вечернего запаздывания; ↓ и ↑ – значимые различия между группами, понижение или повышение в данной группе при сравнении групп с наличием (+) от группы с отсутствием (-) соответствующей характеристики М и Е. Доли лиц с недостатком нутриента в питании по χ^2 и доля потребляемых нутриентов по критерию Манна – Уитни с $P < 0,05$

Наличие утреннего запаздывания фазы (М+) сопровождалось снижением числа перекусов в 6-9 ч и их ростом в трех исследованных временных интервалах 18–3 ч (Таблица 20) в сравнении М–, подтверждая преобладание вечерних и ночных перекусов, показанных ранее, именно в группе с низкой долей лиц утреннего хронотипа.

У студентов, разделенных по баллам шкалы Е опросника SWPAQ при вечернем запаздывании фазы (Е+) характеризовались достоверно ($p < 0,05$) повышенным ИМТ 23 (20; 26) кг/м², в сравнении со студентами группы Е- 20 (19; 23) кг/м², однако при этом медиана ИМТ в обеих групп находилась в диапазоне нормы. В группе с вечерним запаздыванием фазы (Е+) в сравнении Е- по уровню потребляемой калорийности питания снижена доля лиц с недостатком ($p < 0,05$) и повышена медиана ($p < 0,05$), что указывает на достоверный рост энергетической ценности употребляемых продуктов. Это сопровождалось ростом числа лиц

($p < 0,05$) и повышением медианы ($p < 0,05$) потребления жиров, а также ростом потребления углеводов ($p < 0,05$). Следует отметить, что в условиях дефицита нутриентов выявлен профицит жиров (см. Таблицу 19). Наличие предпочтения вечерне-ночной активности (E+) в сравнении с ее отсутствием (E-) также сопровождалось достоверным повышением доли студентов с недостатком в рационе витаминов (B₁₂, B₅) и снижением уровня потребления продуктов с витамином B₁₂.

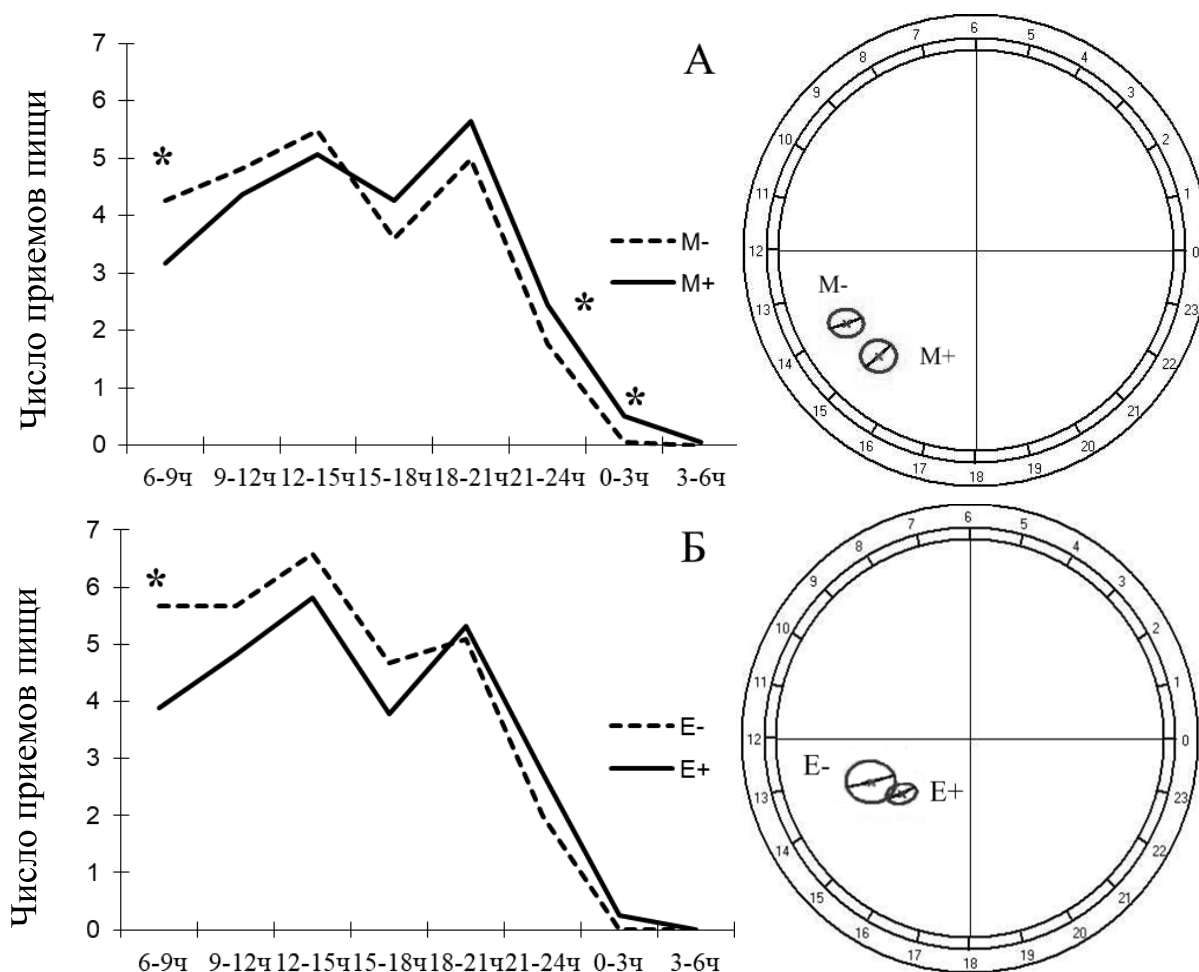


Рисунок 13 – Суточная динамика питания с разделением по шкалам М и Е анкеты SWPAQ: хронограмма употребления пищи в разные временные периоды и эллипсы доверительных интервалов параметров циркадианного ритма суточного употреблений пищи (данные косинор-анализа); А – различия по шкале М; Б – различия по шкале Е; Статистически значимые отличия по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) отмечены – *

Сравнительный анализ суточной динамики приемов пищи у студентов группы E+ выявил только ранее утреннее достоверное ее повышение ($p < 0,05$) в 6–9 ч, а косинор-анализ закономерно подтвердил запаздывание акрофазы приемов

пищи (14,6 ч) при склонности к вечернему предпочтению в сравнение с более ранней акрофазой (13,8 ч) в группе E–.

Таблица 20 – Динамика числа приемов пищи по шкалам М и Е (SWPAQ)

Период времени Ч	Завтраки Ме (X25; X75)		Обеды Ме (X25; X75)		Ужины Ме (X25; X75)		Перекусы Ме (X25; X75)	
	Утреннее запаздывание по шкале М							
	М-	М+	М-	М+	М-	М+	М-	М+
6–9	4(2;5)	3(2;4,5)	-	-	-	-	0(0;0,5)	0(0;0)↓
9–12	1(0;2)	2(0;4)↑	0(0;1)	0(0;1)	-	-	3(0;4)	1(0,5;2,5)
12–15	0(0;0)	0(0;0)	3(2;6)	4 (3,5;4,5)	0(0;0)	0(0;0)	2(0;3)	1(0,5;3)
15–18	0(0;0)	0(0;0)	0(0;1)	0(0;2)	0(0;2)	1(0;1,5)	1(0;4)	1,5(0;3)
18–21	-	-	0(0;0)	0(0;0)	4(1;5)	2,5 (1;4,5)	0(0;1)	1(0,5;2,5)↑
21–24	-	-	-	-	0(0;1)	0(0;2)	0(0;2)	1,5 (0;2,5)↑
00–3	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0,5)↑
3–6	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
	Вечернее запаздывание по шкале Е							
	Е-	Е+	Е-	Е+	Е-	Е+	Е-	Е+
6–9	5(4;6,5)	4(2;6)↓	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
9–12	1(0;3,5)	2(0;4)	0(0;1)	0(0;1)	-	-	2(0,5;4)	1(0;4)
12–15	0(0;0)	0(0;0)	4,5 (2,5;5,5)	4(3;6)	0(0;0)	0(0;0)	2(0;2)	1(0;2)
15–18	0(0;0)	0(0;0)	1(0;2,5)	0(0;2)	0,5(0;3)	0(0;1)	1(0;3)	1,5(0;4)
18–21	-	-	0(0;0)	0(0;0)	4,5(0,5; 5,5)	4(1;6)	0(0;1)	1(0;2)↑
21–24	-	-	-	-	0(0;0)	0,5(0;2) ↑	0(0;2)	0(0;2)
00–3	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
3–6	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)

Примечание: по анкете SWPAQ: (М+) запаздывание утреннего пробуждения; (М-) отсутствие утреннего запаздывания; (Е+) запаздывание вечернего отхода ко сну; (Е-) отсутствие вечернего запаздывания; Me – медиана числа приемов пищи и X25-й и X75-й – процентиля. ↓ и ↑ – значимые различия между группами, понижение или повышение в данной группе при сравнении групп с наличием (+) от группы с отсутствием (-) соответствующей характеристики М и Е (P<0,05) по критерию Манна – Уитни

Различия амплитуды эпизодов употребления пищи не выявлены (см. Рисунок 13 Б). Данные по распределению приема пищи группы E+ с достоверным (p<0,05) снижением частоты завтраков в ранние утренние часы 6–9 ч, повышением частоты ужинов (p<0,02) в 21–24 ч и перекусов (p<0,05) в 18–21 ч в сравнении с E– (см. Таблицу 20).

Таким образом, разделение утреннего и вечернего хронотипов по двум шкалам утренне-вечернего предпочтения анкеты SWPAQ выявила при склонности к запаздыванию утреннего пробуждения повышение потребления углеводов и недостаток витамина B₆, а также снижение числа ранних приемов пищи, смещение завтраков на более позднее время и увеличение числа вечерних и ночных перекусов. При склонности к запаздыванию вечернего отхода ко сну повышен ИМТ в рамках популяционной нормы и возрастает доля лиц с повышением калорийности питания. Рацион при этом характеризовался преобладанием жиров, углеводов и недостатком в рационе витаминов группы B (B₁₂, B₅). В режиме питания снижалось число ранних приемов пищи и прежде всего завтраков, но возрастало число ранних вечерне-ночных перекусов и ужинов без амплитудно-фазовых различий. Оценка вечерне-ночных предпочтений по опроснику SWPAQ позволила выявить особенности различий организации питания, не регистрируемые при разделении по анкете MEQ. Выявленные особенности указывают на более выраженный вклад склонности M⁺ в поздний прием пищи, а склонности E⁺ в изменение пищевого рациона с потреблением более калорийных нутриентов.

Психоэмоциональное состояние и самооценка сна у студентов в зависимости от утренне-вечерних предпочтений. В данной главе рассматриваются влияние хронотипа по анкете MEQ (Будкевич и др., 2021) на психоэмоциональное состояние и сон. Оценка хронотипа студентов высших учебных заведений в возрасте от 17 до 23 лет (n=350) выявила 64% лиц с индифферентным хронотипом, УХТ был обнаружен у 23% студентов, остальные 13% проявляли свойства ВХТ. У студентов с УХТ показатели по шкале Айзенка характеризовались склонностью к потенциальной экстраверсии, а уровень нейротизма и психотизма был ниже средних значений. Показатели тревожности у УХТ приближены к среднему уровню, а при оценке качества сна у большинства респондентов сон оценивался как удовлетворительный с отсутствием значимых нарушений сна. В группе лиц с ВХТ в сравнении с УХТ анкетирование по шкале личностного опросника Айзенка не обнаружило различий шкале Экстраверсия –

интроверсия, но были достоверно выше показатели по шкалам нейротизма ($p<0,01$) и психотизма ($p<0,05$), что сопровождалось ростом тревожности по анкете Дж. Тейлор ($p<0,001$), личностной ($p<0,001$) и реактивной ($p<0,01$) тревожности по анкете Спилбергера (Таблица 21).

Таблица 21 – Показателей психоэмоционального состояния и самооценки сна у утренних и вечерних хронотипов по анкете MEQ

Показатели	УХТ		ВХТ		Р
	п	Me (X25; X75)	п	Me (X25; X75)	
Личностный опросник Айзенка Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)					
Экстраверсия – интроверсия	71	17 (14;19)	40	15 (12,5; 19)	>0,05
Нейротизм	71	7 (5; 12)	40	11 (7,5; 18)	<0,01*
Психотизм	71	4 (3; 7)	40	5,5 (4; 8)	<0,05*
Тест тревожности (Дж. Тейлор и Т.А. Немчин)					
Тревожность	71	14 (7; 20)	40	20,5 (13,5; 25,5)	<0,001*
Шкала оценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин)					
Реактивная тревожность	51	15 (10; 20)	24	22,5 (16; 25)	<0,01*
Личностная тревожность	51	27 (22; 31)	24	35,5 (28; 38)	<0,001*
Устойчивость к стрессу					
Стрессустойчивость	59	76 (52; 88)	39	56 (44; 68)	<0,001*
Самооценка качества сна					
Оценка качества сна	71	17 (15; 19)	40	14 (12; 15)	<0,001*
Шкала нарушений гигиены сна	71	1 (1; 2)	40	2 (2; 3)	<0,01*
Дневная сонливость	71	4 (2; 7)	40	7 (4; 9)	<0,01*

Примечание: УХТ- утренний хронотип, ВХТ – вечерний хронотип по анкете MEQ; данные представлены в баллах соответствующего теста; Me – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й, * – достоверные различия Р по критерию Манна – Уитни

Тестовая оценка устойчивости к стрессу у ВХТ указывала на низкую стрессоустойчивость и была достоверно ниже ($p<0,001$) чем у УХТ. В группе с вечерним предпочтением более выражены нарушения качества сна ($p>0,001$), нарушена гигиена сна ($p<0,01$) с более выраженной дневной сонливостью ($p<0,01$) в сравнении с УХТ.

Сравнительный анализ по шкале утреннего запаздывания (М) выявил, что запаздывание утреннего пробуждения (М+) сопровождалась достоверным

повышением тревожности в сравнении с М– при оценке с использованием различных тестов: по анкете Дж. Тейлор ($p<0,001$), личностной ($p<0,001$) и реактивной ($p<0,001$) тревожности Спилбергера (Таблица 22).

Таблица 22 – Показатели психоэмоционального состояния и самооценки сна с разделением по шкалам М и Е анкеты SWPAQ

Показатели	По шкале утреннего запаздывания (М)				Р
	М-		М+		
	п	Me (X25; X75)	п	Me (X25; X75)	
Личностный опросник Айзенка Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)					
Экстраверсия-интроверсия	156	17 (13; 19)	84	18 (14;19)	>0,05
Нейротизм	156	10 (6; 15)	84	9,5 (6; 16,5)	>0,05
Психотизм	156	5 (3; 7)	84	5 (4; 8)	>0,05
Тест тревожности (Дж. Тейлор и Т.А. Немчин)					
Тревожность	177	14 (10; 23)	128	21 (14,5; 29)	<0,001*
Шкала оценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин)					
Реактивная тревожность	152	17 (12; 23)	108	22 (15; 29)	<0,001*
Личностная тревожность	152	30 (25; 36)	108	36 (27; 45)	<0,001*
	Устойчивость к стрессу				
Стрессустойчивость	156	61 (45; 75)	90	61 (52; 74)	>0,05
	Самооценка качества сна				
Оценка качества сна	176	15 (14; 17)	132	14 (12; 17)	<0,05*
Шкала нарушений гигиены сна	176	2 (1; 3)	132	2 (2; 3)	<0,05*
Дневная сонливость	176	6 (3; 9)	132	7 (5; 10)	<0,05*
Показатели	По шкале вечернего запаздывания (Е)				Р
	Е-		Е+		
	п	Me (X25; X75)	п	Me (X25; X75)	
Личностный опросник Айзенка (EPQ)					
Экстраверсия-интроверсия	65	15 (13; 18)	159	17 (14; 19)	>0,05
Нейротизм	65	11 (6; 17)	159	11 (7; 16)	>0,05
Психотизм	65	5 (4; 7)	159	6 (4; 8)	>0,05
Тест тревожности (Дж. Тейлор и Т.А. Немчин)					
Тревожность	119	17 (12; 25)	200	21 (13; 29)	<0,05*
Шкала оценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин)					
Реактивная тревожность	107	20 (14; 29)	169	19 (14; 24)	>0,05
Личностная тревожность	107	31 (26; 38)	169	35 (30; 45)	<0,05*
	Устойчивость к стрессу				
Стрессустойчивость	70	61 (45; 70)	166	61 (50; 72)	>0,05
	Самооценка качества сна				
Оценка качества сна	117	15 (13; 17)	199	15 (13; 17)	>0,05
Шкала нарушений гигиены сна	117	2 (1; 3)	199	2 (1; 3)	>0,05
Дневная сонливость	117	7 (4; 9)	199	7 (4; 9)	>0,05

Примечание: по анкете SWPAQ: (М+) запаздывание утреннего пробуждения; (М-) отсутствие утреннего запаздывания; (Е+) запаздывание вечернего отхода ко сну; (Е-) отсутствие вечернего запаздывания; Me – медиана числа приемов пищи и X25-й и X75-й – процентиля. * – значимые различия между группами при сравнении групп с наличием (+) от группы с отсутствием (-) соответствующей характеристики М и Е ($P<0,05$) по критерию Манна – Уитни.

Студенты с наличием склонности М+ в сравнении с отсутствием запаздывания фазы (М-) жаловались на ухудшение сна при оценке качества сна ($p<0,05$), ухудшение гигиены сна ($p<0,05$) и рост дневной сонливости ($p<0,05$). Различия не выявлены по опросникам личностных особенностей личностного опросника Айзенка и стрессоустойчивости. У студентов с наличием склонности к вечернему запаздыванию (Е+) в сравнении с ее отсутствием (Е-) не выявлены различия по анкете EPQ, устойчивости к стрессу и самооценке сна, но отмечено повышение тревожности по Дж. Тейлор ($p<0,05$) и личностной тревожностью по Спилбергера ($p<0,05$).

Следовательно, разделение по анкете MEQ хронотипов позволила выявить у ВХТ в сравнении с УХТ ростом тревожности по Дж. Тейлор и Спилбергеру, что сопровождается снижением показателей гигиены и качества сна на фоне роста дневной сонливости, а также снижением устойчивости к стрессу. У студентов по анкете SWPAQ запаздывание утреннего пробуждения, или утренняя «совость», сопровождалась ростом тревожности по всем анкетам с нарушениями качества сна, гигиены сна и дневной сонливостью. Однако наличие запаздывание вечернего отхода ко сну (Е+), или вечерняя «совость», сопровождалась повышением тревожности без жалоб на сон.

Околосуточная динамика показателей смешанной слюны у студентов в зависимости от утренне-вечерних предпочтений. Оценка смешанной слюны в группе с УХТ по уровню среднесуточных значений выявила концентрации кортизола – 7,4 (6,2; 9,5) нг/мл ($n = 118$), САОА – 14,8 (13,2; 16,5) мг/л ($n=118$), мелатонина – 2,51 (2,22; 2,85) пг/мл ($n = 58$), лептина – 4,75 (3,33; 6,54) пмоль/л ($n=58$).

Суточные колебания были достоверны с утренним повышением и вечерним понижением у кортизола ($p<0,001$) и САОА ($p<0,001$), а показатели динамики мелатонина ($p<0,001$) сопровождалась обратным изменением с утренним понижением и вечерним повышением без изменений лептина (Рисунок 14; Приложение: Таблица 5).

Среднесуточные показатели у студентов с ВХТ в сравнении с УХТ достоверно отличались с повышением уровня кортизола ($p < 0,01$) и мелатонина ($p < 0,001$), но достоверным снижением антиоксидантной активности ($p < 0,001$). У ВХТ утренне-вечерняя динамика значения кортизола не выявлена, но в вечернее время уровень гормона достоверно превышал ($p < 0,001$) показатели УХТ. Суточная динамика САОА у сравниваемых хронотипов была аналогичной: с повышением уровня показателя утром и снижением вечером. Однако значения САОА у ВХТ достоверно понижались как утром ($p < 0,001$), так и вечером ($p < 0,001$). Концентрация мелатонина имела противоположную структуру с утренним повышением ($p < 0,001$) и вечерним понижением ($p < 0,01$) в сравнении с УХТ (см. Рисунок 14, Приложение: Таблица 5).

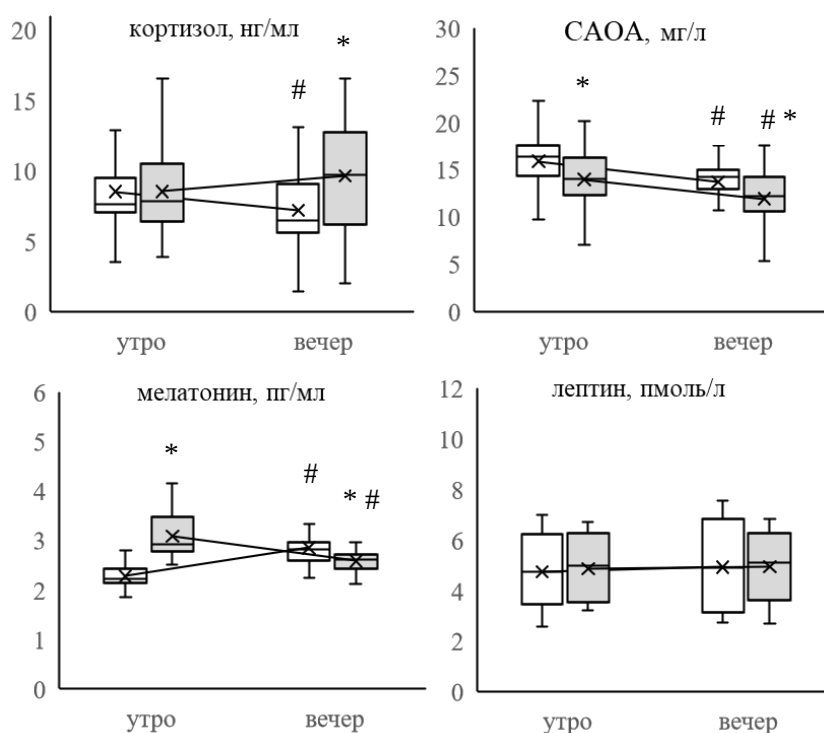


Рисунок 14 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости в зависимости от хронотипа по анкете MEQ: УХТ – светлые блоки, ВХТ – темные блоки; # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних; * – статистически значимые отличия ($P < 0,05$) группы ВХТ от УХТ по критерию Манна – Уитни

Разделение студентов по утренне-вечерним предпочтениям анкеты SWPAQ показало, что при отсутствии утреннего запаздывания фазы (М–) среднесуточные

значения в смешанной слюне были следующими: кортизол – 7,5 (6,5; 9,4) нг/мл (n=40), САОА – 14,9 (13,4; 16,4) мг/л (n=40), мелатонин – 2,77 (2,41; 2,97) пг/мл (n=30), лептин – 4,8 (3,59; 6,54) пмоль/л (n=30). Суточные колебания выявлены по уровню кортизола ($p<0,01$) и САОА ($p<0,001$) с утренним подъемом и вечерним понижением и обратной динамикой мелатонина ($p<0,001$) с вечерним повышением (Рисунок 15, Приложение: Таблица 6).

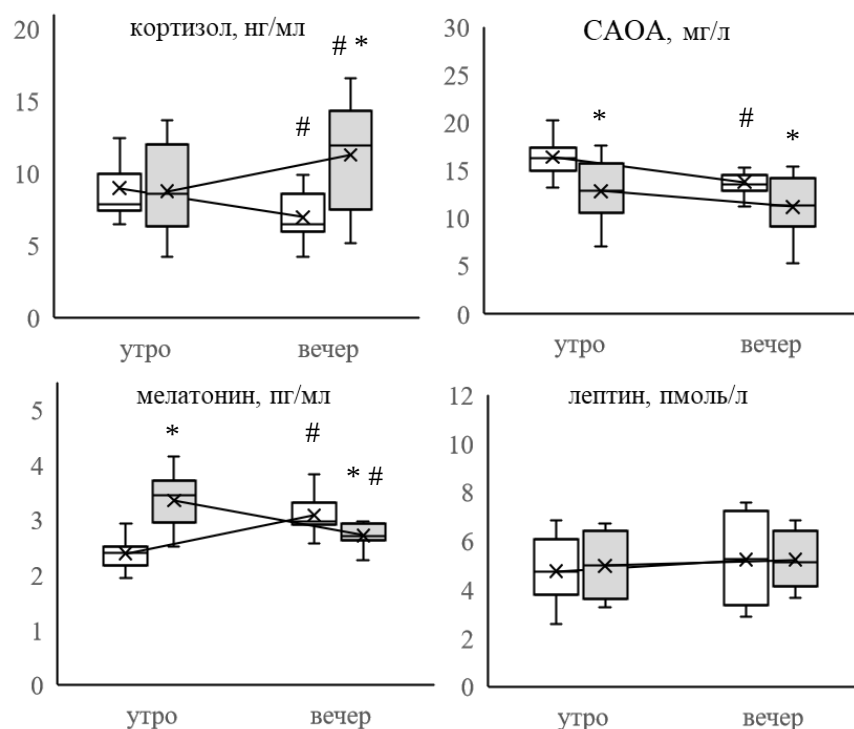


Рисунок 15 – Суточная динамика биохимических показателей ротовой жидкости от утреннего запаздывания SWPAQ: светлые блоки – отсутствие утреннего запаздывания М-; темные блоки – запаздывание утреннего пробуждения М+; # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних; * – статистически значимые отличия группы групп с наличием (+) от группы с отсутствием (-) утреннего запаздывания по критерию Манна – Уитни

Наличие запаздыванию утреннего пробуждения (М+) сопровождалось среднесуточным повышением кортизола ($p<0,05$), мелатонина ($p<0,05$), и понижением САОА ($p<0,001$). Кортизол в данной группе имел суточную динамику с достоверным повышением вечером ($p<0,05$), превышающую ($p<0,001$) концентрацию гормона в сравнении с группой (М-). Динамика снижения с утра к вечеру отмечена у мелатонина ($p<0,001$) с аналогичной тенденцией у САОА, при сравнении с группой М-. Уровень САОА достоверно понижен утром ($p<0,001$) и

вечером ($p < 0,01$), а мелатонин повышен утром ($p < 0,001$) и снижен вечером ($p < 0,001$) (см. Рисунок 15; Приложение: Таблица 6).

Отсутствие вечернего запаздывания (E-) характеризовалось среднесуточными показателями кортизола – 7,3 (6,3; 9,5) нг/мл ($n=40$), САОА – 15,0 (13,2; 16,6) мг/л ($n=40$), мелатонина – 2,29 (2,15; 2,66) пг/мл ($n=28$), лептина – 4,37 (2,96; 6,45) пмоль/л ($n=28$). Суточные изменения выявлены по изменениям САОА, с утренним подъемом и вечерним понижением ($p < 0,001$), и мелатонина, с инвертированной динамикой ($p < 0,001$) с вечерним повышением (Рисунок 16; Приложение: Таблица 7).

В группе студентов с наличием вечернего запаздывания отхода ко сну (E+) среднесуточные значения САОА снижены ($p < 0,01$), а мелатонина достоверно выше ($p < 0,01$). Сравнительный анализ выявил отсутствие утренне-вечерних различий САОА, а снижение показателя было достоверным утром ($p < 0,05$) и вечером ($p < 0,05$) в сравнении с E-. Мелатонин характеризовался суточной динамикой ($p < 0,001$) только за счет утреннего повышения ($p < 0,001$) гормона (Рисунок 16; Приложение: Таблица 7).

Следовательно, разделение по анкете MEQ на хронотипы вывило схожие изменения с наличием утренне-вечерних предпочтений по анкете SWPAQ. Склонность к вечернему поведению соответствовала ВХТ по анкете MEQ и утреннему (M+) и вечернему (E+) запаздыванию по анкете SWPAQ. Различия показаны по уровню кортизола, антиоксидантной активности и мелатонина в смешанной слюне, без изменений лептина. Наличие ВХТ и утреннего запаздывания (M+) сопровождалось среднесуточным повышением кортизола, мелатонина и снижением САОА, а вечернее запаздывание (E+) аналогичным повышением мелатонина и снижением САОА.

Изменения кортизола характеризовались суточной динамикой с утренним повышением и вечерним понижением в группах с УХТ и M-, а обратная динамика с вечерним повышением была только в группе M+. Предпочтение позднего поведения сопровождалось вечерним ростом кортизола в группах с ВХТ и M+ в соответствующем сравнении с УХТ и M-. Антиоксидантная активность

повышалась утром и снижалась вечером с достоверной значимостью в группах УХТ, М–, Е– и ВХТ (тенденция М+, Е+), что указывает на данную закономерность преимущественно при утреннем предпочтении. Во всех случаях сравнения, предпочтение вечернего поведения (ВХТ, М+, Е+) сопровождалось снижением САОА в сравнении с утренним (УХТ, М–, Е–). Изменения мелатонина во всех группах характеризовались суточной динамикой с понижением гормона утром у лиц с утренним предпочтением (УХТ, М–, Е–) и повышением вечером. Обратная закономерность с утренним повышением и вечерним снижением мелатонина была у студентов, предпочитающих вечерне-ночную активность (ВХТ, М+, Е+). Сравнение данных групп выявило у лиц с вечерне-ночным поведением достоверный рост мелатонина утром и снижение вечером в группах ВХТ, М+ и только утренний рост в группе Е+ при сравнении с УХТ, М–, Е–, соответственно.

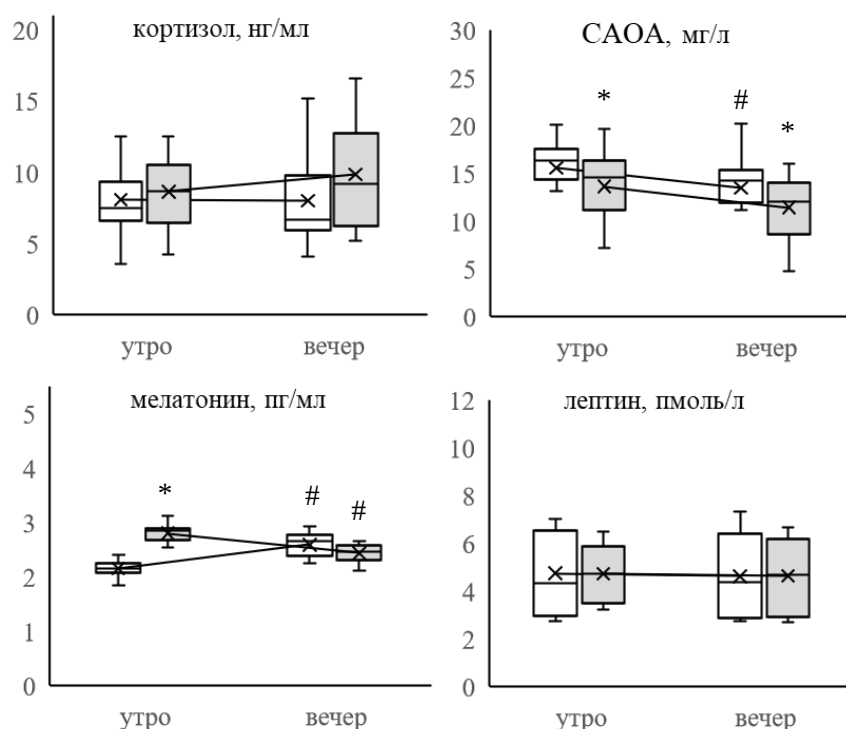


Рисунок 16 – Динамика биохимических показателей ротовой жидкости у лиц с различной выраженностью вечернего запаздывания по анкете SWPAQ: светлые блоки – отсутствие вечернего запаздывания Е–; темные блоки – вечернее запаздывание отхода ко сну Е+; # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних; * – статистически значимые отличия группы групп с наличием (+) от группы с отсутствием (-) утреннего запаздывания по критерию Манна – Уитни

Взаимосвязь хронобиологической индивидуальности и особенности пищевого поведения у молодежи. В данной главе рассмотрены результаты опубликованных исследований (Budkevich R.O. et al. 2021). Через Google-формы опрошено 1099 студентов. Из 652 респондентов в настоящем исследовании был проанализирован 631 (после исключения 21 респондента либо с неполными данными, либо с возрастом младше 17 или старше 23 лет). Из-за неравномерности студенческой популяции выборку респондентов-мужчин (64 человек) не использовали для поиска корреляции, но рассматривали для выявления половых различий. Для оценки хронобиологической особенности цикла сон – бодрствование использовали опросники MEQ, MCTQ, SWPAQ, в соответствии с ранее описанным подходом. Для оценки пищевого поведения использовали показатели анкеты трехфакторного опросника пищевого поведения TFEQ-R с ранее предложенными факторами (de Lauzon B., et al. 2004; Karlsson J., et al. 2000): «бесконтрольное питание» (UE), «когнитивное сдерживание питания» (CR) и «эмоциональное питание» (EE). Анализируемые группы имели однородный возрастной состав без достоверных различий. Вес и ИМТ соответствовали половыми особенностям. ИМТ был значительно ниже у студенток. Большинство проанализированных показателей имели половые различия (Приложение: Таблица 8). Более высокий балл SWPAQ M и более низкий балл MEQ 2M в женской группе указывали на их пониженную способность просыпаться утром и пониженный уровень утренней бодрости. Более низкие баллы по шкалам SWPAQ W и V указывали на их пониженную способность просыпаться в неподходящее время суток и в дневное время, тогда как более низкий балл по шкале SWPAQ S указывал на их субъективно худший ночной сон. Оценка длительности времени сна по MCTQ не выявила значительной разницы между студентами женского и мужского пола. Девушки характеризовались более высокими баллами по шкалам когнитивного сдерживания питания и эмоционального питания.

Следовательно, результаты показали, 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

набрали меньше баллов по шкале сонливости в ночное время, а также по уровню бодрствования в утреннее, дневное и любое соответствующее время активности. Половые различия в большинстве случаев связаны со временем сна – бодрствования. Студентки набрали более низкие показатели засыпания в ночное время и бодрствования утром, днем, вечером и в любое время. Девушки больше беспокоились об ограничении в еде, несмотря на более низкий ИМТ по сравнению с юношами.

Корреляции и регрессионный анализы между пищевым поведением и хронобиологическими показателями у девушек. Факторная структура русской версии TFEQ-R (n=567) по ответам на 18 вопросов подтвердила три основных компонента с собственными значениями > 1 (5,802; 3,150; 1,229). Они объяснили 56,562% общей дисперсии, а три вращаемых фактора Varimax составили 25,526%, 17,432% и 13,604% этой дисперсии. Нагрузки $> 0,5$ были показаны для многих из 18 заданий. Так вопросы № 1, 4, 5, 7–9, 13, 14 и 17 по Фактору 1, а вопросы 2, 11, 12, 15, 16 и 18 по Фактору 2 и, соответственно, 3, 6 и 10 по Фактору 3. Факторы соответствовали ранее предложенными в исследованиях на других языках и включены в дальнейший анализ под уже известными названиями: Uncontrolled Eating – UE, «бесконтрольное питание», Cognitive Restraint – CR, «когнитивное сдерживание питания» и Emotional Eating – EE «эмоциональное питание» (de Lauzon B., et al. 2004; Karlsson J., et al. 2000).

Девять пунктов первого фактора с вращением Varimax (каждый с нагрузкой $> 0,5$) содержали вопросы об избыточных приемах пищи вследствие снижения контроля или ощущения голода (1UE). Шесть пунктов (каждый с нагрузкой $> 0,5$) второго фактора рассматривали сознательное ограничение приема пищи для контроля веса и формы тела или для снижения веса (2CR). Остальные 3 элемента (каждый с нагрузкой $> 0,5$) третьего фактора спрашивали о склонности к еде при отрицательных эмоциях (3EE). Хотя некоторые элементы входили в 1UE или 3EE, ни одна из вторичных нагрузок не превышала 0,43. Для изучения взаимосвязи между пищевым поведением и хронобиологическими показателями использовались баллы по трем шкалам (UE, CR и EE) или по трем факторам 1–3

(1UE, 2CR и 3EE). Баллы по шкалам UE, CR и EE рассчитывались по методу, описанному ранее (de Lauzon B., et al. 2004). Альфа Кронбаха выявляла приемлемую или хорошую надежность всех этих трех шкал TFEQ-R. В корреляционном анализе каждая из оценок по шкалам или факторам пищевого поведения (всего шесть оценок) оценивалась во взаимосвязи с 17 хронобиологическими показателями. Выявлено, что каждый из трех аспектов пищевого поведения значимо ($p = 0,05 / 17 = <0,003$) коррелировал, по крайней мере, с одной из хронобиологических оценок (Таблица 23).

Более высокий балл по когнитивному сдерживанию питания был значительно связан с более низким баллом SWPAQ M и более высоким баллом MEQ 2 M, показателями лучшей способности просыпаться утром и более высоким предпочтением утреннего поведения.

Номинальная корреляция между более высоким показателем когнитивного сдерживания питания и смещением сна в выходные дни на более раннее время была однонаправленной, следовательно, когнитивное сдерживание питания было связано с более ранним пробуждением. Взаимосвязи хронобиологических показателей с данными по когнитивному сдерживанию питания были противоположны в сравнении со шкалой бесконтрольного питания.

Более высокий балл по фактору или шкале бесконтрольного питания (UE) был значительно связан с более высоким баллом SWPAQ M и более низким баллом MEQ 2 M, что указывало на неспособность просыпаться утром и пониженный уровень утренней активности. Более того, более высокий балл данной шкалы (UE) показал такую же направленную связь со смещением сна на более позднее время в выходные дни с более поздним началом сна в будние дни, следовательно, отложенным временем отхода ко сну, предшествующим более раннему времени подъема в будние дни. Кроме того, более высокий балл бесконтрольного питания был значительно связан с более низкими баллами бодрствования (SWPAQ W и V), более низким баллом ночной сонливости (SWPAQ S) и предпочтением вечернего или ночного поведения (MEQ 3E). Закономерности корреляции эмоционального

питания (EE) не соответствовали когнитивному сдерживанию питания (CR) и утреннему поведению.

Таблица 23 – Корреляция между показателями хронобиологической индивидуальности и показателями анкеты пищевого поведения

Шкалы анкет/ оценки факторов	Альфа Кронбаха	Показатели анкеты пищевого поведения по TFEQ-R						ИМТ
		Бесконтрольное питание (UE)		Когнитивное сдерживание питания (CR)		Эмоциональное питание (EE)		
		Шкала	Фактор 1	Шкала	Фактор 2	Шкала	Фактор 3	
UE	0,874	1	0,908 ^c	−0,010	−0,024	0,595 ^c	0,362 ^c	0,062
Фактор 1 UE	-	0,908 ^c	1	−0,029	−0,035	0,300 ^c	−0,005	−0,017
CR	0,786	−0,010	−0,029	1	0,996 ^c	0,085 ^a	0,049	0,335 ^c
Фактор 2 CR	-	−0,024	−0,035	0,996 ^c	1	0,061	0,023	0,339 ^c
EE	0,832	0,595 ^c	0,300 ^c	0,085 ^a	0,061	1	0,913 ^c	0,138 ^c
Фактор 3 EE	-	0,362 ^c	−0,005	0,049	0,023	0,913 ^c	1	0,149 ^c
ИМТ	-	0,062	−0,017	0,335 ^c	0,339 ^c	0,138 ^c	0,149 ^c	1
MEQ	0,833	−0,065	−0,060	0,079	0,086 ^a	−0,023	−0,009	0,008
MEQ 1EM	0,729	−0,017	−0,005	0,024	0,030	−0,017	−0,020	0,034
Фактор 1 EM	-	−0,056	−0,040	0,026	0,029	−0,055	−0,044	0,020
MEQ 2 M	0,749	−0,161 ^c	−0,151 ^c	0,123 ^b	0,130 ^b	−0,077	−0,029	0,030
Фактор 2 M	-	−0,196 ^c	−0,177 ^c	0,086 ^a	0,093 ^a	−0,107 ^a	−0,045	0,033
MEQ 3 E	0,525	0,084 ^a	0,074	0,008	0,009	0,073	0,043	−0,065
Фактор 3 E	-	0,223 ^c	0,199 ^c	0,009	0,009	0,163 ^c	0,090 ^a	−0,053
SWPAQ E	0,770	0,013	0,019	−0,005	−0,012	−0,031	−0,028	−0,054
SWPAQ M	0,787	0,143 ^c	0,139 ^c	−0,124 ^b	−0,136 ^c	0,071	0,043	−0,073
SWPAQ W	0,803	−0,172 ^c	−0,119 ^b	0,009	0,017	−0,181 ^c	−0,147 ^c	0,039
SWPAQ V	0,717	−0,253 ^c	−0,238 ^c	0,024	0,034	−0,180 ^c	−0,103 ^a	0,027
SWPAQ F	0,772	0,051	0,059	−0,032	−0,031	0,023	0,010	−0,066
SWPAQ S	0,735	−0,174 ^c	−0,151 ^c	−0,060	−0,063	−0,124 ^c	−0,081	0,076
MCTQ wSON	Four sleep times 0,686	0,085 ^a	0,095 ^a	−0,024	−0,030	0,065	0,031	−0,047
MCTQwSOff		0,045	0,014	−0,079	−0,082	0,106 ^a	0,100 ^a	0,011
MCTQ fSON		0,045	0,053	0,004	0,002	0,046	0,013	0,028
MCTQ fSOff		0,099 ^a	0,105 ^a	−0,080 ^a	−0,094 ^a	0,080	0,042	−0,070

Примечание: пищевое поведение по анкете TFEQ-R; Фактор 1–3 (1UE, 2CR и 3EE): баллы по трем факторам при вращении varimax, интерпретируемым с по трем шкалам TFEQ-R, неконтролируемого питания (UE), когнитивной сдержанности (CR) и эмоционального питания (EE), соответственно; ИМТ – индекс массы тела; Оценка по опроснику MEQ, состоящему из 19 пунктов (более высокий балл указывает на предпочтение утреннего периода; MEQ 1EM, 2M и 3E: разделение MEQ на три подшкалы (6, 7 и 6 пунктов) на основе вращающего трехфакторного анализа varimax. Факторы 1–3 представляли собой сравнение утра и вечера (1EM), утреннее (2M) и вечернее или ночное поведение (3E) соответственно; SWPAQ E и M, W и V, F и S: баллы по 12-балльной шкале: вечернее и утреннее запаздывание, возможность бодрствования в любое время и ночь и способность спать в любое время и в ночное время соответственно (положительная оценка предполагает либо запаздывание, либо способность); Уровень значимости коэффициента корреляции Спирмена: ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$

Однако структура ЕЕ частично напоминала закономерности бесконтрольного питания. Более высокий балл эмоционального питания был значительно связан с более низким баллом бодрствования (SWPAQ W и V), более низким баллом способности к ночному сну (SWPAQ S) и пониженной бдительностью в вечерние или ночные часы (MEQ 3E). Аналогичная взаимосвязь была выявлена при корреляции оценки ЕЕ со смещением сна в будние дни.

Следует отметить, что противоположные корреляционные модели с оценкой по шкале бесконтрольного питания или шкале эмоционального питания выявили зависимость по факторам 2 и 3 MEQ (2 М и 3Е). Это свидетельствует о том, что низкие баллы по шкалам бесконтрольного (UE) и эмоционального питания (EE) были связаны с ранним поведением по утрам и запаздыванием в вечернем и ночном поведении. Ни одна из корреляций не была значимой для MEQ 1ЕМ (выбор времени активности с утра до вечера). ИМТ в отличие от шкал пищевого поведения TFEQ-R, не показывал значимых корреляций ни с одной из 17 хронобиологических оценок. При регрессионном анализе прогнозирование показало, что каждая из трех шкал пищевого поведения в значительной степени предсказывается другими оценками. Самым сильным предиктором оценки когнитивного сдерживания питания (CR) был ИМТ, но CR не был предсказан оценками по двум другим шкалам TFEQ-R. Этот показатель (CR) также достоверно предсказывался хронобиологическими данными: способностью просыпаться утром (SWPAQ M) и предпочтением утреннего поведения (MEQ 2 М). Оценки по шкалам бесконтрольного питания (UE) и эмоционального питания (EE) достоверно предсказывали друг друга, в то время как ИМТ был среди значимых предикторов только одной из шкал (EE). Предикторы более высокого балла UE включали несколько хронобиологических показателей: MEQ 2 М, SWPAQ V и S (пониженная активность утром, снижение дневного бодрствования и пониженной ночной сонливостью). Предикторы более высокого показателя EE – неспособность проявлять активность в неподходящие для этого состояния часы (SWPAQ W), в то время как MEQ и другие хронобиологические показатели не были значимыми предикторами. Оценки по шкалам EE и CR значительно предсказывали ИМТ. Эти

данные указывают на когнитивное сдерживание питания и эмоциональное пищевое поведение как наиболее связанное с более высоким ИМТ (Таблица 24).

Таблица 24 – Прогнозирование ИМТ и пищевого поведения (TFEQ-R) на основе других оценок (линейный регрессионный анализ)

Шкалы анкет	Показатели анкеты пищевого поведения по TFEQ-R						ИМТ	
	Бесконтрольное питание (UE)		Когнитивное сдерживание питания (CR)		Эмоциональное питание (EE)			
	Шкала	Фактор 1	Шкала	Фактор 2	Шкала	Фактор 3	Показатели	Фактор
F-критерий	66,38 ^c	44,91 ^c	9,06 ^c	6,64 ^c	44,45 ^c	10,15 ^c	7,67 ^c	9,06 ^c
R-квадрат	0,416	0,420	0,088	0,097	0,418	0,098	0,110	0,102
UE	–	–	–0,020	–0,038	0,610 ^c	–0,015	–0,002	–0,028
CR	–0,013	–0,024	–	–	0,036	0,257 ^c	0,263 ^c	0,255 ^c
EE	0,614 ^c	0,607 ^c	0,064	0,056	–	0,145 ^b	0,144 ^b	0,142 ^b
ИМТ	–0,010	–0,002	0,260 ^c	0,267 ^c	0,094 ^b	–	–	–
MEQ 1EM	0,061	–	–0,024	–	–	0,052	–	–
MEQ 2 M	–0,152 ^c	–	0,122 ^a	–	–	0,046	–	–
MEQ 3E	0,073	–	–0,013	–	–	–0,104 ^c	–	–
SWPAQ E	–	–0,005	–	0,059	–0,008	–	–0,009	–
SWPAQ M	–	0,053	–	–0,136 ^b	–0,037	–	–0,040	–
SWPAQ W	–	0,043	–	–0,06	–0,098 ^a	–	0,060	–
SWPAQ V	–	–0,098 ^a	–	–0,003	–0,008	–	–0,030	–
SWPAQ F	–	0,025	–	0,022	0,013	–	–0,090 ^a	–
SWPAQ S	–	–0,092 ^a	–	–0,066	0,002	–	0,112 ^a	–
MCTQ wSON	–	–	–	–	–	–	–	–0,055
MCTQ wSOff	–	–	–	–	–	–	–	–0,002
MCTQ fSON	–	–	–	–	–	–	–	0,129 ^a
MCTQ fSOff	–	–	–	–	–	–	–	–0,099 ^a

Примечание: незначимые результаты, полученные при анализе трех наборов хронобиологических оценок в качестве предикторов, не были включены; Уровень значимости для F-отношения или стандартизированной бета-версии для предикторов: ^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$

По анкете MEQ значимым предиктором ИМТ была оценка 3E MEQ, указывая на предпочтение вечернего или ночного поведения. Отрицательный коэффициент β предполагал, что предпочтение более раннего времени суток было связано с более низким ИМТ. В отношении продолжительности сна предикторами ИМТ были более позднее начало сна и более раннее смещение сна в выходные дни. Полученные ассоциации предположили, что более высокий ИМТ может быть связан не только с вечерним запаздыванием и ночной деятельностью, но и с более коротким временем, проведенным в постели.

По шкалам SWPAQ предикторами более высокого ИМТ были более высокая сонливость в ночное время и более низкая сонливость в любое время (шкалы SWPAQ S и F, соответственно). Парные корреляции не были выявлены между ИМТ с хронобиологическими оценками, однако значимые ассоциации возникли после корректировки других оценок, полученных с помощью того же вопросника, включая вклад таких коррелятов ИМТ, как эмоциональное питание, когнитивное сдерживание питания, которые могут подавлять влияние хронобиологических признаков.

Результаты, полученные с помощью линейного регрессионного анализа, направленного на прогнозирование бесконтрольного и эмоционального пищевого поведения ИМТ были очень похожи на результаты дополнительного анализа по прогнозированию хронобиологических характеристик на основе оценок пищевого поведения и ИМТ. Обнаружено, что набор из трех баллов по шкалам или факторам пищевого поведения и ИМТ является значимыми предикторами двух из трех шкал MEQ, четырех из шести шкал SWPAQ и двух из четырех времен сна, полученных с помощью MCTQ (Таблица 25).

Значимые предикторы хронобиологических конструкций показали, что те, кто имел более высокий показатель когнитивного сдерживания питания и более низкий показатель бесконтрольного питания (UE), также имели более высокую способность просыпаться утром и утреннюю бдительность (SWPAQ M и MEQ 2M). Более высокий показатель когнитивного сдерживания питания, но не показатель бесконтрольного питания (UE), был значимым предиктором более раннего смещения сна в свободные дни. ИМТ и эмоциональное питание (EE) не были значимыми предикторами этих утренних компонент утренне-вечерних оценок.

Однако баллы по шкале EE наряду с баллами по шкале UE были значимыми предикторами оценок по шкалам для оценки способности к бодрствованию (SWPAQ W и V и MEQ 3E). Более того, эти баллы вместе с баллами по шкале когнитивного сдерживания питания и ИМТ были значимыми предикторами оценок по шкале ночной сонливости (SWPAQ S). Наконец, оценка по шкале EE достоверно предсказывала более позднее смещение сна в будние дни.

Таблица 25 – Прогнозирование хронобиологических оценок на основе пищевого поведения и ИМТ (линейный регрессионный анализ)

Анкеты	MEQ шкалы		SWPAQ баллы				MCTQ окончание сна	
TFEQ-R шкалы анкеты	2M	3E	M	W	V	S	будние дни	выходн ые дни
F-критерий	4,94 ^b	2,59 ^a	5,11 ^c	6,44 ^c	9,02 ^c	5,48 ^c	2,55 ^a	2,52 ^a
R-квадрат	0,034	0,018	0,035	0,044	0,060	0,038	0,018	0,018
Бесконтрольн ое питание (UE)	-0,143 ^b	0,070	0,131 ^a	-0,075	-0,192 ^c	-0,141 ^b	-0,021	-0,013
Когнитивное сдерживание питания (CR)	0,109 ^a	0,027	-0,103 ^a	-0,015	0,012	-0,084	-0,074	-0,097 ^a
Эмоциональн ое питание (EE)	0,003	0,069	0,005	-0,147 ^b	-0,072	-0,034	0,124 ^a	0,077
ИМТ	0,034	-0,062	-0,068	0,084	0,057	0,099 ^a	-0,030	-0,052
Анкеты	MEQ факторы		SWPAQ баллы				MCTQ окончание сна	
TFEQ-R факторы	2M	3E	M	W	V	S	будние дни	выходн ые дни
F-критерий	6,79 ^c	8,88 ^c	5,48 ^c	6,33 ^c	9,38 ^c	5,41 ^c	2,05	2,48 ^a
R-квадрат	0,046	0,059	0,038	0,043	0,063	0,037	0,014	0,017
Фактор 1UE	-0,180 ^c	0,214 ^c	0,125 ^b	-0,115 ^b	-0,216 ^c	-0,133 ^b	-0,041	0,048
Фактор 2CR	0,071	0,031	-0,112 ^b	-0,022	0,011	-0,093 ^a	-0,069	-0,103 ^a
Фактор 3EE	-0,079	0,112 ^b	0,047	-0,165 ^c	-0,121 ^b	-0,092 ^a	0,082	0,020
ИМТ	0,042	-0,050	-0,063	0,086 ^a	0,054	0,102 ^a	-0,027	-0,044

Примечания: верхняя часть – баллы по трем шкалам TFEQ-R и шкалам MEQ; Нижняя часть – баллы по трем факторам TFEQ-R и факторам MEQ. Не включены незначимые результаты анализов (9 хронобиологических оценок); Уровень значимости для F-отношения или стандартизированной бета-версии для предикторов: ^ap < 0,05, ^bp < 0,01, ^cp < 0,001

Любой из трех аспектов нездорового пищевого поведения (т. е. отсутствие когнитивного ограничения в еде, неконтролируемое питание и эмоциональное питание) связан с одним или несколькими аспектами индивидуальных хронобиологических различий. Показана связь пищевого поведения с утренне-вечерними компонентами анкеты MEQ. Когнитивное ограничение приема пищи и неконтролируемое питание связаны с утренней подшкалой, а эмоциональное питание – с вечерней подшкалой. Это подтверждается ассоциациями, выявленными для утренних и вечерних компонентов раннего запаздывания, оцененных с помощью двух других опросников (например, утреннее запаздывание и смещение сна против вечернего запаздывания и начала сна соответственно). Когнитивное сдерживание питания и эмоциональное пищевое поведение наиболее

связаны с более высоким ИМТ, что может быть обусловлено не только с вечерним запаздыванием и ночной деятельностью, но и с более коротким временем, проведенным в постели, а предпочтение более раннего времени суток связано с более низким ИМТ. Следовательно, нездоровое пищевое поведение связано с негативными привычками и поведением во время сна и бодрствования, а также с неспособностью просыпаться или спать по требованию в определенное время дня.

Следовательно, с использованием факторного, корреляционного и регрессионного анализа рассмотрена связь показателей трехфакторного опросника по питанию и трех тестов для оценки хронобиологии индивидуальности (MEQ, SWPAQ, MCTQ). Обнаружено, что любой из трех аспектов нездорового пищевого поведения (т. е. отсутствие когнитивного ограничения в еде, неконтролируемое питание и эмоциональное питание) был связан с одним или несколькими измерениями индивидуальных хронобиологических различий. Обнаружена связь для двух (утренней и вечерней) субшкал MEQ. Когнитивное ограничение приема пищи и неконтролируемое питание были связаны с утренней субшкалой, а эмоциональное питание было обусловлено изменениями вечерней субшкалы. Эти данные были подтверждены выявленными ассоциациями для утреннего и вечернего запаздывания, оцененных с помощью двух других опросников.

Нездоровое пищевое поведение молодежи обусловлено низкой способностью бодрствовать днем и спать ночью. Все факторы вечерне-ночной активности влияют на пищевой статус, изменяя околосуточную ритмичность и психоэмоциональное состояние со снижением возможностей к хроноадаптации, что более выражено у девушек в сравнении с юношами. У девушек данное поведение связано с утренне-вечерними особенностями и негативными привычками в режиме сна – бодрствования с нарушением способности просыпаться или спать.

Половые особенности пищевого статуса при хроноадаптации. Ряд исследований как на животных, так и на людях указывают на неблагоприятные метаболические последствия при нарушении циркадных ритмов. То же время есть данные, что режим приема пищи в разные периоды дня и ее состав, может быть

сигналом для циркадной системы с изменениями в метаболизме (Flanagan et al., 2021). Негативные пищевые привычки могут сохраняться на всю жизнь и быть основой для развития алиментарно-зависимых заболеваний. Известно о половых различиях в отношении не только пищевых привычек, но и генетических и метаболических особенностей, которые могут частично зависеть от половых гормонов (Varì et al., 2017). В то же время месячное изучение в рамках стационарного протокола, разработанного для минимизации мешающих влияний на оценку циркадного периода, показало у женщин более короткий собственный циркадный период ритма мелатонина и температуры, что связывают с половыми различиями в привычной продолжительности сна и распространенности бессонницы (Duffy et al., 2011).

Полученные данные указывают на возможное влияние пола при выборе питания при хроноадаптации и ранее были опубликованы (Будкевич, Будкевич, 2019). На этапе исследования рационов питания приняло участие 250 человек. Не все участники корректно заполнили анкеты, что привело к снижению фактического числа участников ($n=212$). Среди юношей ($n=80$) средний возраст участников составил $20,7 \pm 2,0$ лет. В данной группе респондентов отмечается средний рост $180,1 \pm 6,3$ см и вес $72,5 \pm 8,9$ кг, что соответствовало среднему ИМТ $22,4 \pm 2,6$ кг/м² и были на уровне популяционной нормы. В группе девушек ($n=132$) средний возраст достоверно не отличался от юношей и составлял $20,1 \pm 1,4$ лет. Все зарегистрированные антропометрические показатели были достоверно ниже, чем у юношей ($p < 0,001$): так средний рост составил $166,4 \pm 5,6$ см, вес $58,6 \pm 11,0$ кг и ИМТ $21,2 \pm 3,9$ кг/м².

Анализ уровня потребляемых и рекомендуемых норм нутриентов по данным пищевых дневников выявил дефицит большинства нутриентов. Снижение калорийности питания отмечается у 80% популяции. Доля лиц с недостатком уровня макронутриентов по уровню белка 25–29% и жиров у 40–51% без половых различий и достоверное снижение потребления углеводов ($p < 0,05$) у девушек в сравнении с юношами (Таблица 26).

Таблица 26 – Половые различия и уровень потребления нутриентов

Нутриент	Доля студентов с недостатком нутриента в питании, (%)		Доля фактически потребляемых нутриентов от рассчитанной индивидуальной нормы (%)	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
			Me (X25; X75)	Me (X25; X75)
Углеводы	95,0	96,3	–60,2 (–72,1; –35,8)	–66,5↓ (–79,0; –43,9)
Клетчатка	60,0	32,9↓	–51,7 (–68,9; 190,8)	111,9↑ (–56,7; 247,8)
Витамин А	100,0	89,0↓	–83,0 (–89,5; –70,0)	–78,6↑ (–89,1; –62,4)
Витамин В ₆	90,0	90,2	–43,1 (–52,6; –16,9)	–52,7↓ (–65,1; –34,2)
Витамин В ₁₂	85,0	87,8	–55,6 (–89,0; –24,5)	–83,1↓ (–93,7; –50,9)
Витамин С	80,0	59,8↓	–48,3 (–84,4; –4,3)	–12,7↑ (–41,9; 30,4)
Витамин D	85,0	92,7↑	–75,4 (–100,0; –34,6)	–84,2 (–96,6; –62,0)
Витамин Е	90,0	80,5↓	–45,9 (–58,9; –18,8)	–35,4 (–66,4; –10,8)
Ниацин /В ₅	35,0	40,2	56,4 (–4,9; 141,8)	16,9↓ (–31,8; 72,4)
Калий	60,0	45,1↓	–46,1 (–60,5; 105,1)	7,1 (–45,6; 59,9)
Кальций	55,0	34,1↓	–25,9 (–65,5; 130,3)	35,6 (–19,7; 104,5)
Натрий	75,0	87,8↑	–36,2 (–63,1; 16,9)	–48,2 (–65,7; –24,3)
Фосфор	40,0	25,6↓	33,22 (–25,6; 180,0)	61,2 (–3,5; 161,4)
Железо	70,0	95,1↑	–42,8 (–65,7; 23,0)	–60,0↓ (–75,1; –39,0)
Цинк	100,0	98,8	–69,2 (–79,3; –55,9)	–79,0↓ (–87,1; –67,4)

Примечание: ↓ и ↑ – значимые различия при сравнении группы девушек с юношами при сравнении доли лиц с недостатком нутриента в питании по χ^2 и доля потребляемых нутриентов по критерию Манна – Уитни

Сравнительный анализ показал, что среди юношей выше доля лиц с недостатком клетчатки (60%), витамина А (100%), С (80%), Е (90%), калия (60%), кальция (55%) и фосфора (40%). Недостаточность потребления была статистически значимо более выражена по уровню клетчатки ($p<0,001$), витаминов А ($p<0,05$) и С ($p<0,001$) в сравнении с девушками. В группе девушек была выше доля лиц с недостатком витамина D (92,7%), натрия (87,7%) и железа (95,1%). Поступление с рационом было достоверно ниже у девушек витаминов В₆ ($p<0,05$), В₁₂ ($p<0,05$), ниацина ($p<0,005$), железа ($p<0,001$) и цинка ($p<0,001$) в сравнении с юношами.

Оценка половых аспектов суточной динамики питания у студентов проводилась по недельному режиму приема пищи в соответствии с ранее описанными подходом. У юношей наибольшее число приемов пищи отмечено в 9–12 ч с некоторым повышением 18–21 ч (Рисунок 16А). В дневное время динамика приемов пищи снижается в период 15–18 ч и закономерно уменьшается после 21 ч.

Косинор-анализ выявил акрофазу приемов пищи в 13,7 ч с амплитудой 2 приема пищи (Рисунок 17 Б).

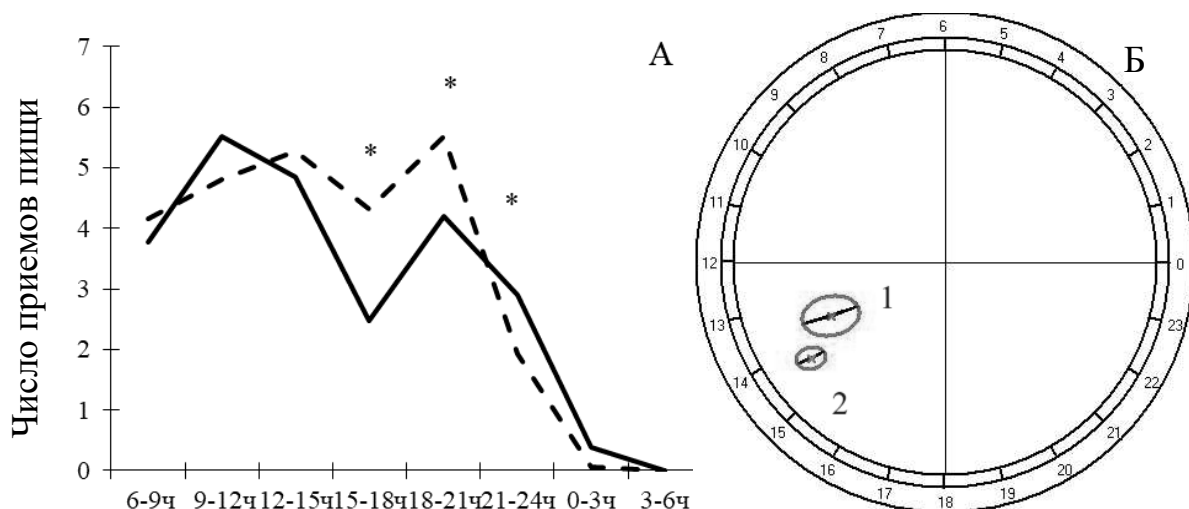


Рисунок 17 – Половые различия суточной динамики питания. Хронограмма употребления пищи в разные временные периоды (А) и (Б) эллипсы доверительных интервалов (данные косинор-анализа) параметров циркадианного ритма суточного употребления пищи (юноши (1) – сплошная линия; девушки (2) – пунктирная линия). Статистически значимые отличия по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$) отмечены – *

Дневная динамика характеризовалась преобладанием завтраков в утренние часы (6–9 ч), обедом преимущественно в 12–15 ч и ужином в 18–21 ч. Юноши минимально выделяли приемы пищи как перекусы в течение дня (Таблице 26). В группе девушек аналогично юношам прием пищи начинается в утренний период и сохраняется днем с достоверным повышением в 15–18 ч ($p < 0,001$) и 18–21 ч ($p < 0,01$) и снижением в 21–24 ч ($p < 0,05$) и 0–3 ч ($p < 0,001$) при сравнении с юношами. Это подтверждается тенденцией к смещению акрофазы на дневной период суток (14,4 ч) и ростом амплитуды до 2,6 приемов пищи по данным косинор-анализа у девушек (Рисунок 17 Б).

Завтраки девушек в суточном рационе питания характеризовались максимальным числом приемов пищи в 6-9 ч, что достоверно выше ($p < 0,05$) группы юношей. Максимальное число обедов было в 12–15 ч, кроме того, у девушек достоверно чаще юношей ($p < 0,001$) отмечался обед в 15–18 ч.

Ужин, по данным опросов, начинался с 15 ч и продолжался до 24 ч, совпадая с максимальным приемом пищи юношей (18–21 ч). Временные периоды 15–18 ч и 18–21 ч, рассматривались как ужин и число приемов пищи у девушек было достоверно выше юношей, соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,02$. С 21 ч до 24 ч чаще ужинали юноши ($p < 0,01$). Перекусывали в утренние и дневные часы достоверно чаще девушки в 12–15 ч ($p < 0,05$), чем юноши (Таблица 27).

Таблица 27 – Половые различия приемов пищи в различные периоды суток

Период времени, ч	Завтрак Me (X25; X75)		Обеды Me (X25; X75)		Ужины Me (X25; X75)		Перекусы Me (X25; X75)	
	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки	Юноши	Девушки
6 – 9 ч	3(0;5)	5(3;6)↑	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
9 – 12 ч	2(0;4)	1,5(0;4)	0(0;1)	0(0;1)	-	-	0(0;3)	2(0;4)
12 – 15 ч	0(0;0)	0(0;0)	4(2;5)	3(2;5)	0(0;0)	0(0;0)	0(0;2)	1(0;3)↑
15 – 18 ч	0(0;0)	0(0;0)	0(0;0)	1(0;2)↑	0(0;0)	1(0;2)↑	0(0;4)	1(0;3)
18 – 21 ч	-	-	0(0;0)	0(0;0)	3(1;5)	4(3;6)↑	0(0;1)	1(0;2)
21 – 24 ч	-	-	-	-	1(0;3)	0(0;1)↓	0(0;1)	0(0;2)
00 – 3 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
3 – 6 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)

Примечание: Me – медиана числа приемов пищи и X25-й и X75-й – процентиля. ↓ и ↑ – значимые различия между группами, понижение или повышение в данной группе при сравнении группы девушек с юношами ($P < 0,05$) по критерию Манна – Уитни

Следовательно, отмечается дефицит нутриентов и недостаток калорийности питания у студентов не зависимо от пола. Девушки, по сравнению с юношами, достоверно больше потребляют клетчатки, витамина А и С, со снижением доли лиц с дефицитом данных нутриентов и недостатком витаминов Е, микроэлементов (К, Са, Р). Снижено потребление углеводов, витаминов группы В (B_5 , B_6 , B_{12}), железа и цинка, возрастает число лиц с дефицитом витамина D и натрия. Это может указывать на дефицит в рационе девушек пищи животного происхождения, а юношей овощей и фруктов с преобладанием простых углеводов. Оценка суточной структуры питания выявила у девушек большее число эпизодов приемов пищи (преобладание 3-разового питания). Студенты обедают, ужинают и перекусывают в одно время, но девушки в отличие от юношей чаще употребляют пищу днем с наличием раннего завтрака, перекуса в 12–15 ч и обедом и ужином в период 15–21 ч, а юноши достоверно чаще ужинают и перекусывают в более позднее вечернее время (21–24 ч). Выявленные половые особенности могут быть связаны как с

половыми хронобиологическими особенностями, так и психофизиологическими различиями при хроноадаптации.

Половые особенности психоэмоционального состояния и самооценки сна.

Представленные исследования были ранее опубликованы (Будкевич, Будкевич, 2019). Всего обследованы 330 человек (169 юношей и 161 девушка) в возрасте от 17 до 22 лет. Все студенты отрицали наличие хронических заболеваний, что являлось критерием включения в группу для проведения исследования. Половых отличий социальных аспектов жизни студентов не выявлено. Большинство студентов (60,6%) считали свою физическую активность «умеренной» (без занятий спортом). С «умеренной» активностью в группе юношей было 62,1%, а девушек – 59,0%. Регулярно курили 18,5% опрошенных, из них среди юношей 21,9 и 14,9% среди девушек. Систематически употребляли алкоголь (пиво, напитки с крепостью до 15%) – 56,1% респондентов, причем доля юношей и девушек была равной, соответственно, 56,2 и 55,9%. Прием оральных контрацептивов подтвердили 21,1% девушек. По ряду аспектов жизни студентов опрос выявил половые особенности образа жизни студентов. Выявлено наличие опыта сменной работы у 30% студентов. Среди юношей этот показатель был выше (37,9%), чем у девушек (21,7%). Прием биологически активных добавок осуществляли всего 15,8% опрошенных. Доля употребления БАД в 2,5 раза выше среди девушек (23,0%) в сравнении с юношами (8,9%). Эпизодическое или систематическое ночное употребление пищи отмечено у 53% опрошенных студентов. Девушки чаще «перекусывали» в ночные часы (76,4%), чем юноши (30,85%).

Оценка половых различий типологических свойств по опроснику EPQ не выявила отличий между юношами и девушками. Данные по шкале экстраверсия – интроверсия соответствовали потенциальной экстраверсии и количество баллов у юношей и девушек были одинаковыми. Характеристика по шкале психотизма у юношей была немного выше средних значений данного опросника и данные достоверно не отличались от показателя психотизма девушек, остававшегося в пределах средних значений (Таблица 28).

Таблица 28 – Половые различия показателей психоэмоционального состояния и самооценки сна

Показатели	юноши		девушки		Р
	п	Me (X25; X75)	п	Me (X25; X75)	
Личностный опросник Айзенка, Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)					
Экстраверсия – интроверсия	158	17 (14; 19)	144	17 (14; 19)	>0,05
Нейротизм	158	7 (5; 11)	144	13 (10; 18)	<0,001*
Психотизм	158	6 (4; 8)	144	5 (4; 7,5)	>0,05
Тест тревожности (Дж. Тейлор и Т.А. Немчин)					
Тревожность	159	12 (7; 19)	144	22 (16; 26)	<0,001*
Шкала оценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин)					
Реактивная тревожность	150	16,5 (11; 23)	151	20 (14; 25)	<0,02*
Личностная тревожность	150	28 (24; 33)	151	36 (26; 40)	<0,02*
Устойчивость к стрессу					
Стрессустойчивость	151	70 (59; 82)	125	47 (38; 58)	<0,001*
Самооценка качества сна					
Оценка качества сна	159	16 (14; 18)	144	15 (13; 17)	<0,05*
Шкала нарушений гигиены сна	159	2 (1; 2)	144	2 (2; 4)	<0,001*
Дневная сонливость (Epworth)	159	5 (2; 8)	144	6 (5; 9)	<0,001*

Примечание: данные представлены в баллах соответствующего теста; Me – медиана; X25; X75 – процентиля 25-й и 75-й, * – достоверные различия ($P<0,05$) по критерию Манна – Уитни

Уровень нейротизма у юношей характеризовался широкими показателями с медианой ниже средних значений по данной шкале, а у девушек данный показатель был достоверно выше ($p<0,001$), но медиана сохранялась в рамках средних значений. Тревожность по Дж. Тейлор у юношей входила средний диапазон значений (с тенденцией к низкому). Девушки достоверно были более тревожными ($p<0,001$), что характеризовалось более широким вариантом значений и средней медианой (с тенденцией к высокому) уровня тревоги. Аналогичные половые различия тревожности выявлены по Спилбергеру. Реактивная тревожность оценивалась в обеих группах как низкий уровень тревожности, но при сравнении у девушек была достоверно ($p<0,02$) выше, чем у юношей. Медиана уровня личностной тревожности юношей соответствовала низкому уровню, а тревожность девушек была достоверно выше ($p<0,02$) и характеризовалась как умеренная.

Эмоциональная лабильность девушек проявлялась в задаче «стресс», когда предлагалось описание стрессовой ситуации, а студент должен выбрать тип поведения в данной ситуации. Юноши в таких ситуациях характеризовались средней способностью переносить стресс, а девушки это свойство было достоверно ниже ($p < 0,001$), что свидетельствовало о низкой устойчивости к стрессорным ситуациям. Самооценка качества сна юношей не выявила у опрошенных значимых нарушений. По шкале «качества сна» большинство характеризовали его как удовлетворительный. Отмечалось соблюдение правил гигиены сна и отсутствие сонливости. У девушек в целом качество сна ниже, чем у юношей ($p < 0,05$) с невыраженными нарушениями сна. Стоит отметить, что в сравнении с юношами по уровню гигиены сна значения медианы были одинаковы, а диапазон показателей у девушек смещен в большую сторону и соответствовал более часто встречаемым нарушениям основных правил сна, что подтверждается статистически значимым отличием ($p < 0,001$) и выявлением признаков дневной сонливости. Достоверных половых различий в соотношении утреннего и недифференцированного хронотипов не выявлено. В группе юношей число жаворонок было достоверно выше ($p < 0,05$).

В отдельных исследованиях с группой под руководством А.А. Путилова (Putilov et al., 2021) дистанционно протестировано 1650 (487 юношей и 1163 девушка) студентов в различных российских вузах. В данных исследованиях оценивали половые различия показателей сна по Мюнхенскому опроснику (MCTQ) и шкале дневной сонливости (Epworth). Различия между мужской и женской выборками по большинству переменных оказались достоверными (в основном с $p < 0,001$). По сравнению со студентами мужского пола студентки характеризовались большей продолжительностью сна в выходные дни и большей разницей продолжительности сна с преимуществом в выходные дни в сравнении с будними днями. Это сопровождалось более ранним началом сна в выходные дни и меньшей разницей в начале сна в выходные дни (Таблица 29). При этом у девушек потеря сна больше соответствует росту дневной сонливости, что подтверждает

вышеизложенные результаты. Данные были подтверждены дополнительными тестами и статистическим анализом (Putilov A.A. et al., 2021).

Таблица 29 – Половые различия показателей самооценки сна по анкете MCTQ и шкале дневной сонливости Epworth

Зависимая переменная	Различие средних (Ю-Д)		Юноши (Ю)		Девушки (Д)		тест Стьюдента	
	М	m	М	SD	М	SD	T ₁₆₄₈	p
MCTQ	0,39	0,10	1,52	1,99	1,12	1,77	3,778	<0,001
Начало сна в выходные дни, ч								
Различия начала сна: выходные – будние дни, ч	0,41	0,10	1,02	2,03	0,61	1,86	4,016	<0,001
Окончание сна в будние дни, ч	0,21	0,06	6,81	1,27	6,60	1,00	3,319	0,001
Продолжительность сна в выходные дни, ч	–0,43	0,10	8,86	1,89	9,29	1,72	–4,35	<0,001
Различия продолжительности сна: выходные – будние дни, ч	–0,68	0,12	2,54	2,32	3,22	2,26	–5,49	<0,001
Потеря сна, %	–6,24	1,20	26,6	24,1	32,8	21,5	–5,181	<0,001
Середина сна в выходные дни, ч	0,18	0,09	5,95	1,83	5,77	1,55	1,869	0,062
Epworth	–0,91	0,22	8,21	4,12	9,12	3,94	–4,201	<0,001
Шкала сонливости								

Примечание: М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение

Следовательно, в группе девушек при сравнении с юношами выявлено повышение уровня нейротизма, рост тревожности в двух тестах (по Спилбергеру и Дж. Тейлор), что сопровождалось сниженной стрессустойчивостью. Повышение эмоциональной лабильности девушек согласовывалось с нарушениями сна, гигиены сна и ростом дневной сонливости. По результатам тестирования сна по Мюнхенскому опроснику и шкале дневной сонливости (Epworth) студентки характеризовались более низкой способностью к бодрствованию, высокой сонливостью не зависимо от сна, даже в условиях большей продолжительности сна в выходные дни и с большей разницей в продолжительности сна между выходными днями (из-за более раннего начала сна в выходные дни). Негативные последствия

недосыпа в будние дни могут быть более распространенными среди женской популяции молодежи, оказывая более выраженное отрицательное действие на здоровье. В профилактических мероприятиях направленных на снижение проблем со здоровьем у студентов вузов следует учитывать психоэмоциональную лабильность и нарушения организации сна у девушек.

Половые особенности околосуточной динамики показателей смешанной слюны. У студентов без сменной работы и ночного питания сравнивали межполовые различия биохимических показателей ротовой жидкости (смешанной слюны). Так среднесуточные показатели юношей были: кортизол 6,5 (4,2; 7,8) нг/мл (n=64), САОА – 15,1 (14,0; 17,2) мг/л (n=64), мелатонин – 2,26 (1,59; 2,95) пг/мл (n=32), лептин – 3,76 (3,2; 4,37) пмоль/л (n=48). В суточной динамике достоверно выражено повышение утром и снижением вечером кортизола ($p < 0,001$) и САОА ($p < 0,02$), что сопровождалось вечерним повышением лептина ($p < 0,001$) (Рисунок 18; Приложение: Таблица 9).

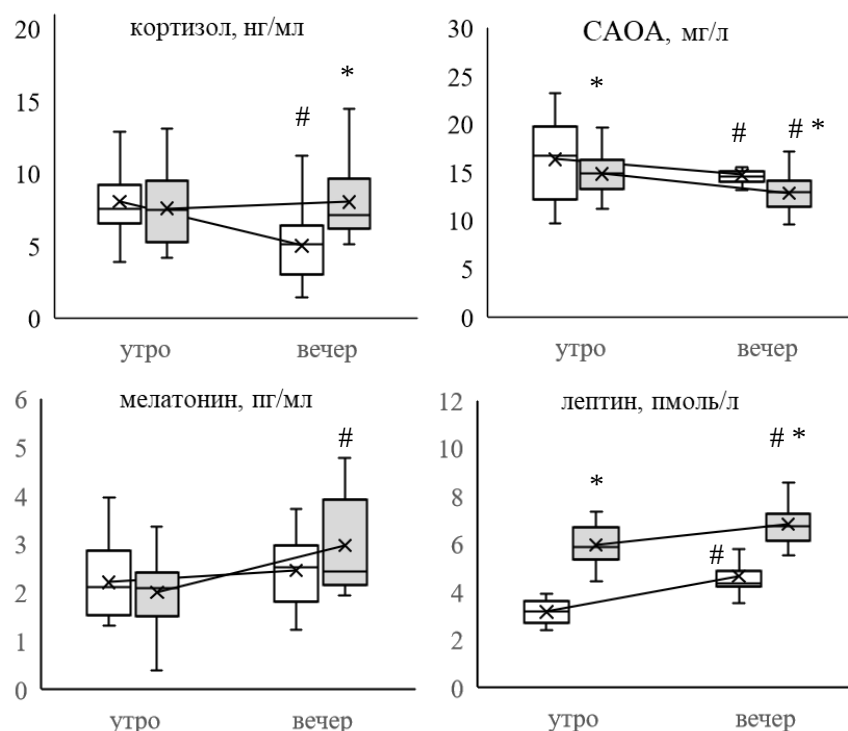


Рисунок 18 – Половые различия суточной динамики биохимических показателей ротовой жидкости: светлые блоки – юноши; темные блоки – девушки; # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних; * – статистически значимые отличия между группами юношей и девушек по критерию Манна – Уитни

У девушек достоверно выше среднесуточные показатели кортизола ($p<0,02$) и лептина ($p<0,001$), а САОА была ниже ($p<0,01$) чем у юношей без отличий в уровне мелатонина (Приложение: Таблица 7). Отмечались суточные колебания с вечерним ростом мелатонина ($p<0,05$) и лептина ($p<0,01$), но снижением САОА ($p<0,001$) без достоверных суточных колебаний кортизола. У девушек в сравнении с юношами выявлено достоверное снижение САОА в утренние ($p<0,05$) и вечерние ($p<0,001$) часы и в то же время повышение лептина утром ($p<0,001$) и вечером ($p<0,001$). При этом уровень кортизола смешанной слюны у девушек не имел суточных колебаний в отличие от юношей, а вечером его уровень был аналогичен утреннему и достоверно ($p<0,001$) выше, чем у юношей (Приложение: Таблица 9).

Следовательно, в группе девушек обнаружен более высокий среднесуточный уровень кортизола без суточных колебаний в отличие от юношей, у которых вечером отмечено достоверное снижение данного гормона. САОА ротовой жидкости у девушек была ниже, чем у юношей по среднесуточным показателям и в изучаемые периоды времени с утренним повышением у обоих полов. Различия в концентрации мелатонина выявлены только в суточной динамике у девушек с достоверным его повышением вечером в отличие от юношей, без колебаний гормона. Уровень лептина смешанной слюны был повышен у студенток по среднесуточным и утренне-вечерним показателям в сравнении с юношами. У всех студентов регистрировались суточные колебания с вечерним повышением гормона.

3.4 Употребление нутриентов и околосуточный режим питания в экологически неблагоприятном регионе

В условиях экологического неблагополучия (УЭН) люди подвергаются хроническому воздействию ксенобиотиков, и их поступление в организм человека может меняться, но часть этих веществ может накапливаться в органах и тканях. В

регионе с высоким химическим загрязнением (г. Невинномысск) по сравнению с относительно чистым регионом (г. Ставрополь) выявлено наличие кадмия (Cd) в волосах и ногтях подростков (Губарева и др., 2012). В Невинномысской промзоне выявлено загрязнение и накопление Cd, в пробах почв и растений (Подколзин и др., 2009). В ранее проведенных нами исследованиях данных регионов не выявлено превышения допустимого уровня показателей кадмия в молоке, но было обнаружено повышение уровня кортизола в молоке (Евдокимов и др., 2012). Данные о потреблении питательных веществ в УЭН в доступной литературе отсутствуют. При этом питание является важным фактором в условиях действия ксенобиотиков, а при дефиците нутриентов возможен негативный синергетический эффект с нарушением хроноадаптации.

Для оценки степени загрязнения молочного сырья в 2014–2022 гг. в осенне-зимний период проводилась ежегодная закупка и оценка уровня кадмия в молоке. Ни в одной из исследованных проб, полученных из контрольного и опытного регионов, не выявлено превышения максимально допустимых значений (0,03 мг/кг, Технический регламент на молоко и молочную продукцию Таможенного союза) и нарушения допустимых норм (Таблица 30). В благоприятном регионе максимальный уровень не превышал 0,018 мг/кг при максимальной медиане 0,012 (0,011; 0,017) мг/кг в 2019 г.

Таблица 30 – Содержание кадмия (осенне-зимний период) в молоке (мг/кг) частных производителей 2014 – 2022 гг.

Регион	г. Ставрополь и Шпаковский район				г. Невинномысск и Кочубеевский район				p
год	Me /M	X ₂₅ / X ₇₅	Max	n	Me /M	X ₂₅ / X ₇₅	Max	n	
2014	0,008/0,008	0,005/0,012	0,014	9	0,021/0,019	0,017/0,021	0,027	9	0,003*
2015	0,007/0,007	0,003/0,009	0,013	9	0,011/0,010	0,002/0,014	0,018	9	0,306
2016	0,008/0,007	0,005/0,011	0,012	9	0,009/0,010	0,005/0,012	0,021	9	0,422
2017	0,011/0,009	0,007/0,012	0,014	9	0,012/0,014	0,011/0,018	0,023	9	0,212
2018	0,011/0,01	0,011/0,012	0,014	9	0,018/0,017	0,012/0,021	0,022	9	0,019*
2019	0,012/0,013	0,011/0,017	0,018	9	0,022/0,020	0,015/0,023	0,025	9	0,021*
2020	0,008/0,009	0,005/0,013	0,014	9	0,018/0,018	0,015/0,021	0,023	9	0,000*
2021	0,011/0,011	0,009/0,012	0,013	9	0,011/0,010	0,007/0,013	0,019	9	0,624
2022	0,008/0,007	0,005/0,009	0,012	9	0,007/0,008	0,007/0,009	0,018	9	0,858

Примечание: медиана/среднее (Me/M); 25-й и 75-й – процентиля и максимальные (Max) значения в выборке проб от различных частных производителей по годам; * – достоверные различия (p<0,05) по критерию Манна – Уитни

В УЭН максимальный уровень кадмия также был выявлен в 2019 году и составил 0,025 мг/кг с медианой 0,022 (0,015; 0,023) мг/кг. Отмечается достоверное повышение уровня кадмия в молоке загрязненного региона при сравнении с контрольным в пробах молока взятых в 2014 г ($p<0,01$), 2018 г ($p<0,02$), 2019 ($p<0,05$), 2020 г ($p<0,001$), что подтверждает возможность накопления кадмия и его передачу по пищевым цепям. В 2019 г проведен анализ проб молока для оценки уровня свободных аминокислот с учетом их метаболизма (Таблица 31). Рассмотрены основные характеристики молока исходя из особенностей аминокислот: константы стабильности комплекса с кадмием, наличие S-содержащих связей (Andersen, 1984) и участия в антиоксидантной защите (Coleman et al., 2020). Уровни нейтральных и кислых аминокислот достоверно не отличались в исследованных группах. В УЭН с повышенным уровнем Cd в молоке среди алифатических аминокислот уровень L-изолейцина был повышен в 1,8 раза ($p<0,05$) при наличии высокой константы стабильности в комплексе с кадмием. Ароматическая аминокислота L-тирозин была почти в 3 раза выше ($p<0,05$), однако, константа стабильности была ниже, чем у L-изолейцина. Показан более высокий уровень S-содержащих аминокислот с повышением концентрации: в 2,2 раза L-метионина ($p<0,05$) при константе стабильности 7,3, в 4,9 раза цистатионина ($p<0,02$) (константа стабильности не рассчитана) и 2,6 раза L-цистина ($p<0,02$) с наибольшей константой стабильности 9,9.

Уровень кадмия в волосах и смешанной слюне у студентов в экологически неблагоприятном регионе. В группы обследуемых вошли студенты, проживающие более 15 лет в соответствующем регионе, отрицающие курение, хроническую патологию и прием препаратов, влияющих на метаболизм Cd. Биоматериал собирали в контрольной группе ($n=30$, г. Ставрополь) и в экспериментальной группе ($n=30$), проживающих в УЭН (г. Невинномысск). В контроле (Таблица 32) концентрация кадмия в волосах составила $0,159\pm0,014$ мг/кг, а в смешанной слюне $0,092\pm0,005$ мкг/л с достоверным уровнем корреляции между данными показателями ($r=0,42$). В условиях экологического неблагополучия накопление кадмия в волосах у студентов было выше в 4,5 раза, а в слюне рост

концентрации превышал контроль в 6 раз, и корреляционная связь между показателями возрастала ($r=0,6$).

Таблица 31 – Свободные аминокислоты в молоке в обследуемых регионах

Свободные аминокислоты и метаболиты мкг/мл	КС	г. Ставрополь и Шпаковский район n=27		г. Невинномысск и Кочубеевский район n=24		Р
		M±m	SD	M±m	SD	
		S-содержащие аминокислоты				
L-цистин (цистеин) ₂	- 9,9	0,111±0,041	0,214	0,288±0,062	0,302	<0,02*
L-метионин	7,3	0,011±0,008	0,042	0,024±0,008	0,041	<0,05*
Цистатионин	-	0,011±0,008	0,040	0,054±0,016	0,080	<0,02*
Гомоцистеин	-	0,018±0,014	0,071	0,075±0,043	0,211	>0,05
		Ароматические аминокислоты				
L-тирозин	6,08	0,058±0,028	0,144	0,171±0,046	0,224	<0,05*
L-фенилаланин	6,73	0,025±0,012	0,063	0,067±0,026	0,128	>0,05
		Алифатические аминокислоты				
L-глицин	7,69	1,144±0,186	0,967	1,235±0,167	0,819	>0,05
L-аланин	7,10	1,386±0,221	1,150	1,052±0,168	0,823	>0,05
L-валин	4,46	0,338±0,061	0,315	0,384±0,056	0,273	>0,05
L-лейцин	6,54	0,053±0,024	0,122	0,091±0,023	0,112	>0,05
L-изолейцин	8,80	0,030±0,014	0,071	0,055±0,015	0,071	<0,05*
		Кислые аминокислоты				
Аспарагиновая кислота	7,55	0,809±0,051	0,265	0,866±0,059	0,291	>0,05
Глутаминовая кислота	7,90	1,179±0,712	3,698	0,428±0,057	0,277	>0,05
		Нейтральные аминокислоты				
L-серин	7,4	0,384±0,044	0,230	0,356±0,039	0,193	>0,05
L-треонин	7,2	0,2±0,024	0,124	0,235±0,022	0,110	>0,05

Примечание: КС – константа стабильности комплекса кадмия с аминокислотой (Andersen O., 1984); М – среднее; m – стандартная ошибка среднего, SD-стандартное отклонение; * – достоверные различия ($p<0,05$) по критерию Манна – Уитни

Таблица 32 – Концентрация кадмия в волосах и ротовой жидкости в экологически неблагоприятном регионе

Концентрация кадмия	n	Контроль, Ставрополь		n	УЭН, Невинномысск		Р
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
Cd в волосах (мг/кг)	30	0,159±0,014 0,076	0,16 0,11/0,21	30	0,719±0,06 0,329	0,75 0,45/0,97	<0,001*
Cd в РЖ (мкг/л)	30	0,092±0,005 0,030	0,09 0,07/0,12	30	0,555±0,047 0,257	0,58 0,38/0,69	<0,001*

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; * – достоверные различия при сравнении группы УЭН с контролем ($p<0,05$) по критерию Манна – Уитни

Таким образом, в УЭН уровень кадмия в молоке за 2014–2022 гг. не превышал допустимый уровень, но в отдельные годы этот уровень был выше, чем в относительно чистом регионе. Рост S-содержащих аминокислот указывает на повышенную активность антиоксидантной системы у коров в УЭН. Проживание в УЭН более 15 лет повышает уровень накопления кадмия в волосах и его концентрация в смешанной слюне. Корреляция уровня кадмия между накоплением в волосах и слюне достоверно слабая в контроле и средняя в УЭН.

Употребление нутриентов и околосуточный режим питания в экологически неблагоприятном регионе. Изучение аспектов питания ранее опубликованы (Budkevich et al., 2020). В исследовании приняли участие 179 студентов без опыта сменной работы: контроль (n=103, г. Ставрополь) и экспериментальная групп (n=76, г. Невинномысск). Группы состояли из несемейных студентов, проживающих в общежитии с однородным уровнем доходов в месяц. Средний возраст респондентов составил $20,2 \pm 1,6$ в контроле и $19,6 \pm 0,5$ в экспериментальной группе ($p > 0,05$). Достоверной разницы по росту, массе тела и ИМТ между ставропольчанами ($169,6 \pm 8,2$ см, $61,0 \pm 13,3$ кг, $21,2 \pm 4,2$ кг/м², соответственно) и студентами из г. Невинномысска ($169,8 \pm 8,9$ см; $60,8 \pm 12,4$ кг; $21,0 \pm 3,1$ кг/м², соответственно) не обнаружено ($p > 0,05$ по всем показателям). Между группами не обнаружено различий в частоте курения и употребления алкоголя. Были некоторые различия во вкусовом восприятии. При опросе жители загрязненного района отдавали предпочтение кислому вкусу пищи ($p < 0,001$). Соленый, сладкий и горький вкусы были выбраны одинаково в обеих группах. Достоверных различий изменения аппетита в ситуации, воспринимаемой респондентами как стрессовая, не выявлено. Энергетическая ценность рациона жителей обоих регионов была ниже рекомендуемой нормы и при этом в загрязненном регионе доля лиц с недостатком калорийности в питания была выше. По результатам анализа пищевых дневников отмечается дефицит нутриентов независимо от региона проживания (Таблица 33).

Большинство студентов (97–100%) недополучали с пищей фосфолипиды, углеводы, витамины и минеральные вещества: биотин, витамин D, йод, марганец,

серу, фтор, цинк. Дефицит ПНЖК, витаминов А, В₁₂, В₆ и железа выявлен у 89-100% обследованных. Кроме того, примерно 50% респондентов продемонстрировали снижение потребления жиров и более 90% участников опроса предпочли низкое потребление углеводов. Оценка потребления макронутриентов в загрязненном регионе выявила адекватное потребление белка относительно индивидуальной нормы, но по сравнению с контролем потребление было значительно ниже ($p < 0,001$), а потребление жира было ниже нормы и характеризовалось тенденцией к снижению без существенных отличий от контроля. Углеводы употребляли в обеих группах достоверно ниже расчетной нормы и различий между группами не было. В исследуемых регионах выявлен дефицит большинства витаминов в питании студентов. Наиболее выраженный недостаток витаминов D, А, В₁₂ и биотина в потребляемой пище. В то же время дефицит вит А ($p < 0,05$), вит С ($p < 0,05$), вит D ($p < 0,05$) и никотиновой кислоты ($p < 0,001$) был достоверно выражен в Невинномысске. Для всех испытуемых характерно употребление пищи с недостаточным содержанием микроэлементов. Жители Ставрополя потребляли с пищей такие макроэлементы, как калий, кальций, магний и фосфор в рекомендуемом количестве. В то же время выявлен значительный недостаток этих макроэлементов в питании жителей Невинномысска.

Однако различия в содержании тех или иных микроэлементов в питании жителей изучаемых регионов характеризуются неоднородностью. Степень выраженности дефицита микроэлементов в Невинномысске достоверно ниже по S ($p < 0,001$), Mn ($p < 0,001$), F ($p < 0,05$), Zn ($p < 0,05$). Анализ суточной динамики режима питания у студентов выявил наличие аналогичной структуры приемов пищи в обеих группах. Однако, в экспериментальной группе в сравнении с контролем показано утреннее понижение (9–12 ч, $p < 0,001$), а в ночное время (0–3 ч, $p < 0,05$ и 3–6 ч, $p < 0,05$ повышение числа приемов пищи).

По результатам косинор-анализа фазовых различий не выявлено, но амплитуда ритма питания у студентов экологически неблагоприятного региона имела тенденцию к снижению (1,9) в сравнении с контролем (2,4) (Рисунок 19).

Таблица 33 – 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 (%)	
	Контр.	УЭН	Контроль, Ставрополь	УЭН, Невинномысск
			Me (X25; X75)	Me (X25; X75)
Белок	28,4	47,4↑	49,3 (-4,8; 97,8)	6,9↓ (-35,7; 44,4)
Жиры	49,0	60,5	1,3 (-31,7; 37,1)	-15,4 (-38,2; 27,0)
Фосфолипиды	98,6	100,0	-72,7 (-83,0; -55,9)	-69,3 (-83,4; -55,4)
Углеводы	96,1	97,4	-65,1 (-78,9; -39,2)	-63,9 (-81,4; -45,3)
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 В ₆	90,2	88,2	-49,4 (-63,9; -27,4)	-43,5 (-67,1; -17,9)
Витамин В ₁₂	87,3	97,4	-81,6 (-93,3; -30,0)	-83,5 (-94,9; -66,0)
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 /В ₅	39,2	96,1↑	22,6 (-28,7; 80,6)	-56,2↓ (-71,8; -38,2)
Биотин / Н; В ₇	98,7	100,0	-99,5 (-99,7; -99,2)	-99,3↑ (-99,6; -98,7)
Холин / В ₄	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)
Железо	90,2	92,1	-57,9 (-73,3; -36,1)	-49,6 (-68,4; -25,5)
Йод	99,0	100,0	-87,1 (-92,6; -74,1)	-87,6 (-94,3; -79,9)
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: УЭН – условия экологического неблагополучия; ↓ и ↑ – значимые различия при сравнении группы УЭН с контролем; сравнение доли лиц с недостатком нутриента в питании по χ^2 и доли потребляемых нутриентов ($p<0,05$) по критерию Манна – Уитни

Временной период утреннего приема пищи, рассматриваемого как завтрак, не различался и в обеих группах и приходился на 6–9 ч. В группе студентов неблагоприятного региона обед реже встречался в 9–12 ч ($p<0,01$), и чаще 12–15 ч ($p<0,05$), а ужины в 18–21 ч ($p<0,05$), чем в контрольной группе. Перекусы у жителей Невинномысска достоверно реже встречаются в 9–12 ч ($p<0,05$), 12–15 ч

($p<0,001$) и 15–18 ч ($p<0,05$), но их число возрастает в ночное время 0–3 ч ($p<0,05$) и 3–6 ч ($p<0,05$) (Таблица 34).

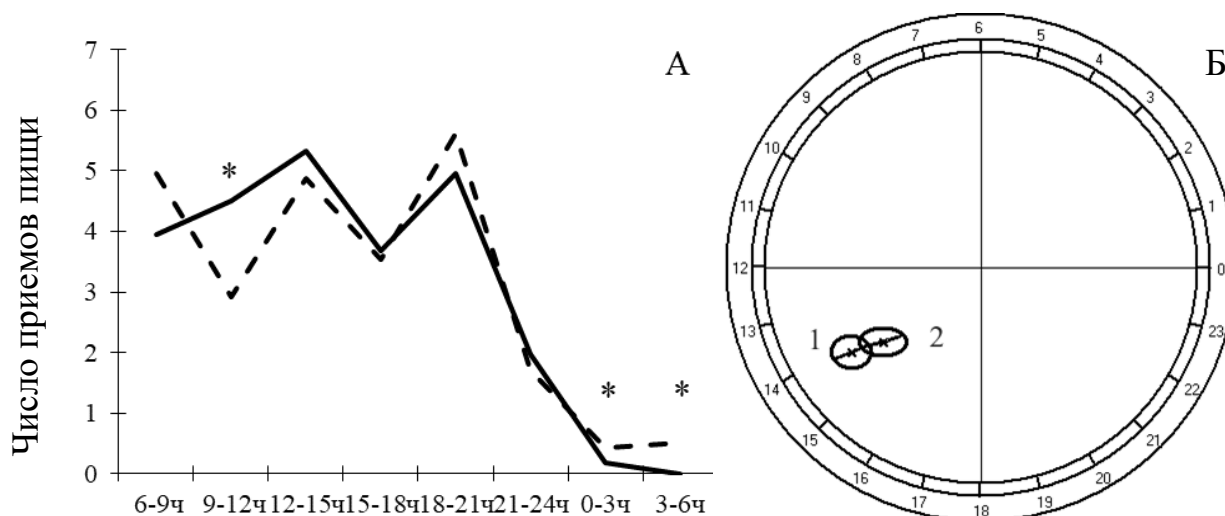


Рисунок 19 – Суточная динамика употребления пищи в условиях экологического неблагополучия. Хронограмма употребления пищи в разные временные периоды (А) и (Б) косинор-анализа циркадианного ритма; относительно чистый регион (Ставрополь – 1) – сплошная линия; условия экологического неблагополучия (Невинномысск – 2) – пунктирная линия; * – статистически значимые отличия по критерию Манна – Уитни ($p<0,05$)

Таким образом, выявлено наличие дефицита витаминов и микроэлементов в питании у студентов независимо от региона проживания. Пищевое поведение студентов характеризуется низкокалорийным питанием и предпочтением определенной группы продуктов с более низким потреблением овощей и фруктов.

Таблица 34 – Динамика приемов пищи в условиях экологического неблагополучия в различные периоды времени суток

Период ч	Завтраки		Обеды		Ужины		Перекусы	
	Контр.	УЭН	Контр.	УЭН	Контр.	УЭН	Контр.	УЭН
6–9 ч	4(2;5)	5(4;6,5)	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0)
9–12 ч	1(0;4)	1(0;2)	0(0;1)	0(0;0)↓	-	-	2(0;4)	1(0;2,5)↓
12–15 ч	0(0;0)	0(0;0)	3(2;5)	5(3;5)↑	0(0;0)	0(0;0)	1,5(1;2)	0(0;1)↓
15–18 ч	0(0;0)	0(0;0)	1(0;2)	1(0;3)	1(0;1)	0(0;1)	1(0;3)	0(0;1)↓
18–21 ч	-	-	0(0;0)	0(0;0)	4(2;6)	5(3,5;6)↑	0(0;2)	0(0;1)
21–24 ч	-	-	-	-	0(0;2)	0(0;0)	0(0;2)	0(0;1)
00–3 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;1)↑
3–6 ч	-	-	-	-	-	-	0(0;0)	0(0;0,5)↑

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; Ме – медиана числа приемов пищи и (X25; X75) X25-й и X75-й – процентиля. ↓ и ↑ – значимые различия между группами, понижение или повышение в данной группе при сравнении группой УЭН с контролем с ($P<0,05$) по критерию Манна – Уитни

По нашим данным, впервые в загрязненном регионе у студентов отмечается недостаточное потребление белка, ПНЖК, витаминов А, С, D, E, B5 и макроэлементов К, Са, Mg, Р по сравнению с относительно экологически благополучным регионом. Структура питания отличается снижением употребления пищи в первой половине дня и увеличением числа ужинов и ночных перекусов. Это указывает на изменение пищевых предпочтений, обусловленных психологическими и нейроэндокринными изменениями.

3.5 Влияние условий экологического неблагополучия на психоэмоциональное состояние и изменение физиологических показателей

Влияние экологического неблагополучия на психоэмоциональное состояние и самооценку сна. В данной главе использованы ранее опубликованный материал (Budkevich et al., 2017, Будкевич, Будкевич, 2017). У студентов, проживающих более 15 лет в исследуемых регионах проведена оценка психоэмоционального состояния. Группы были сформированы из студентов 2–4 курсов, обучающихся в первой половине дня, без опыта сменной работы, несемейных, проживающих в общежитии с однородным уровнем доходов в месяц.

В контрольной группе тестирование по опроснику EPQ выявило склонность респондентов к экстраверсии со средними значениями показателей по шкалам нейротизма и психотизма. Показатели по шкале тревожности Дж. Тейлор были средними с тенденцией к высокому, а по тесту Спилбергера – Ханина низкая реактивная тревожность сочеталась с умеренной личностной тревожностью. Это состояние соответствовало средним показателям устойчивости к стрессу при решении задач с описанием ситуаций психоэмоционального напряжения. У опрошенных студентов Ставрополя нарушения сна по анкетам оценки качества сна и нарушений гигиены сна не были выявлены, но отмечена выраженная дневная сонливость.

У студентов экспериментальной группы из региона с неблагоприятной экологической обстановкой по личностному опроснику Айзенка показатели шкалы экстраверсия – интроверсия указывали на умеренную экстраверсию, но были достоверно ниже контроля ($p<0,01$).

Отмечено статистически значимое повышение нейротизма ($p<0,001$) и психотизма ($p<0,001$) со средним уровнем значений по данным шкалам. Рост показателей личностной эмоциональной нестабильности студентов в загрязненном регионе сопровождался повышением тревожности по анкете Дж. Тейлор ($p<0,001$) с высоким уровнем тревоги и достоверным повышением реактивной ($p<0,001$) и личностной ($p<0,001$) тревожности по тесту Спилбергера – Ханина, что закономерно связано со снижением стрессоустойчивости ($p<0,01$). (Таблица 35).

Таблица 35 – Показатели психоэмоционального состояния и самооценки сна в условия экологического неблагополучия

Показатели	Контроль, Ставрополь n=220	УЭН, Невинномысск n=225	Р
	Me (X25; X75)	Me (X25; X75)	
Личностный опросник Айзенка, Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)			
Экстраверсия – интроверсия	17 (14;19)	16 (14; 17)	<0,01*
Нейротизм	10 (7; 15)	13 (9; 16)	<0,001*
Психотизм	5 (3; 7,5)	10 (8; 12)	<0,001*
Тест тревожности (Дж. Тейлор и Т.А. Немчин)			
Тревожность	18 (11,5; 23)	22 (19; 25)	<0,001*
Шкала оценки уровня тревожности (Ч.Д. Спилберг, Ю.Л. Ханин)			
Реактивная тревожность	19 (14; 22)	30 (23; 42)	<0,001*
Личностная тревожность	30 (26; 36)	46 (40; 50)	<0,001*
Устойчивость к стрессу			
Стрессустойчивость	56 (45; 71)	50 (45; 61)	<0,01*
Самооценка качества сна			
Оценка качества сна	16 (14; 17,5)	10 (8; 12)	<0,001*
Шкала нарушений гигиены сна	2 (1; 3)	4 (2; 5)	<0,001*
Дневная сонливость (Epworth)	6 (4; 8)	9 (6; 11)	<0,001*

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; Me – медиана числа приемов пищи и (X25; X75) X25-й и X75-й – процентиля; * – достоверные различия при сравнении группы УЭН с контролем с ($P<0,05$) по критерию Манна – Уитни

В сравнении с контролем показатели, оцениваемые по уровню субъективного качества сна, были достоверно снижены ($p<0,001$), что сопровождалось ростом

дневной сонливости по шкале Эпворта ($p < 0,001$) и более выраженными нарушениями гигиены сна ($p < 0,001$). Выявление половых особенностей проведено аналогично вышеизложенным данным.

Для оценки роли факторов экологического неблагополучия у студентов без опыта сменной работы, проживающих в г. Ставрополе (контроль) и г. Невинномысске (опыт), проведена оценка психоэмоционального состояния юношей (контроль $n=105$ и опыт $n=90$) и девушек (контроль $n=115$ и опыт $n=135$). С использованием двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) оценивали влияние факторов «пол» и «город», и их совместное воздействие (пол/город) (Таблица 36). Совместное влияние («пол»/«город») показало различную степень выраженности влияния факторов и при наличии совместного влияния факторов («пол»/«город») на психотизм, тревожность по Дж. Тейлор, а также все тесты самооценки сна, их совместный эффект менее выражен, а более значительный эффект оказывает «город» проживания.

Таблица 36 – Роль факторов пола, места проживания 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 (Epworth)	0,2	0,000	$>0,05$	55,4	0,112	$<0,001^*$	8,5	0,019	$<0,01^*$

Примечание: показатели ANOVA: F-значение, различия между группами с числом степеней свобод; η^2_p – эта-квадрат, размер эффекта различных переменных в моделях; P-уровнем значимости F

Было показано, что фактор «пол» оказывает влияние на нейротизм, тревожность по Дж. Тейлор, личностную тревожность по Спилбергу и устойчивость к стрессу, а фактор места проживания «город» влияет на все регистрируемые показатели. Наибольший размер эффекта фактора «пол» выявлен для нейротизма и стрессоустойчивости.

Попарное post hoc сравнение (Таблица 37) подтверждает у студенток в сравнении с юношами в г. Ставрополе повышенную тревожность (Тейлор), снижение стрессоустойчивости и нарушение гигиены сна. В г. Невинномыске у девушек в сравнении с юношами снижена стрессоустойчивость, но более высокое качество сна и менее выраженное нарушение его гигиены.

В загрязненном регионе в сравнении с контролем у юношей повышены нейротизм, тревожность, снижена стрессоустойчивость и ухудшились все показатели сна. У девушек при УЭН нарушения менее выражены и характеризовались повышением нейротизма, реактивной тревожности и жалобами на показатели сна.

Таблица 37 – Показатели post hoc теста двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) при совместном влиянии пола и региона проживания

Показатели	Контроль, Ставрополь муж /жен	УЭН, Невинномыск муж /жен	Юноши Контроль/ УЭН	Девушки Контроль/ УЭН
Психотизм	>0,05	>0,05	<0,001↑	<0,001↑
Тревожность (Дж.Тейлор)	<0,001↑	>0,05	<0,001↑	>0,05
Реактивная тревожность	>0,05	>0,05	<0,001↑	<0,001↑
Стрессоустойчивость	<0,001↓	<0,001↓	<0,001↓	>0,05
Оценка качества сна	>0,05	<0,001↑	<0,001↓	<0,001↓
Нарушение гигиены сна	<0,01↑	<0,001↓	<0,001↑	<0,02↑
Дневная сонливость	>0,05	>0,05	<0,001↑	<0,01↑

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; совместное влияние пола и региона проживания по показателям ANOVA: тест Тьюки HSD при попарном сравнении post hoc ($p < 0,05$), достоверные различия по полу с повышением (↑) или понижением (↓) у женщин в сравнении с мужчинами, достоверные различия по региону с повышением (↑) или понижением (↓) при проживании в УЭН в сравнении с контролем

Оценка показателей у юношей экспериментальной группы в сравнении с контролем достоверно отличились показатели по опроснику EPQ, что указывало на большую склонность к интроверсии ($p < 0,01$), росту эмоциональной

нестабильности по показателям нейротизма ($p < 0,001$) и психотизма ($p < 0,001$), а тестирование по Дж. Тейлор ($p < 0,001$) выявило высокий уровень тревоги. Это подтверждается ростом реактивной ($p < 0,001$) и личностной ($p < 0,001$) тревожности по Спилбергеру и снижением способности переносить стресс ($p < 0,001$). По шкале «качества сна» снижение показателя ($p < 0,001$) указывало на значительные нарушения сна с нарушением правил гигиены сна ($p < 0,001$) и ростом дневной сонливости ($p < 0,001$).

У девушек из экологически неблагоприятного региона не выявлены различия по шкале Экстраверсия – интроверсия, но в сравнении с относительно чистым регионом повышен нейротизм ($p < 0,05$) и психотизм ($p < 0,001$). Наблюдаемый рост тревожности менее выражен чем у юношей, но достоверно отличается от контроля по Дж. Тейлор ($p < 0,02$) и Спилбергеру в оценке исследуемых показателей реактивной ($p < 0,001$) и личностной ($p < 0,001$) тревожности, без влияния на способность переносить стресс. Нарушения сна в опытной группе девушек встречались достоверно чаще, что сопровождалось снижением его качества ($p < 0,001$), нарушением соблюдения гигиены сна ($p < 0,01$) и дневной сонливостью ($p < 0,01$) (Таблица 38).

Таким образом, у студентов в условиях экологического неблагополучия в сравнении с относительно чистым регионом, наряду с изменением личностных показателей со снижением уровня экстраверсии, повышен нейротизм и психотизм, отмечен рост тревожности по Дж. Тейлор, реактивной и личностной тревожности по анкете Спилбергера – Ханина. Наличие эмоциональной нестабильности сопровождается снижением устойчивости к стрессу и нарушениями сна, что проявляется в снижении его качества и росте дневной сонливости с нарушением гигиены сна. Оценка различий между студентами данных регионов в группах, разделенных по полу, показала у юношей загрязненного региона ухудшение психоэмоционального состояния и сна по всем изучаемым показателям, а у девушек выявленные изменения были менее выражены. Результаты дисперсионного анализа математически подтвердили достоверность влияния

изучаемых факторов на показатели психоэмоционального состояния и самооценки сна у студентов.

Таблица 38 – Половые особенности психоэмоционального состояния и самооценки сна у студентов в условия экологического неблагополучия

Показатели	Контроль, Ставрополь	УЭН, Невинномысск	Р
	Me (X25; X75)	Me (X25; X75)	
Юноши	n=105	n=90	
Экстраверсия – интроверсия	17 (15;19)	16 (14; 18)	<0,01*
Нейротизм	7 (5; 11)	10 (7; 13)	<0,001*
Психотизм	6 (4; 8)	10 (8; 12)	<0,001*
Тревожность (Дж.Тейлор)	13 (8; 20)	23 (16; 25)	<0,001*
Реактивная тревожность	18 (13; 22)	32 (23; 47)	<0,001*
Личностная тревожность	29 (25; 23)	44 (35; 50)	<0,001*
Стрессустойчивость	68 (57; 82)	56,5 (45; 66)	<0,001*
Оценка качества сна	16 (14; 18)	9 (7; 11)	<0,001*
Шкала нарушений гигиены сна	2 (1; 2)	3 (2; 7)	<0,001*
Дневная сонливость (Epworth)	6 (3; 8)	9 (8; 10)	<0,001*
Девушки	n=115	n=135	
Экстраверсия – интроверсия	17 (14;19)	16 (15; 17)	>0,05
Нейротизм	13 (10; 17)	14 (12; 17)	<0,05*
Психотизм	5 (3; 7)	10 (9; 12)	<0,001*
Тревожность (Дж.Тейлор)	20 (16; 25)	22 (20; 25)	<0,02*
Реактивная тревожность	20 (16; 22)	30 (23; 41)	<0,001*
Личностная тревожность	32 (27; 37)	47 (42; 51)	<0,001*
Стрессустойчивость	47 (40; 57)	49 (44; 56)	>0,05
Оценка качества сна	16 (13; 17)	10 (9; 13)	<0,001*
Шкала нарушений гигиены сна	2 (2; 3)	4 (2; 4)	<0,01*
Дневная сонливость (Epworth)	6 (4; 8)	8 (6; 12)	<0,01*

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; Me – медиана числа приемов пищи и (X25; X75) X25-й и X75-й – процентиля; * – достоверные различия при сравнении группы УЭН с контролем с (P<0,05) по критерию Манна – Уитни.

Значительная роль половых различий проявлялась в изменении показателей нейротизма и стрессоустойчивости и менее выраженном влиянии на тревожность по Дж. Тейлор и личностную тревожность. Город проживания был связан с изменениями по всем тестам. Более значительное влияние фактор «город» оказывал на психотизм, показатели самооценки сна и все формы регистрируемой

тревожности. Обнаружено взаимодействие факторов пола и места проживания, при попарном *post hoc* сравнении регионов показано, что в условия экологического неблагополучия повышается эмоциональная лабильность и нарушается сон у обоих полов при более негативных показателях у юношей. Полученные данные могут служить статистическим доказательством нарушения психоэмоционального состояния и сна в результате загрязнения региона с большей чувствительностью мужского пола.

Влияние экологического неблагополучия на околосуточную динамику физиологических показателей. Исследования проведены в зимне-весенний период на популяции студентов 2–4 курсов, без сменной работы, обучающихся в первой половине дня, несемейных и проживающих в общежитии с однородным уровнем доходов в месяц. При проведении трехфакторного анализа (ANOVA) оценивали влияние факторов «пол», «город», «время суток» и их совместное воздействие. Было выявлено наличие достоверного совместного влияния всех факторов только на уровень мелатонина ($F_{1,134} = 6,059$, $\eta^2 p = 0,043$, $p < 0,02$) для кортизола, САОА и лептина данного эффекта не наблюдалось. Оценка гуморальных показателей смешанной слюны в контрольной группе по среднесуточным данным выявила концентрацию кортизола – 6,8 (5,2; 8,8) нг/мл ($n=116$), САОА – 14,5 (13,2; 16,3) мг/л ($n=116$), мелатонина – 2,3 (1,73; 2,95) пг/мл ($n=64$), лептина – 5,36 (3,7; 6,5) пмоль/л ($n=96$). В данной группе показаны достоверные суточные колебания суточной динамики с повышением утром и снижением вечером уровня кортизола ($p < 0,001$) и САОА ($p < 0,02$), но инвертированной динамикой с утренним понижением и вечерним повышением мелатонина ($p < 0,02$) и лептина ($p < 0,01$).

Среднесуточные показатели группы УЭН в сравнении с контролем характеризуются повышенной концентрацией кортизола ($p < 0,001$), а остальные исследуемые маркеры были снижены: САОА ($p < 0,001$), мелатонин ($p < 0,001$) и лептин ($p < 0,001$). В экспериментальной группе ни один из гуморальных компонентов смешанной слюны не имел суточных различий между утром и вечерними часами. Сравнение группы студентов экспериментальной группы с

контролем выявило достоверное повышение кортизола как утром ($p<0,02$), так и вечером ($p<0,001$), и в эти же периоды времени зарегистрировано снижение САОА ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно). В утренние часы между данными группами не было различий по показателям мелатонина и лептина, но вечером в группе УЭН понижение мелатонина ($p<0,001$) и лептина ($p<0,001$) были достоверны (Рисунок 20; Приложение: Таблица 10).

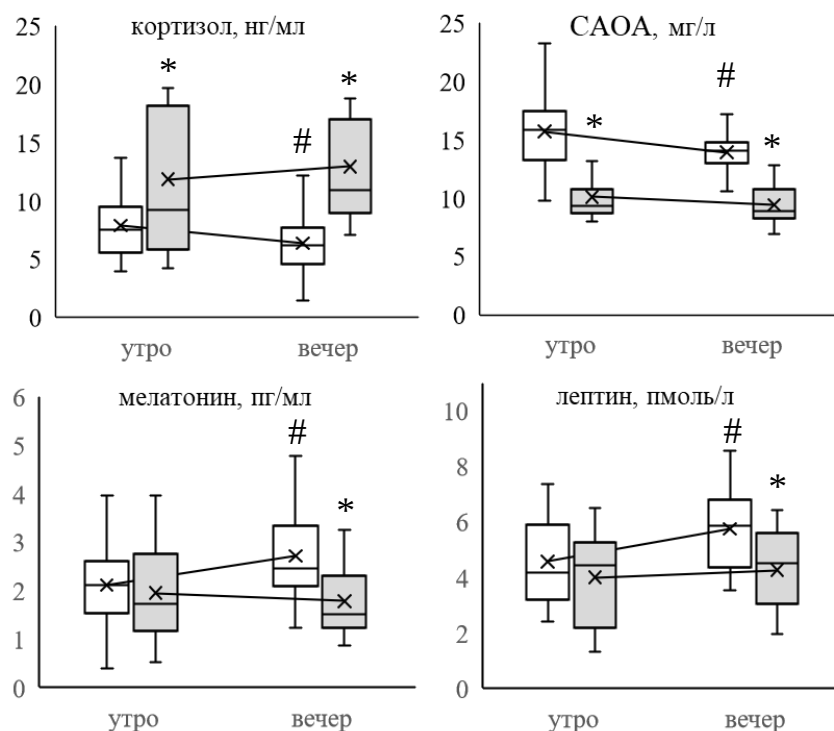


Рисунок 20 – Различия суточной динамики биохимических показателей ротовой жидкости в условия экологического неблагополучия: светлые блоки – контроль; темные блоки – условия экологического неблагополучия (УЭН); # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних; * – статистически значимые отличия группы УЭН от контроля ($P<0,05$) по критерию Манна – Уитни

Учитывая наличие выявленных факторов, проведено сравнение между городами с учетом пола обследуемых. С использованием двухфакторного дисперсионного анализа оценивалось влияние факторов «город» и «время суток», и их совместное воздействие (город/время суток) у юношей. Так, совместное влияние факторов показано для кортизола ($F_{1,96}=7,534$, $\eta^2_p=0,073$, $p<0,01$) и лептина ($F_{1,84}=11,122$, $\eta^2_p=0,117$, $p<0,01$) при различной выраженности эффекта отдельных факторов. На кортизол наряду с временем суток ($F_{1,96}=16,207$, $\eta^2_p=0,144$, $p<0,001$)

достоверно более сильное влияние оказывал фактор места проживания с большим размером эффекта ($F_{1,96}=616,624$, $\eta^2_p=0,865$, $p<0,001$) и лептина ($F_{1,84}=28,704$, $\eta^2_p=0,255$, $p<0,001$). Только фактор «город» достоверно оказывал влияние на концентрацию мелатонина ($F_{1,74}=30,210$, $\eta^2_p=0,290$, $p<0,001$) и САОА ($F_{1,96}=189,835$, $\eta^2_p=0,664$, $p<0,001$), что статистически подтверждает влияние загрязненного региона на гуморальные показатели смешанной слюны у лиц мужского пола.

У лиц мужского пола в г. Ставрополе среднесуточные значения показателей в смешанной слюне составили: кортизол – 6,5 (4,2; 7,8) нг/мл ($n=64$), САОА – 15,1 (14,0; 17,2) мг/л ($n=64$), мелатонин – 2,26 (1,59; 2,95) пг/мл ($n=32$), лептин – 3,76 (3,2; 4,4) пмоль/л ($n=48$). Суточные колебания с наличием утреннего подъема и вечерним понижением отмечены у кортизола ($p<0,001$) и САОА ($p<0,02$), при обратной динамике с вечерним повышением у лептина ($p<0,001$). Утренне-вечерние колебания мелатонина не выявлены (Рисунок 21; Приложение: Таблица 11). В группе студентов из загрязненного региона среднесуточные показатели в сравнении с контролем были достоверно изменены: рост уровня кортизола ($p<0,001$) сопровождался понижением концентрации других показателей: САОА ($p<0,001$), мелатонина ($p<0,001$) и лептина ($p<0,001$). Суточная динамика по всем исследуемым гуморальным компонентам слюны не обнаружена. Сравнение между группами в рассматриваемое время суток показало, что достоверное повышение кортизола как утром ($p<0,001$), так и вечером ($p<0,001$), сопровождается снижением САОА ($p<0,001$ и $p<0,001$, соответственно) и мелатонина ($p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно). Снижение лептина ($p<0,001$) отмечено только в вечернее время (Рисунок 21; Приложение: Таблица 11).

Совместное влияние по данным двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) у девушек оказывали факторы «город» и «время суток» на кортизол ($F_{1,90}=5,281$, $\eta^2_p=0,055$, $p<0,05$) и мелатонин ($F_{1,60}=12,892$, $\eta^2_p=0,177$, $p<0,001$) при этом отмечен малый размер эффекта «времени суток» на кортизол ($F_{1,90}=10,830$, $\eta^2_p=0,107$, $p<0,01$). При отсутствии совместного влияния двух факторов все же «время суток» оказывало влияние на САОА ($F_{1,82}=13,766$, $\eta^2_p=0,144$, $p<0,001$) и

лептин ($F_{1,84}=13,095$, $\eta^2_p=0,135$, $p<0,001$), однако выраженность эффекта места проживания была выше на САОА ($F_{1,82}=55,153$, $\eta^2_p=0,402$, $p<0,001$) и лептин ($F_{1,84}=44,371$, $\eta^2_p=0,346$, $p<0,001$). У девушек статистически подтверждается значительное влияние суточной динамики на все исследуемые показатели.

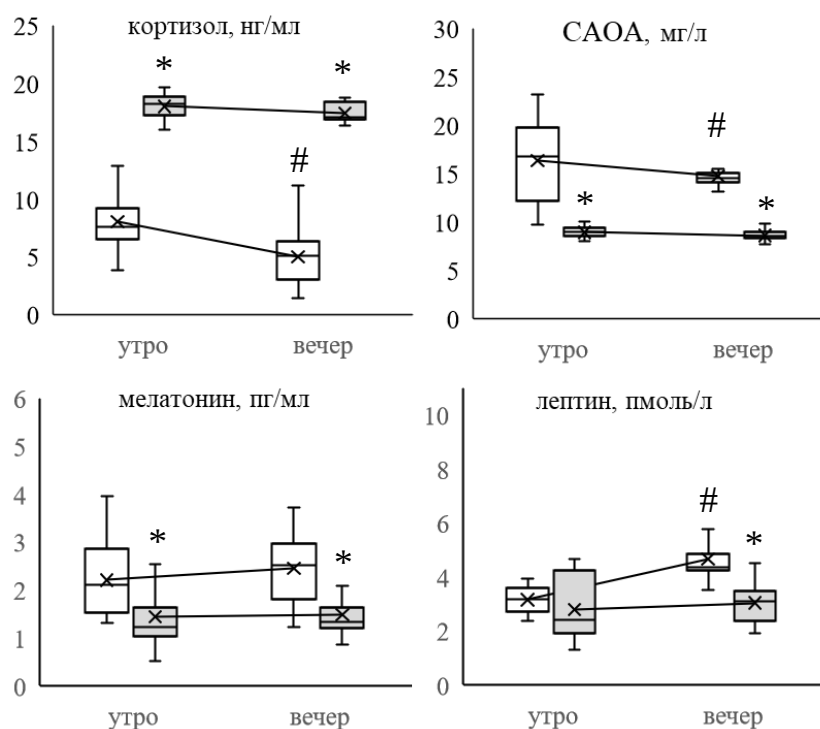


Рисунок 21 – Различия суточной динамики биохимических показателей ротовой жидкости у лиц мужского пола в условия экологического неблагополучия: светлые блоки – контроль (Ставрополь); темные блоки – условия экологического неблагополучия (УЭН); # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних; * – статистически значимые отличия группы УЭН от контроля ($P<0,05$) по критерию Манна – Уитни

У студенток анализ смешанной слюны в контрольной группе по среднесуточным данным показал концентрацию кортизола – 7,41 (5,7; 9,5) нг/мл ($n=52$), САОА – 13,7 (12,5; 15,2) мг/л ($n=52$), мелатонина – 2,3 (9,97; 3,02) пг/мл ($n=32$), лептина – 6,52 (5,8; 6,9) пмоль/л ($n=152$). Отмечены достоверные суточные колебания с утренним повышением концентрации САОА ($p<0,001$). Показатели мелатонина и лептина характеризовались утренним понижением и вечерним повышением ($p<0,05$ и $p<0,01$, соответственно) без выявленной суточной динамики кортизола. У девушек в группе из региона с УЭН в сравнении с контролем среднесуточные показатели САОА и лептина достоверно снижаются ($p<0,001$ и

$p < 0,001$, соответственно) без изменения кортизола и мелатонина. Динамика в данной группе была достоверна только по изменению кортизола ($p < 0,001$) с значительным вечерним повышением, что было достоверно выше чем у контроля ($p < 0,05$). Показатели САОА и лептина снижались в утреннее ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно) и вечернее время ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, соответственно). Мелатонин в сравнении с контролем был инвертирован: повышен ($p < 0,001$) утром и снижен ($p < 0,001$) вечером (Рисунок 22; Приложение: Таблица 12).

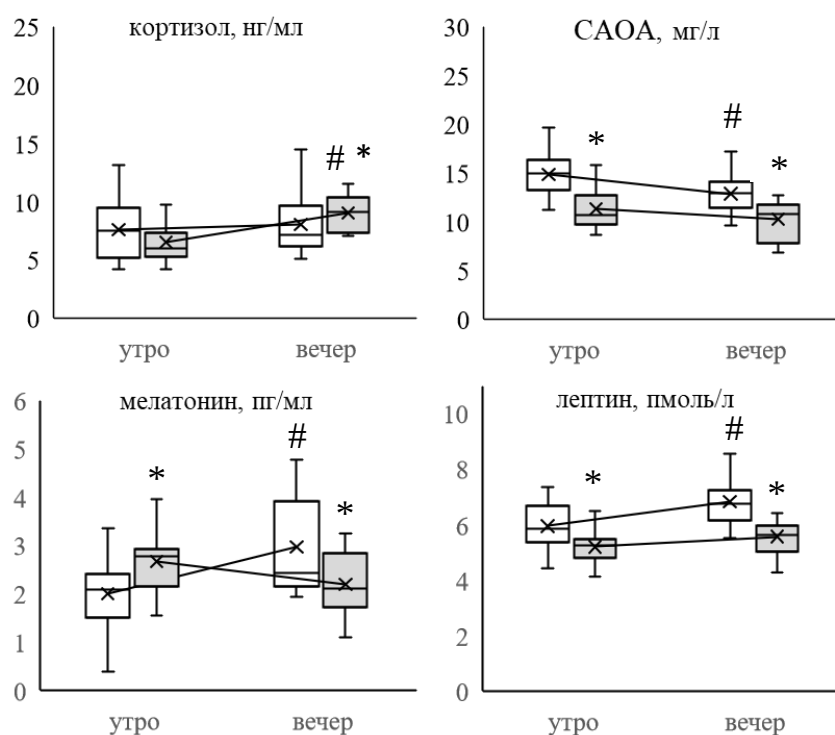


Рисунок 22 – Различия суточной динамики биохимических показателей ротовой жидкости у лиц женского пола в условия экологического неблагополучия: светлые блоки – контроль (Ставрополь); темные блоки – условия экологического неблагополучия (УЭН); # – статистически значимые отличия вечерних показателей от утренних; * – статистически значимые отличия группы УЭН от контроля ($P < 0,05$) по критерию Манна – Уитни.

Таким образом, в условиях экологического неблагополучия в сравнении с относительно чистым регионом изменения в ротовой жидкости отличались ростом среднесуточного уровня кортизола и понижением мелатонина, лептина и антиоксидантного статуса слюны. В экспериментальной группе суточные утренне-вечерние различия не выявляются, а утром и вечером достоверно повышается концентрация кортизола со снижением антиоксидантной активности слюны. В

вечерние часы достоверно снижены мелатонин и лептин. Трехфакторный дисперсионный анализ выявил совместное влияние факторов «пол», «город», «время суток» и их совместное воздействие только на уровень мелатонина, а учитывая наличие влияния факторов «пол» и/или «город» проводили сравнение между городами с учетом пола обследуемых.

У юношей загрязненного региона с повышением среднесуточного уровня кортизола снижаются САОА, лептин и мелатонин, отсутствует суточная динамика всех показателей смешанной слюны, достоверное повышение кортизола утром и вечером, что сопровождается снижением САОА и мелатонина, а лептина – только вечером. При наличии совместного влияния (ANOVA) на кортизол и лептин двух факторов (город/время суток) место проживания достоверно влияет на все исследуемые показатели, что статистически подтверждает влияние загрязненного региона на гуморальные маркеры адаптации в слюне у лиц мужского пола.

У девушек загрязненного региона снижаются среднесуточные концентрации САОА и лептина без достоверного изменения кортизола и мелатонина. Суточная динамика отмечена только у кортизола с его повышением в вечернее время и понижением уровня САОА и лептина утром и вечером. По уровню мелатонина регистрируется противоположная контролю закономерность с повышением концентрации гормона утром и снижением вечером. Совместное влияние (ANOVA) факторов (город/время суток) у девушек показано для кортизола и мелатонина. Фактор «время суток» оказывал влияние с разной степенью выраженности на кортизол, САОА и лептин, а фактор «город» достоверно влиял на САОА и лептин. У девушек статистически подтверждается более выраженная роль суточной динамики на все исследуемые показатели гуморальной регуляции слюны.

Сравнение половых особенностей выявило наличие более выраженных изменений у юношей по исследуемым показателям адаптивной околосуточной регуляции ритмостаза, что послужило основанием для дополнительно изучения особенностей адаптации в загрязненном регионе у лиц мужского пола.

Влияние экологического неблагополучия на околосуточную динамику половых гормонов в смешанной слюне у юношей. Показана высокая

чувствительность к загрязнению окружающей среды мужского организма, в частности, половой системы мужчин (Rodprasert et al., 2023). Среди студентов мужского пола проведено изучение половых гормонов в смешанной слюне, что частично отражено в публикациях (Budkevich et al., 2017, Будкевич, Будкевич, 2017). У юношей в относительно чистом регионе в смешанной слюне были выявлены среднесуточные концентрации тестостерона 1,82 (1,65; 2,05) нмоль/л, эстрадиола 12,35 (8,9; 15,69) пг/мл и пролактина 10,0 (6,7; 11,7) мМЕ/л. Суточные колебания показаны у тестостерона с утренним повышением и вечерним снижением ($p < 0,01$) и пролактина с обратной динамикой ($p < 0,01$) утреннего снижения и вечернего повышения. У мужчин экспериментальной группы в сравнении с контролем достоверно возростала концентрация средних значений тестостерона ($p < 0,001$) в 2,3 раза, эстрадиола ($p < 0,001$) в 1,4 раза и пролактина ($p < 0,001$) в 4 раза. Утренне-вечерние различия в концентрации гормонов не выявлены. Однако, отмечено как утреннее, так и вечернее повышение концентрации всех гормонов в смешанной слюне юношей (Таблица 39).

Следовательно, у студентов мужского пола, проживающих в условиях экологического неблагополучия, в смешанной слюне выявляется повышение уровня тестостерона, эстрадиола и пролактина по средним показателям за весь период регистрации. Повышение уровня гормонов в утренние и вечерние часы сопровождается отсутствием между данными показателями достоверных различий. Полученные данные указывают на формирование внутрисистемной десинхронизации в гормональной регуляции половой системы у юношей.

Влияние экологического неблагополучия на динамику околосуточных показателей центральной нервной системы у юношей. В отдельных исследованиях изучали изменение околосуточной динамики показателей центральной нервной системы (ЦНС) у лиц мужского пола, что отражено в публикациях (Будкевич и др., 2011а; Будкевич и др., 2012а). В контрольной группе студентов из г. Ставрополь средние значения простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) за период дневного бодрствования достигали 242 (225; 256) мс. Динамика суточных изменений различалась достоверно ($p < 0,01$) с меньшим временем

реакции на световой раздражитель в утренние часы 230 (220; 246) мс и его ростом вечером до 256 (233; 283) мс. При наличии дифференцированного раздражителя и выборе сигнала в сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) увеличивалось среднесуточное время ответа до 265 (260; 300) мс и закономерно возрастал период СЗМР в утреннее, до 260 (260; 274) мс, и вечернее время до 279 (264; 300) мс, при этом вечером время ответа статистически значимо отличалось от утренних значений ($p < 0,001$).

Таблица 39 – Динамика колебания половых гормонов в смешанной слюне у юношей в условиях экологического неблагополучия

	n	Контроль, Ставрополь		n	УЭН, Невинномысск		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
тестостерон нмоль/л							
среднее за сутки	38	1,92±0,07 0,46	1,82 1,65/2,05	36	4,34±0,20 1,19	4,16 3,64/4,99	<0,001*
Утро	19	2,16±0,10 0,45	2,01 1,8/2,6	18	4,19±0,21 0,87	4,11 3,64/4,99	<0,001*
Вечер	19	1,68±0,08 0,34	1,68 1,4/1,92	18	4,48±0,34 1,45	4,28 3,30/5,69	<0,001*
P2		<0,01*			>0,05		
эстрадиол пг/мл							
среднее за сутки	38	12,80±0,73 4,47	12,35 8,9/15,69	36	16,86±0,73 4,36	17,75 12,8/21,2	<0,001*
Утро	19	12,40±0,99 4,32	12,00 8,9/15,31	18	16,95±1,03 4,38	18,15 12,7/21,3	<0,01*
Вечер	19	13,19±1,08 4,70	12,6 8,6/15,9	18	16,77±1,05 4,45	17,26 13,1/21,2	<0,05*
P2		>0,05			>0,05		
пролактин мМЕ/л							
среднее за сутки	38	9,79±0,62 3,8	10,0 6,7/11,7	36	38,93±3,21 19,23	41,81 21,0/54,0	<0,001*
Утро	19	7,99±0,75 3,29	8,30 4,9/10,0	18	43,74±4,36 18,51	43,68 33,0/55,0	<0,001*
Вечер	19	11,59±0,79 3,48	11,7 8,3/13,3	18	34,12±4,53 19,23	32,5 19,9/51,3	<0,001*
P2		<0,01*			>0,05		

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; * – достоверные различия при сравнении группы УЭН с контролем по критерию Манна – Уитни

В качестве индикатора функционального состояния на протяжении дневного бодрствования, отражающего вегетативное влияние и степень централизации управления сердечным ритмом, использовался индекс напряжения (ИН) по

Баевскому. По данным вариабельности сердечного ритма за светлый период суток в контрольной группе ИН составил 102 (65; 129) у.е. Утренний диапазон измерений характеризовался достоверно более высокими ($p<0,01$) значениями индекса до 127 (93; 158) у.е., в сравнении с вечерним временем 77 (38; 109) у.е., что соответствовало колебаниям вегетативной активности (Таблица 40).

Действие экологически неблагоприятных факторов внешней среды изменяло время реакции ЦНС на зрительный раздражитель у юношей, что приводило по сравнению с контролем к повышению среднесуточных значений ($p<0,001$) и было обусловлено значимым возрастанием утренних ($p<0,001$) и вечерних ($p<0,02$) показателей и исчезновением колебаний во времени реакции в течение дня.

Таблица 40 – Динамика зрительно-моторной реакции и индекса напряжения у юношей в условиях экологически неблагоприятия

	n	Контроль, Ставрополь		n	УЭН, Невинномысск		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
простая зрительно-моторная реакция (мс)							
среднее за сутки	50	243±4,5 32,1	242 225/256	50	278±4,7 33,3	270 255/296	<0,001*
Утро	25	230±4,3 21,7	230 220/246	25	273±6,3 31,6	260 255/300	<0,001*
Вечер	25	256±7,2 35,8	256 233/283	25	282±7,0 35,0	283 260/295	<0,02*
P2		<0,01*			>0,05		
сложная зрительно-моторная реакция (мс)							
среднее за сутки	50	276±2,9 20,4	265 260/300	50	322±5,4 38,3	333 300/345	<0,001*
Утро	25	267±2,5 12,5	260 260/274	25	304±6,9 34,3	300 274/340	<0,001*
Вечер	25	286±4,5 22,3	279 264/300	25	341±6,7 33,5	340 314/370	<0,001*
P2		<0,001*			<0,01*		
индекс напряжения по Баевскому (у.е.)							
среднее за сутки	36	103±8,9 53,2	102 65/129	36	175±11,4 68,3	166 130/209	<0,001*
Утро	18	129±12,3 52,4	127 93/158	18	125±7,0 29,6	130 106/148	>0,05
Вечер	18	76±9,5 40,2	77 38/109	18	225±13,7 58,1	209 174/266	<0,001*
P2		<0.01*			<0.001*		

Примечание: УЭН – условия экологического неблагоприятия; М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; * – достоверные различия при сравнении группы УЭН с контролем по критерию Манна – Уитни.

Аналогичные закономерности наблюдались и при проведении СЗМР с уменьшением среднесуточной скорости реакции ($p < 0,001$), а также достоверный рост времени реакции и утром ($p < 0,001$), и вечером ($p < 0,001$) при сохранении суточных утренне-вечерних различий ($p < 0,01$). Состояние вегетативной регуляции в опытной группе в сравнении с контролем характеризовалось значительным повышением ИН по показателю, рассчитанному как среднесуточное значение – 166 (130; 209) у.е. без достоверных различий утром, но с ростом централизации управления сердечным ритмом у опытной группы в вечернее время в 2,7 раза ($p < 0,001$).

Следовательно, у юношей в относительно благоприятных экологических условиях наблюдается адекватная регуляция ЦНС со значимой ритмической структурой утренне-вечерних изменений за период бодрствования, проявляющаяся в виде увеличения времени реакции на простой и сложный зрительный раздражители в вечерние часы со снижением степени централизации вегетативной регуляции по вариабельности сердечного ритма. Действие факторов среды в условиях экологического неблагополучия приводит к росту средних значений и сопровождается нарушениям суточной динамики скорости реакции на простой раздражитель. Время реакции на сложный раздражитель возрастает по среднесуточным показателям с сохранением суточной динамики, однако наблюдается ухудшение психомоторных характеристик как утром, так и вечером. По индексу напряжения регуляторных систем наблюдается рост среднесуточного показателя и значительная степень централизации управления сердечным ритмом в вечернее время. Полученные данные указывают на снижение функциональных возможностей ЦНС юношей в загрязненном регионе при тестировании на простых стереотипных действиях, ухудшение показателей в реакции на сложный раздражитель с вовлечением лобных отделов коры и рост централизации при регуляции ритма сердца в вечернее время. В экологически неблагоприятном регионе юноши характеризовались более лабильным ритмостазом в сравнении с девушками.

3.6 Экспериментальное влияние кадмия *in vitro* и на антиоксидантную систему крыс в модели экологического неблагополучия

Кадмий, накапливается в организме и его токсичность возникает при поглощении и накоплении определённой его концентрации в тканях сверх допустимого уровня, что оказывает неблагоприятное воздействие на метаболические процессы во всем организме. По данным литературы, в ряде исследований определения механизмов его токсичности был показан преимущественно оксидативный эффект с развитием окислительного стресса как одного из важнейших механизмов токсичности с нарушением функции эндокринной регуляции. Однако специфичность ритмических процессов на ранних этапах интоксикации была изучена слабо и без рассмотрения индивидуальных особенностей и хронотоксичности.

В наших исследованиях (Demchenkov et al., 2021) проведена оценка уровня токсического действия Cd в модельных системах на эритроцитах. С использованием световой микроскопии и атомно-силовой микроскопии (АСМ) оценивали контроль и эритроциты экспериментальных образцов (Э) обработанные различными концентрациями растворов хлорида кадмия (60 минут): 1 мкг/л (Э1), 10 мкг/л (Э10), 100 мкг/л (Э100) и 1000 мкг/л (Э1000). В контроле только 8% эритроцитов имели аномальную форму, а с ростом концентрации кадмия от 1 мкг/л до 1000 мкг/л доля аномальных эритроцитов достигала 67%, 80%, 95%, 98% соответственно, что выявило негативное воздействие повышение концентрации Cd, но не позволяло оценить состояние мембраны эритроцитов.

Результаты АСМ сканирования эритроцитов в модели трехмерного изображения были проанализированы морфологически и по показателям механических свойств мембраны. В контрольной группе аномальные формы эритроцитов отсутствовали (Приложение: Рисунок 5). При обработке эритроцитов хлоридом кадмия с различной концентрацией выявлены повреждения мембраны в зависимости от концентрации кадмия. При концентрации 1 мкг/л мембрана

выпячивается обратно в области углубления эритроцитов. В образце Э10 отмечено формирование единичных пиков в центральной впадине клеток. Увеличение концентрации до 100 мкг/л приводит к образованию цилиндрических эритроцитов, покрытых характерной шероховатостью по периферии. Максимальная концентрация раствора 1000 мкг/л привела в 98% случаев к потере первоначальной формы. Эритроциты приобрели патологическую сферическую форму и были покрыты многочисленными выростами и шипами. Для оценки механических свойств мембраны был проведен анализ поверхности клеток. В экспериментальных образцах значения коэффициента жесткости и модуля Юнга обработанных эритроцитов были достоверно выше значений клеток контрольного образца ($p < 0,05$). При инкубации образцов с хлоридом кадмия с ростом концентрации обнаружено увеличение жесткости мембраны эритроцитов (Рисунок 23).

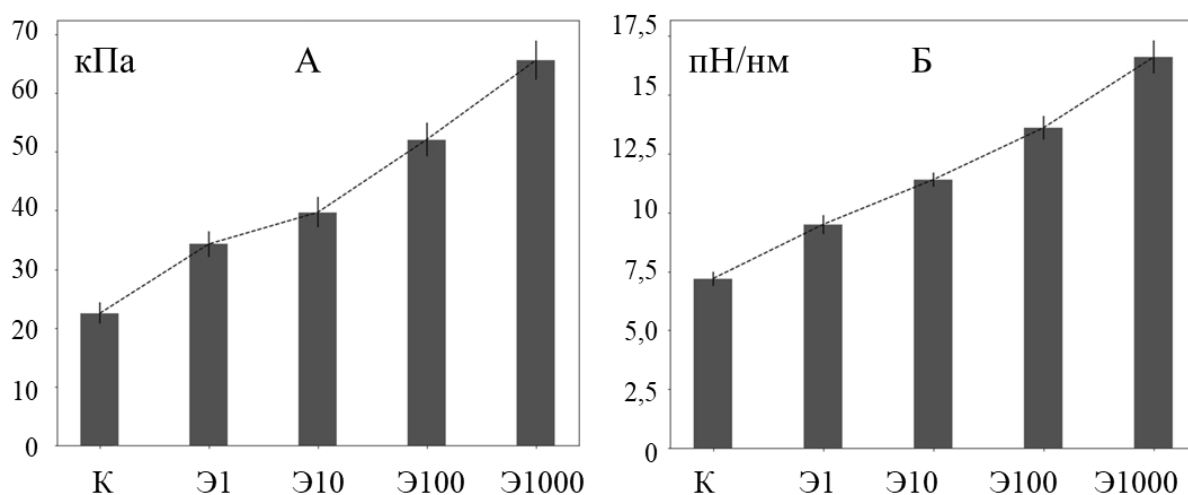


Рисунок 23 – Модуль Юнга (А) и коэффициент жесткости (Б) эритроцитов: контроль – К и экспериментальные образцы Э (концентрация CdCl_2 – 1 мкг/л; 10 мкг/л; 100 мкг/л; 1000 мкг/л)

Известно, что эритроциты, обработанные глутаровым альдегидом, имеют большой модуль Юнга по сравнению с нативными образцами (Yeow et al., 2017). Однако считается, что кратковременная фиксация позволяет сравнивать модули Юнга разных образцов, что подтверждается тем фактом, что разница между контрольным и экспериментальным образцами была статистически значимой во всех случаях и соответствует результатам подсчета количества патологических

клеток в каждом образце. Использование эритроцитарной модели позволило рассмотреть взаимодействие кадмия с клеточными структурами и выявить изменения в эритроцитах при концентрации кадмия 100 мкг/л, вызвавший морфологические изменения мембраны. Выбранная концентрация в 10 раз превышала уровень Cd в крови у рабочих (11,2 мкг/л), хронически подвергающихся воздействию кадмия (Lauwerys et al., 1979).

Для оценки токсических эффектов кадмия с использованием АСМ изучали эритроциты после инкубации с хлоридом кадмия при концентрации 100 мкг/л (15 минут). В контроле клетки были вогнутыми структурами с углублением в центре 0,3–0,6 мкм и возвышениями на краях 1,2–2,5 мкм (дискоциты) с медианой ($n=60$) площади клеток 42,2 (40,1; 44,9) мкм² и объемом 24,0 (22,4; 25,9) мкм³. В опыте после инкубации (15 минут) с кадмия хлоридом вызывало изменение формы эритроцитов и появление патологических форм эритроцитов (преимущественно сфероцитоз). Углубление в центре эритроцита сглаживалось, и в некоторых клетках формировались вершины 1,2–2,8 мкм. Обнаруживалось сжатие эритроцитов с достоверным ($p<0,01$) снижением площади поверхности эритроцитов 38,4 (38,3; 38,6) мкм² и объема 19,7 (19,6; 20,6) мкм³ ($p<0,05$) (Будкевич, Евдокимов, 2011, Будкевич и др., 2011).

Для оценки состояния гемоглобина проведена оценка спектров комбинационного рассеяния (СКР) по ранее выявленным особенностям изменения данных спектров при длине волны 532 нм (Власов и др, 2012). После краткосрочного (15 минут, 100 мкг/мл) воздействия CdCl₂ на клетки *in vitro* в сравнении с контролем не выявлено ($p>0,05$) изменение интенсивности полос, связанных с колебаниями порфирина в эритроцитах, однако уровень активности Na/K-АТФазы эритроцитов был снижен по сравнению с контролем на 31,8 % ($P<0,001$), что указывало на ингибирование кадмием активности мембранных ферментов (Таблица 41).

Следовательно, изучение повреждающего действия хлорида кадмия на морфофункциональные изменения эритроцитов в экспериментах *in vitro* выявило

методом АСМ повреждающее действие на мембрану эритроцитов, что приводит к образованию неспецифических (аномальных) форм клеток.

АСМ позволяет получать больше данных из образцов и обрабатывать их с помощью специального программного обеспечения. С увеличением концентрации хлорида кадмия коэффициент жесткости и модуль Юнга мембран эритроцитов увеличиваются. При концентрации хлорида кадмия 100 мкг/л обнаруживалось 95% аномальных эритроцитов (сжатие, снижение площади поверхности и объема), а уровень активность Na/K-АТФазы эритроцитов был снижен на 31,8%, без изменения показателей гемоглобина по показателям спектроскопии комбинационного рассеяния. Предполагается, что эритроциты теряют пластичность при нарушении деформируемости, связанном с изменением структуры цитоскелета и мембранных белков вследствие окислительного стресса, вызванного Cd.

Таблица 41 – Показатели спектроскопии комбинационного рассеяния гемоглобина и активности Na/K-АТФазы эритроцитов при действии хлорида кадмия *in vitro*

Показатель	Контроль (n=10)	100 мкг/л (n=10)	P
Относительное количество оксигемоглобина в эритроцитах ($I_{1375}/(I_{1355}+I_{1375})$)	0,50±0,004	0,49 ±0,004	0,55
Относительная способность гемоглобина связывать лиганды (I_{1355}/I_{1550})	1,06±0,026	1,06±0,026	0,37
Относительная способность гемоглобина выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580})	1,01±0,005	1,01±0,005	0,07
Сродство гемоглобина к лигандам (преимущественно O ₂) ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$)	1,06±0,031	1,06±0,031	0,76
Активность Na/K-АТФазы (мкмоль Р/ч на мл эритроцитов)	11,0±0,59	7,7±0,84	<0,001*

Примечание: данные в форме M±SD; M – среднее; SD-стандартное отклонение; * – значимые различия между группами (P<0,05) по критерию Манна – Уитни

Влияние перорального поступления кадмия на показатели антиоксидантной системы крыс. При пероральном поступлении кадмия у крыс (50 ppm) анализ концентрации Cd в крови и органах пищеварения выявил закономерный его рост (Таблица 42). Так, уровень накопления Cd различался в органах и превышал показатели контроля. Различия были отмечены в порядке от

минимальной к максимальной концентрации порядке возрастания: кровь (в 3,5 раза) < желудок (в 6,4 раза) < тонкий кишечник (в 11 раз) < печень (в 18 раз).

В реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) определяли уровень малонового диальдегида (МДА), являющегося продуктом перекисного окисления липидов. Во всех тканях экспериментальных животных отмечен закономерный рост МДА в сравнении с контролем (Таблица 43).

Таблица 42 – Накопление кадмия в тканях крыс при его пероральном поступлении

Исследуемый орган (мкг/кг)	Контрольная группа (n=7)		Экспериментальная группа (n=7)		P
	M±SD	Me (25;75)	M±SD	Me (25;75)	
Кровь (мкг/л)	1,45±0,14	1,45 (1,31;1,54)	5,12±0,24	5,12 (4,99; 5,28)	<0,001*
Тонкий кишечник	10,4±1,26	9,93 (9,76;11,56)	114±5,9	113 (109; 119)	<0,001*
Печень	16,0±1,69	16,18 (14,9;17,5)	288±40	294 (249; 316)	<0,001*
Желудок	1,49±0,16	1,4 (1,2;1,5)	8,9±0,9	8,7 (8,3; 9,8)	<0,001*

Примечание: М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; (25;75) – процентиля 25-й и 75-й; * – значимые различия между группами (P<0,05) по критерию Манна – Уитни

Таблица 43 – Уровень ТБК-активных продуктов (малоновый диальдегид) в тканях крыс при пероральном поступлении кадмия

Исследуемый орган	Контроль (n=7)		Эксперимент (n=7)		
	M±m SD	Me (25;75)	M± m SD	Me (25;75)	P
Плазма крови (мкмоль/л)	2,38±0,04 0,11	2,41 (2,28;2,42)	3,99±0,12 0,31	3,92 (3,79; 4,19) ↑	<0,02*
Тонкий кишечник мкмоль/г ткани	3,41±0,12 0,31	3,44 (3,12; 3,61)	7,71±0,14 0,36	7,67 (7,39; 7,88) ↑	<0,02*
Печень мкмоль/г ткани	4,88±0,11 0,28	4,84 (4,54; 5,14)	12,2±0,42 1,13	12,5 (11,33; 12,95) ↑	<0,02*
Желудок мкмоль/г ткани	2,12±0,04 0,09	2,13 (2,11; 2,18)	4,45±0,14 0,38	4,52 (3,98; 4,85) ↑	<0,02*

Примечание: М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й; ↓ и ↑ – значимые различия между группами, понижение или повышение в экспериментальной группе в сравнении с контролем (P<0,05) по критерию Манна – Уитни

Наиболее высокий уровень накопления ТБК-активных продуктов был в печени (2,5 раза), что соответствовало наибольшему накоплению кадмия. Данная закономерность соответствовала уровню накопления МДА: кровь (в 1,7 раза) <

желудок (в 2,1 раза) < тонкий кишечник (в 2,3 раз) < печень (в 2,5 раз). Учитывая прооксидантное действие кадмия, оценивали путь синтеза глутатиона и уровень ферментов в плазме крови у крыс при пероральном поступлении кадмия. Хроматографическим методом оценивали аминокислоты и метаболиты плазмы крови содержащих S-H и S-S группы. Известно, что данные соединения играют ключевую роль в регуляции антиоксидантной системы. При сравнительном анализе в экспериментальной группе показан рост уровня гомоцистеина в 3,1 раза и цистина в 3,2 раза (2*цистеин), с понижением концентрации метионина (на 20,6 %), что указывало на нарушение регуляции синтеза S-содержащих аминокислот. Одновременно был снижен уровень глицина (на 32,3%) и глутаминовой кислоты (глутамат) (на 38%), что приводило к закономерному снижению уровня трипептида глутатиона (на 39%). Употребление Cd также сопровождалось изменениями уровня ферментов антиоксидантной системы, участвующих наряду с глутатионом в предотвращении действия гидроперекисей липидов (Таблица 44).

Показано снижение уровня глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР), соответственно на 24,9% и 26,4%, что согласовывалось с со снижением глутатиона и ростом ТБК-активных продуктов. Отмечалось понижение концентрации ключевых ферментов антиоксидантной регуляции: супероксиддисмутаза (СОД) на 53% и каталазы (КАТ) на 90 %. При этом амперометрическая оценка водорастворимых метаболитов плазмы выявила снижение САОА на 90,5 %, что указывает на недостаточный баланс уровня антиоксидантной защиты не только в ферментативном звене, но и по широкому спектру веществ неферментативной природы в плазме крови.

Данные результаты подтверждают развитие оксидативного стресса у экспериментальных животных. В отдельных экспериментах на крысах при употреблении хлорида кадмия выявлены ряд изменений в структуре гемоглобина эритроцитов в сравнении с контролем, подтверждающие развитие оксидативного стресса (Таблица 45).

Таблица 44 – Показатели антиоксидантной системы синтеза глутатиона и уровня ферментов в плазме крови у крыс при пероральном поступлении кадмия

Исследуемые показатели	Контроль (n=15)		Эксперимент (n=15)		P	
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75		
Метионин мкмоль/л	71,2±3,89 15,1	71,3 57,8/87,9	56,5±4,34 16,8	56,9 39,6/71,5	↓	<0,05
Гомоцистеин ммоль/л	6,18±0,97 3,75	7,63 2,52/9,19	19,2±2,42 9,37	18,5 10,5/23,7	↑	<0,001
Серин ммоль/л	231±12,5 48,3	220 199/266	224±18,7 72,3	199 160/307	-	>0,05
Цистатионин мкмоль/л	45,5±3,41 13,2	42,8 34,2/52,1	46,7±3,97 15,4	41,1 34,2/53,0	-	>0,05
Цистин ммоль/л	70,6±2,77 10,7	71,6 62,5/78,6	228±15,3 59,1	216 197/254	↑	<0,001
Глицин ммоль/л	271±15,6 60,3	271 238/297	184±11,8 45,9	187 144/222	↓	<0,001
Глутамат ммоль/л	122±9,61 37,2	119 94,3/152	75,9±5,22 20,2	81,7 57,0/91,3	↓	<0,001
Глутатион мкмоль/л	5,54±0,23 0,89	5,35 4,72/6,33	3,39±0,25 0,95	3,57 2,49/4,21	↓	<0,001
ГП1 нг/мл	4,89±0,11 0,43	5,07 4,61/5,27	3,68±0,06 0,24	3,64 3,49/3,84	↓	<0,001
ГР нг/мл	1,33±0,08 0,29	1,32 1,09/1,44	0,98±0,08 0,29	0,96 0,78/1,13	↓	<0,001
СОД1 нг/мл	2,63±0,11 0,42	2,61 2,32/2,95	1,23±0,13 0,49	1,13 0,89/1,64	↓	<0,001
КАТ нг/мл	2,27±0,11 0,42	2,48 2,04/2,57	1,38±0,04 0,15	1,39 1,27/1,52	↓	<0,001
САОА мг/л	1,95±0,06 0,23	1,86 1,84/2,11	0,18±0,01 0,02	0,19 0,17/0,19	↓	<0,001

Примечание: ГП1 – Глутатионпероксидаза 1; ГР – Глутатионредуктаза; СОД1 – Супероксиддисмутаза 1; КАТ – Кatalаза; САОА – совокупная антиоксидантная активность; М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й; ↓ и ↑ – значимые различия между группами, понижение или повышение в экспериментальной группе в сравнении с контролем (P<0,05) по критерию Манна – Уитни

Известно, что полосы 1355 и 1375 см⁻¹ обусловлены симметричными колебаниями пиррольных колец гемоглобина и дезоксигемоглобина участвующих в связи с лигандами, а показатель интенсивности I1375/(I1355+I1375) указывает на относительное количество оксигемоглобина в крови (Власов и др., 2012). При оценке данного интегрального показателя выявлено достоверное (p<0,05) его снижение на 11% в экспериментальной группе. Это указывает на уменьшение количества оксигемоглобина в эритроцитах при действии кадмия *in vivo*. Другой показатель (I1355/I1550), отражающий относительную способность всего

гемоглобина в пробе связывать лиганды (в т.ч. O_2), в сравнении с контролем не изменялся ($p > 0,05$).

Таблица 45 – Показатели спектроскопии комбинационного рассеяния гемоглобина и активности Na/K-АТФазы эритроцитов крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Показатель	Контроль (n=15)	Эксперимент (n=15)	P
Относительное количество оксигемоглобина в эритроцитах ($I_{1375}/(I_{1355}+I_{1375})$)	$0,50 \pm 0,004$	$0,45 \pm 0,07$	<0,02*
Относительная способность гемоглобина связывать лиганды (I_{1355}/I_{1550})	$1,06 \pm 0,026$	$1,06 \pm 0,02$	0,53
Относительная способность гемоглобина выделять лиганды (I_{1375}/I_{1580})	$1,01 \pm 0,005$	$0,81 \pm 0,21$	<0,01*
Сродство гемоглобина к лигандам (преимущественно O_2) ($I_{1355}/I_{1550})/(I_{1375}/I_{1580})$)	$1,06 \pm 0,031$	$1,43 \pm 0,55$	<0,02*
Активность Na/K-АТФазы (мкмоль Р/ч на мл эритроцитов)	$14,7 \pm 0,8$	$9,3 \pm 0,98$	<0,001*

Примечание: данные в форме $M \pm SD$; M – среднее; SD-стандартное отклонение; * – значимые различия между группами ($P < 0,05$) по критерию Манна – Уитни

Состояние эритроцитов по относительной способности гемоглобина выделять лиганды оценивали по уровню соотношения I_{1375}/I_{1580} . Данный показатель достоверно снижался ($p < 0,05$) после действия кадмия на 25%. Следует отметить повышение соотношения абсолютных интенсивностей (I_{1355}/I_{1550}) / (I_{1375}/I_{1580}) на 26%, указывающее на рост сродства гемоглобина к лигандам и в первую очередь к кислороду. Повреждающее действие кадмия подтверждено изменением активности Na/K-АТФазы эритроцитов с ее снижением в 1,9 раза. Учитывая выявленную ключевую роль метаболизма глюкозы в регуляции циркадного окислительно-восстановительного статуса эритроцитов человека (Ch et al., 2021) проведена, оценка наличия ритмичности уровня глюкозы в эритроцитах контрольных и экспериментальных крыс (Рисунок 24).

Эритроциты крыс в первый день эксперимента после промывания подвергали инкубации со сменой температуры через 12-часовой период, что вызывает навязывание ритма уровня глюкозы у контрольных крыс. В экспериментальной группе, потреблявшей хлорид кадмия, уровень глюкозы в эритроцитах был снижен, и ритмичность, обнаруженная в контроле, не выявлялась,

что указывало на нарушение ритмичности в клетках, не связанной с генетическими механизмами.

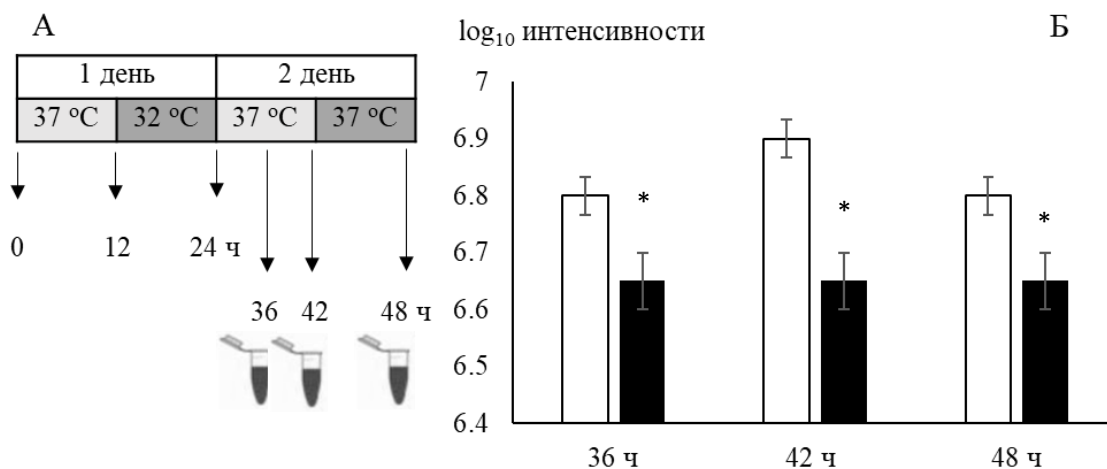


Рисунок 24 – Экспериментальная схема инкубации эритроцитов и отбора проб (А) и относительные показатели нормализованной интенсивности (log₁₀) для глюкозы в 3-х временных точках (Б) у крыс, контроль – светлые столбцы и эксперимент – темные столбцы (P<0,05), * – достоверные различия по критерию Манна – Уитни

Следовательно, в экспериментальной группе показано накопление металла в порядке возрастания: кровь < желудок < тонкий кишечник < печень. Аналогично накоплению металла в органах повышалась и концентрация продуктов окисления липидов по накоплению ТБК-активных продуктов. В плазме крови снижался синтез глутатиона, сопровождаясь 3-кратным повышением S-содержащих его предшественников – гомоцистеина и цистина при одновременном снижении концентрации метионина, глицина и глутаминовой кислоты. Нарушалась ферментативная активность со снижением глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и каталазы на фоне снижения САОА плазмы крови. В эритроцитах, по данным СКР, нарушена способность гемоглобина связывать кислород, снижена активность Na/K-АТФазы и нарушена ритмическая динамика уровня глюкозы, что подтверждает развитие оксидативного стресса у крыс самцов при пероральном поступлении хлорида кадмия в дозе 50 ppm.

Таким образом, хлорид кадмия *in vitro* повреждает мембраны эритроцитов со снижением активности Na/K-АТФазы, а его пероральное потребление крысами-самцами приводит к накоплению металла и ТБК-активных продуктов в тканях.

Окислительный стресс сопровождается снижением в плазме крови антиоксидантных ферментов, глутатиона, метионина, глицина и САОА, но повышаются уровни гомоцистеина и цистина. В эритроцитах крыс нарушена способность гемоглобина связывать кислород, снижается активность Na/K-АТФазы и нарушена ритмическая динамика уровня глюкозы.

3.7 Особенности циркадианной ритмичности у крыс в модели экологического неблагополучия

Ранее нами было показано нарушение ЦР вегетативной регуляции сердечного ритма у крыс-самцов, получавших хлорид кадмия (Будкевич и др., 2008). В данной главе представлены обобщённые результаты ряда исследований (Будкевич, 2010; Будкевич и др., 2012). Проведены продольные исследования с регистрацией показателей в 6 интервалах времени (10 ч, 14 ч, 18 ч, 22 ч, 2 ч, 6 ч). Сформированы две группы: контрольные животные ($n = 36$) и получавшие хлорид кадмия с питьевой водой в дозе 50 ppm. ($n = 36$). В плазме крови оценивали кортизол, пролактин, эстрадиол и тестостерон, а в дополнительных исследованиях аналогично оценивали мелатонин (контроль $n = 36$ и опыт $n = 36$). Данные подвергнуты дисперсионному анализу (ANOVA) с использованием теста Левина для проверки гомогенности дисперсий с представлением средних ($M \pm SD$) и оценки 24-часовой ритмичности, выполненной методом косинор-анализа (Zero-amplitude test – ZA-test, $n=6 \times 6$).

Двусторонним дисперсионным анализом с отдельными гормонами в качестве зависимой переменной, «группой» и «временем» в качестве фиксированных факторов показано изменение уровня гормонов. Фактор «времени» включал показатели по всем 6 временным периодам, а фактор «группа» – разделение на контроль / опыт с пероральным поступлением кадмия. Изучаемые факторы и их совместное влияние показаны со значительной долей эффекта на уровень

кортизола и в меньшей степени на изменение эстрадиола. При этом более высокую долю дисперсии, которая могла быть объяснена в модели, был фактор «времени». Мелатонин, тестостерон и пролактин подвержены влиянию как фактора «времени», так и совместному влиянию и «группы», и «времени». Фактор «времени» был также основным во влиянии на дисперсию в используемой модели (Таблица 46).

Таблица 46 – Влияние факторов времени и группы, и их взаимодействия на показатели уровня гормонов в плазме крови крыс

Показатели	Группа (контроль/опыт)			Время			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-значение, различия между группами с числом степеней свобод; η^2_p – эта-квадрата, размера эффекта различных переменных в моделях; P-уровень значимости F с достоверным уровнем различий (*)

Ключевым в регуляции ритмических функций является гормон эпифиза – мелатонин, участвующий в синхронизации функций периферических органов и тканях организма. В контрольной группе среднесуточное значение мелатонина составило $61,9 \pm 54$ пг/мл с закономерной динамикой ночного повышения и максимальным значением на хронограмме в 2 ч ночи 162 ± 12 пг/мл и минимальным снижением в светлое время суток (14 ч) до $15,4 \pm 1,5$ пг/мл. По данным косинор-анализа ритм был достоверно выражен (ZA-test: $F=69.97$; $p<0,001$) с акрофазой в 0,75 ч с амплитудой $67,8 \pm 4,3$ пг/мл (Рисунок 25).

В эксперименте среднее значение мелатонина за сутки не отличалось от контроля ($p>0,05$) и составило $58,2 \pm 39$ пг/мл, а среднее значение за дневной период было выше, чем у контроля ($p<0,01$). Структура ЦР аналогична контролю. Уровень в 2 ч ночи ниже контроля на 22,8% ($p<0,05$), а в 10 ч превышал контроль в 3 раза, что отразилось на амплитуде ритма. Косинор-анализ выявил ЦР (ZA-test: $F=15.5$; $p<0,001$) с акрофазой в 1,1 ч без достоверных отличий ($p<0,05$) и амплитудой $37,5 \pm 9$ пг/мл с достоверным ($p<0,001$) ее снижением. Кортизол – один из основных

гормонов стресс-реакции. Его средний уровень в контроле за сутки равен $33,6 \pm 6,4$ нг/мл и максимально повышен до $43,4 \pm 0,9$ нг/мл в 18 ч, перед началом ночной активности крыс, но не отличался ($p > 0,05$) между средними значениями за светлый и темный периоды суток. Косинор-анализ подтвердил ЦР (ZA-test: $F = 6,51$; $p = 0,004$) с акрофазой в 21,8 ч и амплитудой $4,7 \pm 0,5$ нг/мл (Рисунок 26).

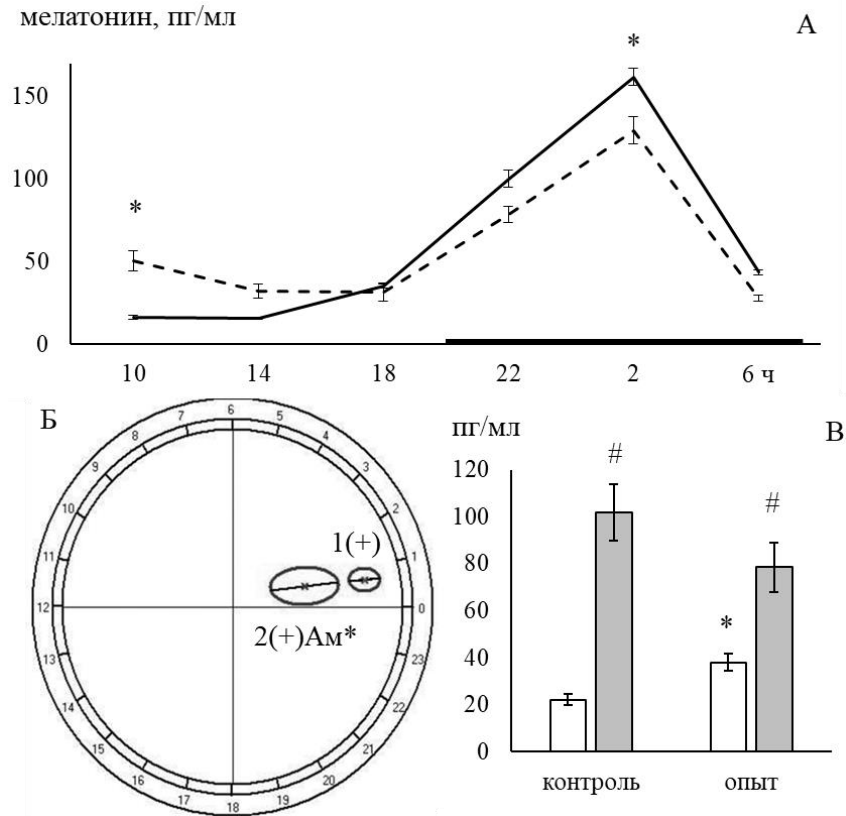


Рисунок 25 – Суточная динамика мелатонина в плазме крови крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия. А) хронограмма: контроль – сплошная линия и опыт – пунктирная линии, статистически значимые отличия экспериментальной группы от контроля (*) с учетом множественных сравнений (post hoc Тьюки HSD); Б) косинор-анализ: контроль – 1 и опыт – 2, (Zero-amplitude test) наличие/отсутствие достоверного 24-часового ритма (+/-); достоверные отличия амплитуды (Ам) и акрофаза (Аф) в экспериментальной группе от контроля (*); В) суммарные показатели в дневной и ночной период: 9–18 ч – светлый столбцы и 21–6 ч – темные столбцы; статистически значимые отличия между средними значениями ночного от дневного периодов (#) и экспериментальной группы от контроля (*) по критерию Манна – Уитни.

У получавших хлорид кадмия животных среднесуточный уровень кортизола был достоверно выше ($p < 0,01$) относительно контроля и составил $38,6 \pm 6,4$ нг/мл. В ночной период на хронограмме в данной группе обнаружены различия в

ритмичности с инвертированными значениями относительно контроля во всех временных точках с достоверным понижением в 2 ч ($p<0,01$) и повышением в 6 ч ($p<0,01$), что являлось максимальным уровнем за сутки равным $46,5\pm 1,5$ нг/мл. В дневной период сравнительный анализ выявил у экспериментальных животных повышение среднего уровня ($p<0,05$) на 17,3% относительно темнового периода, с повышением на хронограмме в 14 ч ($p<0,01$). Косинор-анализ по данным ZA-test не выявил 24-часовой ритм ($F=0,97$; $p=0,38$).

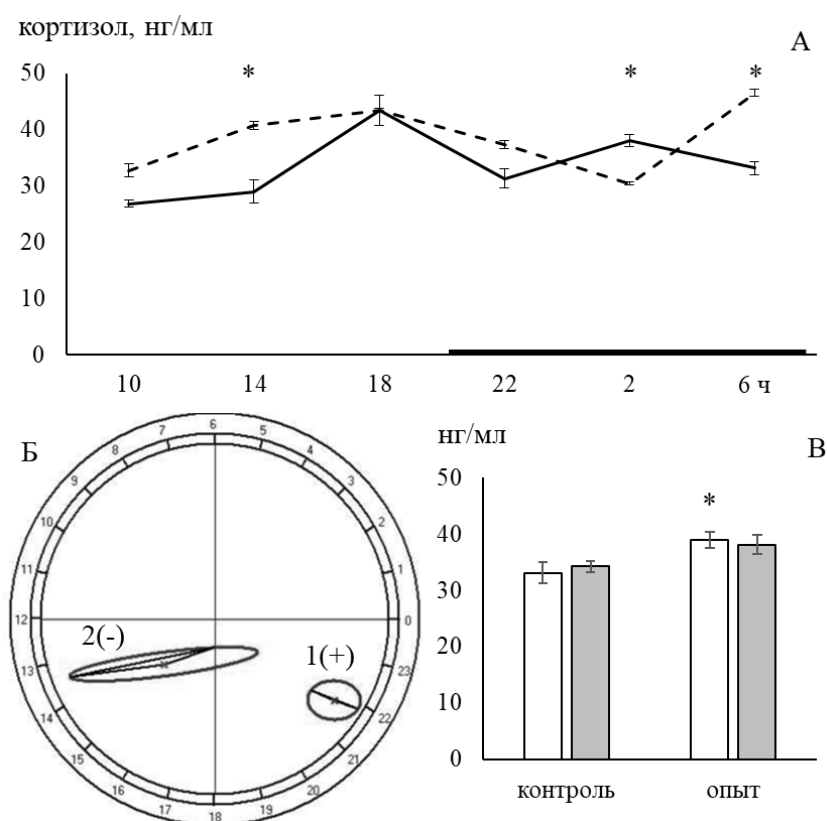


Рисунок 26 – Суточная динамика кортизола в плазме крови крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 25)

Концентрация среднесуточного уровня пролактина у контрольных животных достигала $9,9\pm 0,9$ нг/мл, а околосуточная его динамика характеризовалась ритмом с максимальным повышением в 10 ч до $11,2\pm 1,2$ нг/мл. В светлое время суток в отличие от ночи средний уровень был достоверно выше ($p<0,01$). По данным косинор-анализа, ритмичность была достоверной (ZA-test: $F=4,18$; $p=0,024$), а акрофаза приходилась на дневное время – 12 ч с амплитудой $0,5\pm 0,2$ нг/мл.

При поступлении в организм животных Cd среднесуточный уровень пролактина не изменялся ($p>0,05$), но ритмичность была изменена. Так, в дневное время суток, показатели уровня пролактина были в противофазе ($p<0,05$) к контролю в 10 ч и в 14 ч с максимальным повышением до $10,6\pm 0,3$ нг/мл. В опытной группе в темный период суток в сравнении со светлым (аналогично контролю) уровень гормона снижен ($p<0,001$), а в сравнении с контролем различий не выявлено ($p>0,05$). Косинор-анализ подтвердил наличие ритмичности (ZA-test: $F=5,59$; $p=0,008$) с акрофазой 13,4 ч и амплитудой $0,4\pm 0,03$ нг/мл без достоверных ($p>0,05$) отличий от контроля (Рисунок 27).

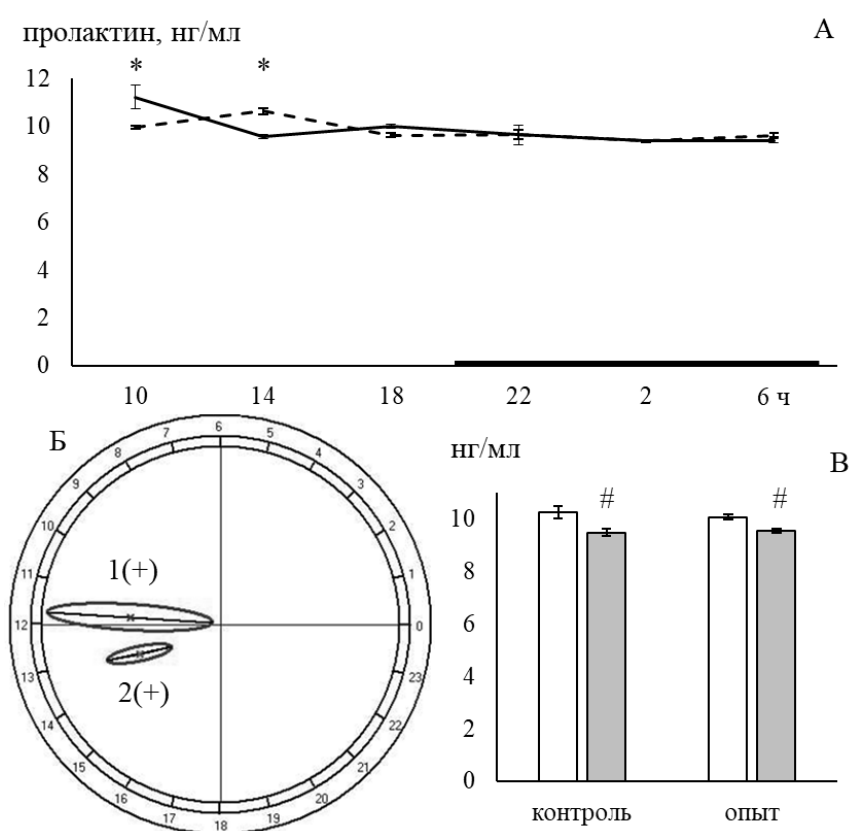


Рисунок 27 – Суточная динамика пролактина в плазме крови крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 25).

Уровень эстрадиола в контрольной группе в среднем за сутки составил $38,4\pm 3,7$ пг/мл с достоверным ($p<0,001$) повышением на 13% в световой период при сравнении с данными ночных показателей, что согласуется с подъёмом утром – 10 ч и днем – 14 ч. По данным косинор-анализа ритм был достоверен (ZA-test: $F=15,33$; $p<0,001$) с акрофазой 14 ч и амплитудой $3,7\pm 1,48$ пг/мл. Воздействие кадмия

привело к достоверному ($p<0,05$) снижению среднесуточного уровня до $36,4\pm 2,4$ пг/мл эстрадиола и среднедневного значения ($p<0,001$) на 11% от аналогичного периода у контроля. На хронограмме в светлый период выявлено достоверное ($p<0,01$) снижение только в 14 ч. При оценке ЦР косинор-анализом (ZA-test: $F=0,11$ $p=0,9$) 24-часовой ритм не обнаружен (Рисунок 28).

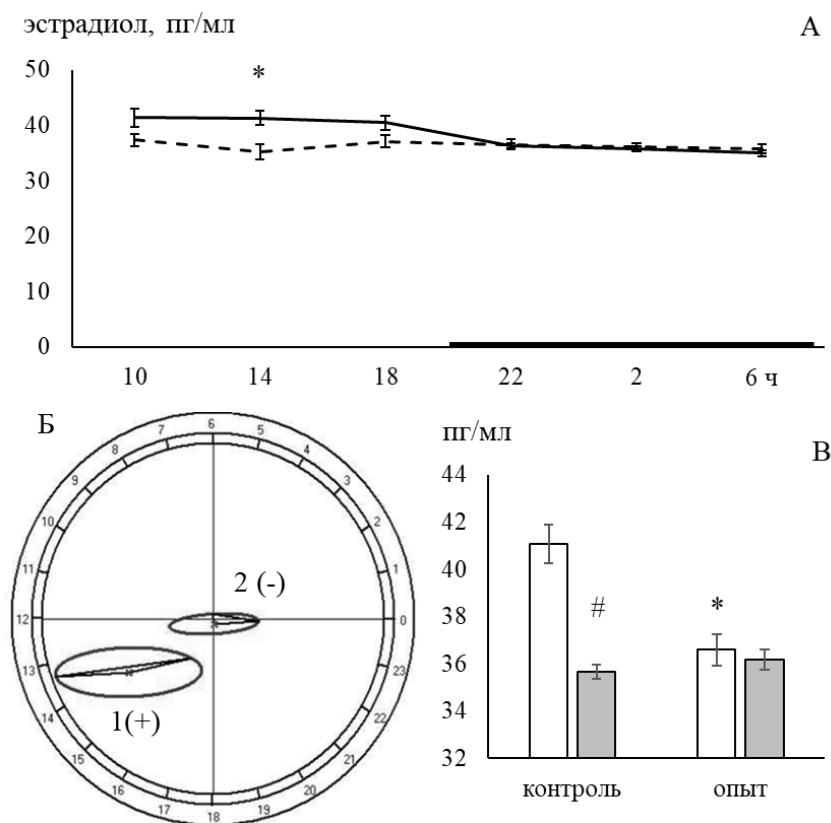


Рисунок 28 – Суточная динамика эстрадиола в плазме крови крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 25).

Среднесуточная оценка тестостерона в плазме крови у контрольных животных выявила его уровень – $9,8\pm 3,6$ нг/мл с достоверным ($p<0,01$) повышением среднего уровня в светлое время суток в сравнении с ночным. На хронограмме максимальное повышение отмечено в 18 ч – $14,4\pm 0,3$ нг/мл, а в модели косинор-анализа ритмичность была подтверждена (ZA-test: $F=32,07$ $p<0,0001$) с акрофазой в светлое время суток – 16,8 ч и амплитудой $4,1\pm 0,32$ нг/мл. В группе экспериментальных животных среднесуточные значения не отличались от контроля ($p>0,05$) с повышенным уровнем гормона в дневной период ($p<0,05$), но отличались достоверными ($p<0,01$) противофазными показателями в 2-х

временных точках этого периода. Так в сравнении с контролем в 10 ч отмечено максимальное повышение тестостерона до $15,6 \pm 0,8$ нг/мл и в 18 ч максимальное снижение до $5,4 \pm 2,4$ нг/мл. Косинор анализ (ZA-test: $F=4,369$ $p=0,021$) подтвердил ритмичность с достоверно ($p<0,05$) измененной 24-часовой ритмичностью. Акрофаза зарегистрирована раньше на 4,8 ч и приходилась на 12 ч, а амплитуда была в 1,6 раза и достигала $2,6 \pm 0,9$ нг/мл (Рисунок 29).

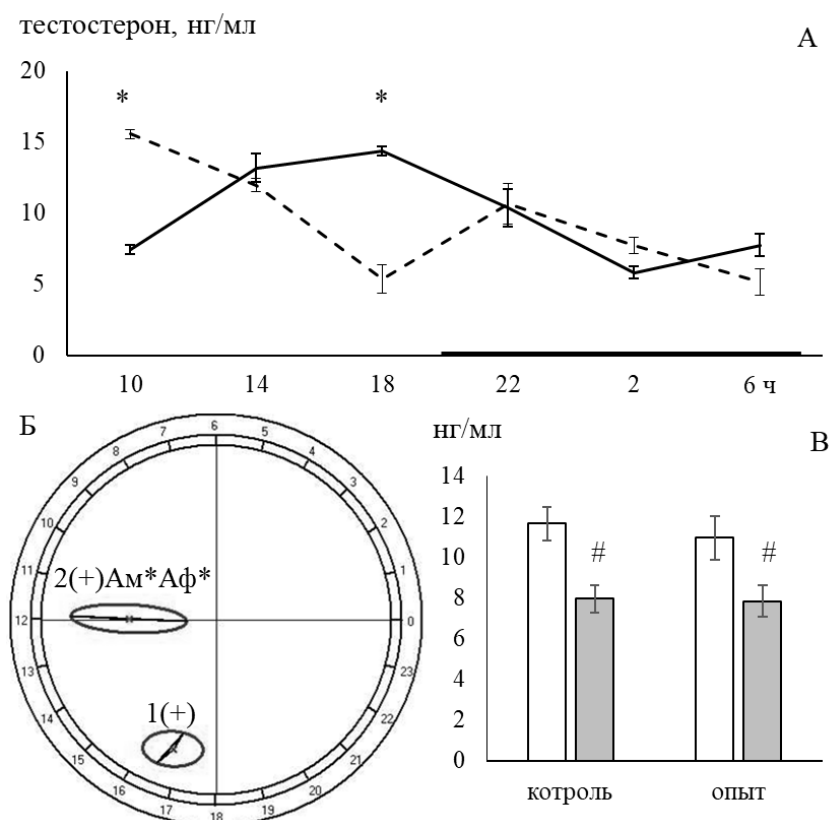


Рисунок 29 – Суточная динамика тестостерона в плазме крови крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 25).

Следовательно, пероральное поступление кадмия с питьевой водой приводило к среднесуточному повышению кортизола и снижению эстрадиола. На хронограммах большинство изменений отмечены в световой период, что согласуется с ростом среднего уровня мелатонина и кортизола и снижением эстрадиола в сравнении с контролем за период покоя животных в световой период суток, но без достоверных изменений средних значений гормонов за ночь. Если у контроля по всем гормонам регистрировался 24-часовой ритм, то в экспериментальной группе ритмические колебания эстрадиола и кортизола не

выявлялись, а ритм тестостерона был смещен на 4 ч с более ранней акрофазой и снижением амплитуды, а у мелатонина снижена амплитуда. Двусторонний дисперсионный анализ подтвердил изменения всех гормонов в зависимости от поступления кадмия и времени забора крови.

Наибольшей чувствительностью к данным факторам характеризовались кортизол и эстрадиол, а изменения мелатонина, пролактина и тестостерона в большей степени зависели от фактора «времени», а действие кадмия выявлено только при совместном действии факторов. Эти данные подтверждают роль кадмия в разрушении эндокринной функции самцов в критический период онтогенеза, что проявляется у взрослых животных и, в первую очередь, на уровне регуляции циркадианной ритмичности.

Циркадианная ритмичность поведения и метаболизма у крыс при действии хлорида кадмия. Исследования проводили в индивидуальных метаболических клетках после недельной адаптации и оценивали 3-суточные записи по 3-часовым интервалам. Двигательную активность и вертикальные стойки, показатель энергетического обмена / расхода энергии (ЕЕ) и дыхательный коэффициент (RQ) по данным непрямой респираторной калориметрии рассчитывали как среднее значение за 1 час. Потребление пищи и воды рассчитывали за 3-часовой период. Учитывая роль выявленных нарушений ЦР гормонов и роли нейроэндокринной регуляции во всех функциях организма, проводили изучение перорального поступления хлорида кадмия (50 ppm, 1 месяц) у половозрелых крыс-самцов (n=8, n=24 хронограммы) в сравнении с контролем (n=12, n=36 хронограмм). Масса тела крыс в конце исследования была достоверно ($p<0,01$) снижена 288 ± 3 г в сравнении с контролем 321 ± 8 г.

Данные обработаны двусторонним дисперсионным анализом (ANOVA) с рассмотрением показателей поведения и метаболизма в качестве зависимой переменной, «группой» и «временем» в качестве фиксированных факторов аналогично рассмотренному выше подходу. Изучаемые факторы и их совместное влияние показано со значительной долей эффекта на подвижность животных (двигательной активности и вертикальных стоек) и дыхательный коэффициент, что

закономерно имеет общие физиологические механизмы. Более высокая доля дисперсии могла быть объяснена в модели с факторами «время» и «группа», а совместное их влияние было менее выражено, но характеризовалось значительным размером эффекта. При этом различия были наиболее выражены по фактору «группа». Потребление пищи было подвержено влиянию как фактора «времени», так и совместному влиянию «группа/время». Потребление воды и расход энергии зависели по отдельности от каждого фактора, но совместного влияния они не оказывали. Снижение энергетических затрат зависело от употребления кадмия с наиболее высоким размером эффекта, что можно объяснить данной переменной в модели (Таблица 47).

Таблица 47 – Влияние факторов времени и группы, и их взаимодействия на показатели поведения и метаболизма у крыс

Показатели	Группа (контроль/опыт)			Время			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-значение, различия между группами с числом степеней свобод; η^2_p – эта-квадрата, размера эффекта различных переменных в моделях; P-уровень значимости F с достоверным уровнем различий (*)

Среднесуточный уровень двигательной активности в контрольной группе $178,5 \pm 112,1$ движений за час с закономерным и достоверным ($p < 0,001$) повышением ночной активности 3,6 раза в сравнении с дневной, что соответствует хронограмме с повышением активности в начале темного периода суток (18-21 ч) и максимумом во второй половине (3-6 ч) ночи. По данным косинор-анализа ритм был достоверно выражен (ZA-test: $F = 53.74$; $p < 0,001$) с акрофазой в 0,6 ч с амплитудой $116 \pm 21,7$ движений (Рисунок 30). В экспериментальной группе

среднее значение подвижности за сутки было снижено ($p<0,001$) на 53% при этом закономерность была аналогична контролю: в темный период активность снижена в сравнении со светлым ($p<0,001$). Поступление кадмия приводило к достоверному ($p<0,001$) снижению активности в ночное время в 2,2 раза с отличиями во всех точках ночного периода (Рисунок 30 А). По данным косинор-анализа (ZA-test: $F=37,1$; $p<0,001$) сохранялась аналогичная контролю структура ритма с более ранней акрофазой в 23,2 ч и амплитудой $57,2\pm 15,1$ с достоверным ($p<0,001$) смещением акрофазы на 1,4 ч и снижением ($p<0,001$) амплитуды ритма в 2 раза (Рисунок 30 Б).

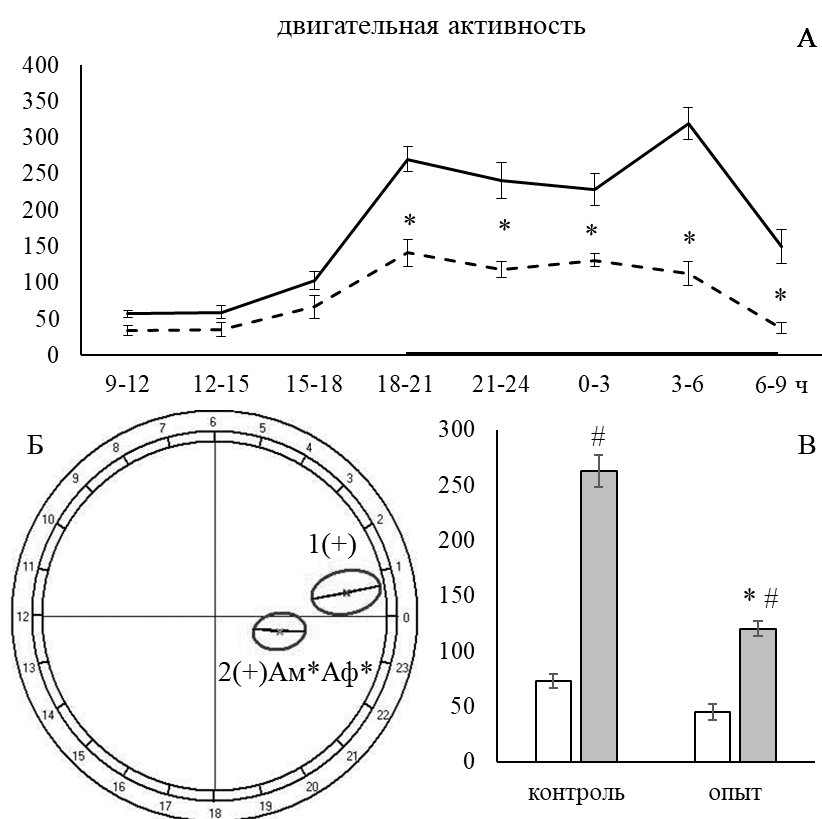


Рисунок 30 – Суточная динамика двигательной активности крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия А) хронограмма: контроль – сплошная линия и опыт – пунктирная линии, статистически значимые отличия экспериментальной группы от контроля (*) с учетом множественных сравнений (post hoc Тьюки HSD); Б) косинор-анализ: контроль – 1 и опыт – 2, (Zero-amplitude test) наличие/отсутствие достоверного 24-часового ритма (+/-); достоверные отличия амплитуды (Ам) и акрофаза (Аф) в экспериментальной группе от контроля (*); В) суммарные показатели в дневной и ночной период: 9-18 ч – светлый столбцы и 21-6 ч – темные столбцы; статистически значимые отличия между средними значениями ночного от дневного периодов (#) и экспериментальной группы от контроля (*) по критерию Манна – Уитни

Вертикальная подвижность в контрольной группе была согласована с горизонтальной и в среднем за сутки была равна $24 \pm 19,7$ движений с превалированием ночью в 7,8 раза выше дневной активности ($p < 0,001$). Максимальный подъем отмечен в 3-6 ч, а достоверный ритм (ZA-test: $F=67,8$; $p < 0,001$) с акрофазой в 1,5 ч и амплитудой $21,3 \pm 5,4$ движений выявлен по результатам косинор-анализа (Рисунок 31).

У животных, получавших хлорид кадмия, среднесуточный уровень вертикальной подвижности снижен ($p < 0,001$) в 2,4 раза, что обусловлено снижением ($p < 0,001$) ночной активности в 2,6 раза и подтверждается различиями на хронограмме в период 21–9 ч (Рисунок 31 А). Косинор-анализ (ZA-test: $F=37,4$; $p < 0,001$) выявил акрофазу в 23,6 ч с достоверно ($p < 0,001$) более ранней ее регистрацией (на 2,3 ч) и амплитудой $9,3 \pm 4,3$ вертикальных движений со снижением ($p < 0,002$) в 2,3 раза по сравнению с контролем (Рисунок 31 Б).

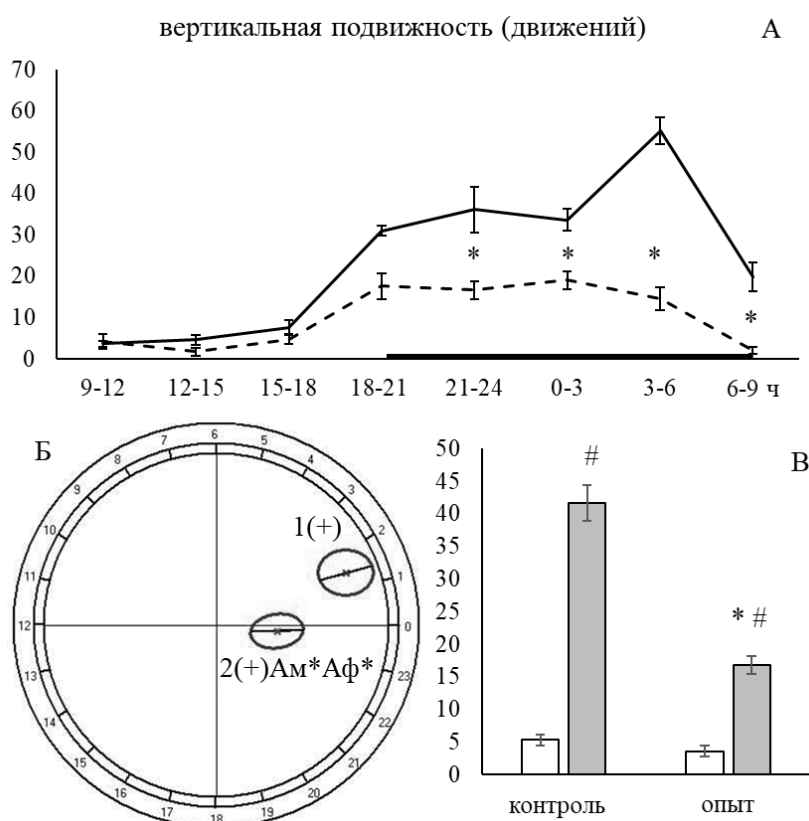


Рисунок 31 – Суточная динамика вертикальной двигательной активности крыс (вертикальных стоек) при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 30)

Потребление пищи у контрольных животных в среднем составило за сутки $2,2 \pm 1,9$ г в 3-часовой период. Максимальный уровень отмечался при наступлении темноты в 18–21 ч с дополнительным повышением в 3–6 ч. В сравнении со светлым периодом значительное повышение в 2,2 раза ($p < 0,01$) приходилось именно на темное время суток. Косинор-анализ обнаружил 24- часовой ритм (ZA-test: $F=17,2$; $p < 0,001$) с акрофазой в 22 ч и амплитудой $1,4 \pm 0,86$ г (Рисунок 32).

Сравнение экспериментальных животных с контролем не выявило отличий по средним значениям количества потребляемой пищи за сутки ($p > 0,05$). На хронограмме отмечено повышение ($p < 0,001$) потребления пищи в 15-18 ч и достоверное снижение ($p < 0,05$) в 3-6 ч, что проявлялось в уменьшенном ($p < 0,02$) потреблении пищи ночью на 39% у крыс, получавших Cd (Рисунок 32 В). Ритм зафиксирован (ZA-test: $F=33,47$; $p < 0,001$), но без достоверных различий ($p > 0,05$) акрофазы (19 ч), с достоверным ростом ($p < 0,05$) амплитуды в 1,6 раза до $2,3 \pm 0,76$ г (Рисунок 32 Б).

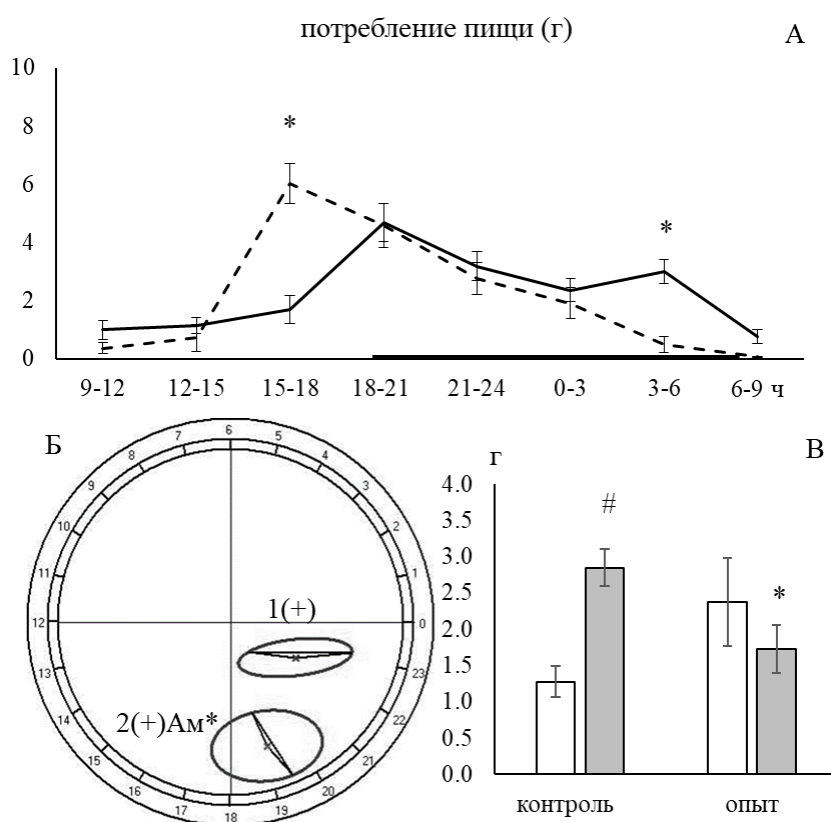


Рисунок 32 – Суточная динамика потребления пищи у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 30)

В группе контроля среднесуточное потребление воды в среднем за сутки было $3,4 \pm 3$ мл в исследуемый период и на хронограмме отмечен рост в начале ночи (18–21 ч) и в –6 ч, что закономерно сопровождалось повышением средних ночных значений в 3 раза ($p < 0,001$) относительно дня и аналогично структуре питания. Показана достоверная околосуточная ритмичность (ZA-test: $F=14,5$; $p < 0,001$) с акрофазой в 23,9 ч и амплитудой $2,0 \pm 1,2$ мл (Рисунок 33).

У животных опытной группы потребление воды по средним значениям за сутки было достоверно ($p < 0,05$) снижено на 33% относительно контроля. Объем выпиваемой воды в период ночной активности был с достоверным повышением ($p < 0,01$) относительно дня, различия ($p < 0,05$) на хронограмме выявлено только в одной точке (6–9 ч). По данным косинор-анализа ЦР не (Рисунок 33 Б).

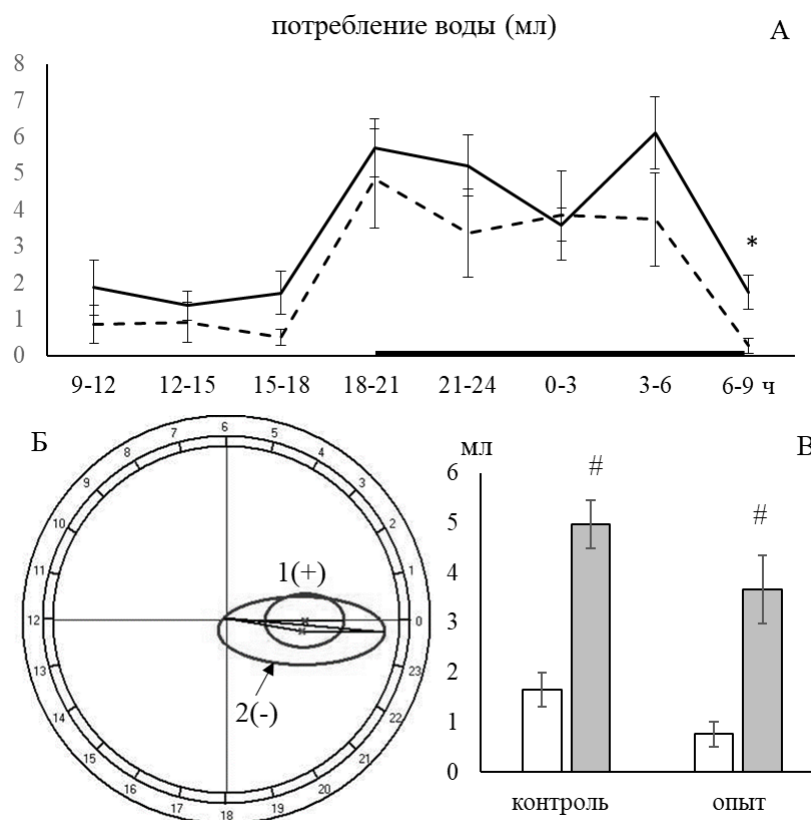


Рисунок 33 – Суточная динамика потребления воды у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 30)

Результаты непрямой калориметрии показали среднесуточный уровень ЕЕ 122 ± 23 ккал/день/кг^{0,75} в контрольной группе с ночным повышением ($p < 0,001$) на 18,8% относительно дневных показателей, но без значительных колебаний на

хронограмме. Ритмичность была достоверно выражена (ZA-test: $F=50$; $p<0,001$) с акрофазой в 23,5 ч и амплитудой $16\pm 7,7$ ккал/день/кг^{0,75}. В группе экспериментальных животных при сравнении с контролем среднесуточный показатель ЕЕ достоверно ($p<0,001$) снижен на 30 %, что согласуется со снижением ЕЕ на 30,2 % днем, и на 28 % ночью с сохранением межсуточных различий в 19 %. Циркадианная ритмичность по данным косинор-анализа была выражена (ZA-test: $F=46,4$; $p<0,001$) без достоверных ($p>0,05$) отличий амплитуды $17,5\pm 7,0$ ккал/день/кг^{0,75} и акрофазы в 22,5 ч (Рисунок 34).

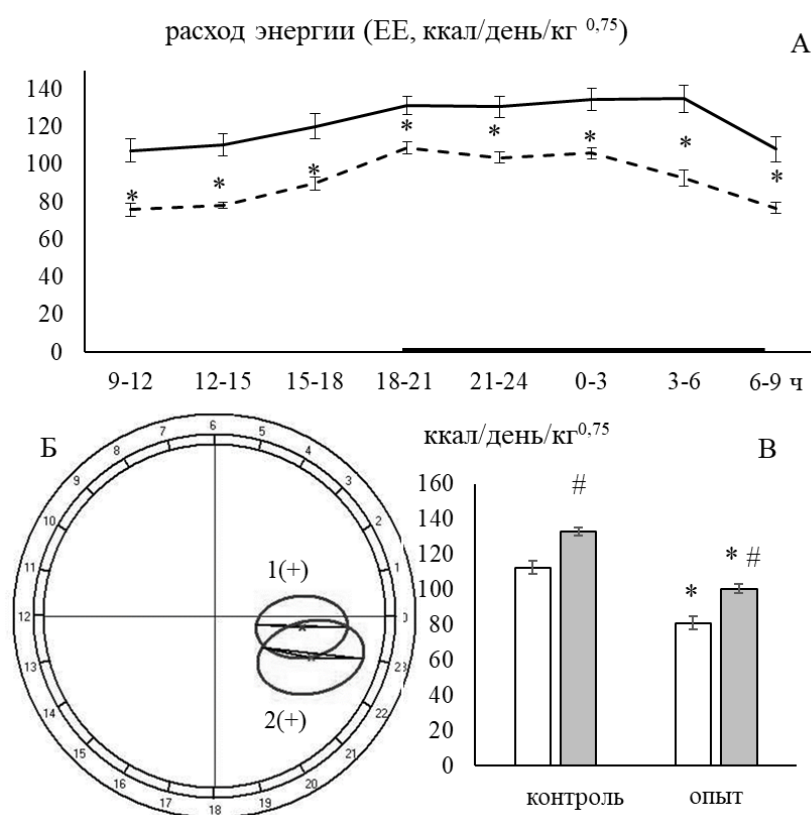


Рисунок 34 – Суточная динамика энергетического обмена у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 30)

Дыхательный коэффициент (RQ) в контрольной группе был закономерно согласован с ЕЕ и в среднем за сутки был равен $0,78\pm 0,06$ с достоверным ($p<0,001$) преобладанием ночных показателей на хронограмме (21–6 ч) и повышением среднего за ночь значения на 17%. Достоверный ритм (ZA-test: $F=109$; $p<0,001$) с акрофазой в 1,9 ч и амплитудой $0,075\pm 0,019$ выявлен по результатам косинор-анализа. У крыс, получавших кадмий, среднесуточный уровень RQ достоверно

($p < 0,001$) повышен на 10% ($0,86 \pm 0,08$) от контроля с ростом RQ ($p < 0,001$) на хронограмме с 15 до 3 ч, что соответствовало повышению среднего значения за темный и светлый периоды на 11% и 9%, соответственно. Разница между данными периодами была достоверна ($p < 0,001$) с ночным повышением на 15% (Рисунок 35).

Косинор-анализ (ZA-test: $F=38,5$; $p < 0,001$) выявил акрофазу в 23,6 ч с достоверно ($p < 0,001$) более ранней ее регистрацией на 2,3 ч и амплитуду $0,09 \pm 0,03$ без достоверных ($p > 0,05$) различий от контроля (Рисунок 35 Б). Следует отметить, что вечерний анализ глюкозы в плазме крови у экспериментальных крыс выявил ее уровень равный 7,9 (7,6; 8,2) ммоль/л, что достоверно выше ($p < 0,001$) контроля 5,7 (5,1; 6,1) ммоль/л.

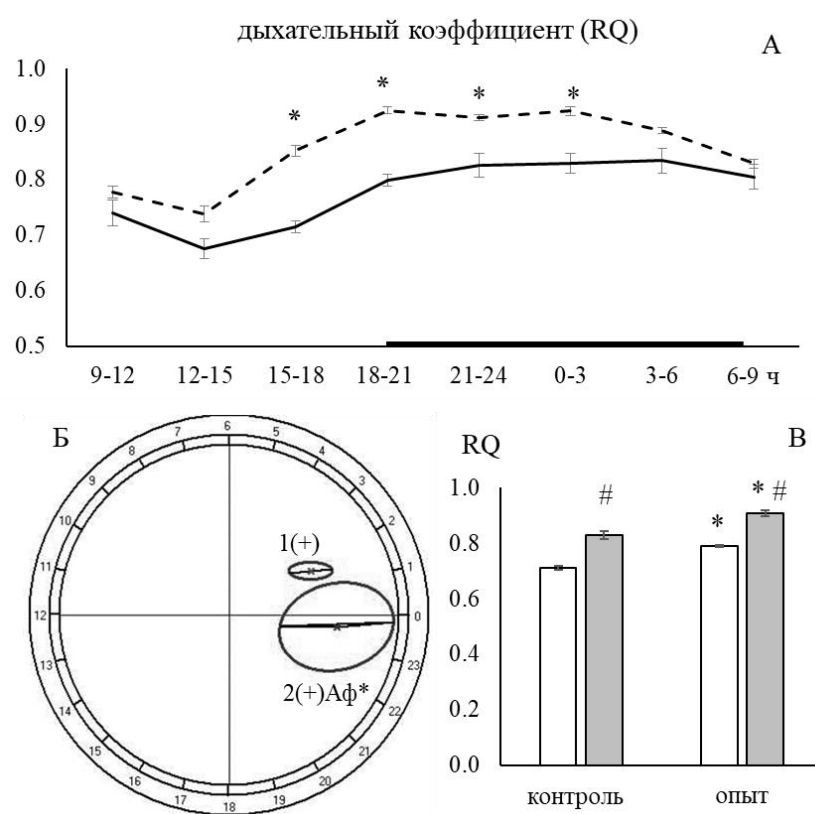


Рисунок 35 – Суточная динамика дыхательного коэффициента у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия (обозначения аналогичны Рисунку 30)

Следовательно, действие кадмия снижает среднесуточные показатели двигательной активности, потребления воды и расхода энергии, но повышает дыхательный коэффициент. Поскольку все показатели связаны с активностью животных, то выявленное на хронограммах снижение двигательной активности,

вертикальных стоек, потребления пищи и рост RQ отмечено преимущественно в ночной период, а изменение обмена веществ зафиксировано круглосуточно и сопровождается снижением массы тела. По данным косинор-анализа, показатели ритма двигательной активности и вертикальных стоек достоверно изменялись с более ранней акрофазой и снижением амплитуды. Сохранение 24-часовой ритмичности у опытных животных сопровождалось ростом амплитуды по употреблению пищи и более ранней акрофазой RQ, ростом уровня глюкозы в вечернее время, а по показателю расхода энергии различий не обнаружено. Ритм употребления воды был разрушен. Дисперсионный анализ подтвердил изменения всех показателей от времени, потребления кадмия и совместного влияния с наибольшей чувствительностью к данным факторам двигательной активности, вертикальных стоек и дыхательного коэффициента. Потребление пищи в большей степени зависели от фактора «времени» и были связаны с совместным влиянием факторов. Потребление воды и расход энергии изменялся при действии отдельных факторов без совместного их влияния. Полученные данные выявляют показатели поведения и энергетического обмена по результатам непрямой респираторной калориметрии изменяющиеся при употреблении пероральном употреблении кадмия.

Влияние особенностей поведения в открытом поле у крыс на хроноадаптацию в условиях поступления кадмия. Предварительно проведена оценка динамики массы тела самцов крыс ($n = 28$) при употреблении фруктозы с учетом их разделения на группы с разной активностью (Budkevich et al., 2015). Во всех группах в среднем масса составила $208,75 \pm 5,75$ г. У АК с высокой стрессоустойчивостью, употреблявших как воду, так и фруктозу, не наблюдалось достоверного роста массы тела в динамике с первой по десятую неделю ($p > 0,05$). Различий по массе тела между подгруппами крыс, употреблявших воду и фруктозу, также не было выявлено ($p > 0,05$). После трех недель употребления фруктозы у ПК с низкой стрессоустойчивостью выявлены достоверные различия в сравнении с данными первой недели исследования: прием раствора фруктозы вызвал рост медианы веса до 230 г (211; 266). Прибавка в весе в группе ПК составила 21 г, а во

всех остальных группах была незначительной, и в среднем составила 4,5 г. На 10 неделе показано заметное увеличение веса на 75 г ($p<0,001$), по сравнению начальным уровнем массы тела, что составило 35,8%. Животные остальных групп прибавили в весе на 40 г по медиане в сравнении с первым измерением. Следовательно, употребление фруктозы у АК (устойчивых к стрессу) не вызывало изменения массы тела, а у ПК (не устойчивых к стрессу), начиная с 7 недели, употребление фруктозы сопровождалось достоверным ростом массы тела по сравнению с активными животными (Budkevich et al., 2015).

Оценка поведения и метаболизма в индивидуальных клетках между крысами с поведенческими различиями в открытом поле показала наличие индивидуальных хронобиологических особенностей связанных со стрессоустойчивостью животных. Отмечались изменения в ЦР с амплитудно-фазовыми изменениями в горизонтальной активности, тенденции в смещении фаз расхода энергии, а у пассивных крыс не выявлены ЦР потребления пищи и воды (Будкевич, Будкевич, 2023). Дальнейшие исследования включали сравнительный анализ 4 групп, включая разделение по активности в открытом поле и по употреблению кадмия с питьевой водой: контроль без приема кадмия – крысы активные (АК) и пассивные (ПК); эксперимент с употреблением кадмия – активные (АКCd) и пассивные (ПКCd). В отдельных исследованиях (при участии М.В. Скороходовой) оценивали уровень глюкозы в плазме крови крыс (Таблица 48).

Таблица 48 – Уровень глюкозы (ммоль/л) у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Группы	Активные крысы (АК)			Пассивные крысы (ПК)			Р
	п	M±m; SD	Me; 25/75	п	M±m; SD	Me; 25/75	
контроль	9	5,02±0,13; 0,38	5,06; 4,89/5,21	9	6,20±0,05; 0,16	6,16; 6,08/6,39	P1<0,001 *
опыт (Cd)	9	7,49±0,18; 0,54	7,56; 7,13/7,95	9	8,16±0,13; 0,40	8,19; 7,83/8,31	P2<0,01 *
Р		P3<0,001 *			P4<0,001 *		

Примечания: М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й; Р – вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы с учетом множественного сравнения; * – статистически значимые значения при попарном сравнении post hoc (тест Тьюки HSD); P1 – различия между активными (АК) и пассивными (ПК) крысами; P2 – различия между АК и ПК при употреблении кадмия (Cd), P3 – различия между АК и АКCd, P4 – различия между ПК и ПКCd

В контроле ПК уровень глюкозы был достоверно выше, чем у АК. Под влиянием кадмия у ПКCd концентрация глюкозы повышалась в сравнении с АКCd, что сохранялась при сопоставлении опытных групп с контролем. Отмечено раздельное влияние кадмия ($F_{1/32} = 281,7$, $\eta^2_p = 0,9$, $p < 0,001$ для ANOVA) и поведения ($F_{1/32} = 49,6$, $\eta^2_p = 0,61$, $p < 0,001$) на уровень глюкозы (без совместного взаимодействия). Данные обработаны двусторонним дисперсионным анализом (ANOVA) с использованием рассматриваемых выше показателей поведения и обмена веществ в качестве зависимой переменной, а в качестве фиксированных параметров факторы «группа» (контроль / опыт) и «индивидуальность» (активные / пассивные) (Таблица 49).

Таблица 49 – Влияние факторов индивидуальности и группы, и их взаимодействия на показатели 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: (ANOVA) данные логарифмированы ($\log_{10}$) для нормализации распределения, F-значение, различия между группами с числом степеней свободы; η^2_p – эта-квадрата, размер эффекта различных переменных в моделях; P-уровнем значимости F с достоверным уровнем различий (*)

В исследовании показано совместное влияние данных факторов на горизонтальную активность, потребление пищи и воды, а наиболее значительное – на потребление энергии и дыхательный коэффициент. При этом влияние на RQ и различие между группами с высокой долей объяснимой дисперсии обусловлено именно совместным действием фактором и в меньшей степени изолированным действием каждого из них. Потребление воды и расход энергии зависели от «индивидуальности» с малым и высоким размерами эффекта, соответственно, а

совместное действие факторов повышало долю объяснимой дисперсии в модели выше средних значений по данным показателям. Уровень расхода энергии наряду с совместным действием факторов, обусловлен фактором «индивидуальность» со средним размером эффекта. Изученные виды горизонтальной и вертикальной активности зависели от употребления кадмия со средним уровнем эффекта, но горизонтальная двигательная активность характеризовалась зависимостью от совместного влияния факторов, что повышало размер доли, которую можно объяснить данной переменной в модели.

Активность животных в контрольных группах различалась между светлым и темным периодами суток. Результаты представлены с учетом множественных сравнений (Приложение: Таблица 13). Обнаружено различие значений в ночное время суток с понижением подвижности ПК в сравнении с АК при максимальной разнице в 03-06 ч. Косинор-анализ выявил достоверную ЦР в изучаемых группах: АК (ZA-test: $F=40,3$; $p<0,001$) с акрофазой в 1,7 ч и амплитудой 147 ± 56 движений и ПК (ZA-test: $F=48,2$; $p<0,001$) с акрофазой в 0,06 ч и амплитудой 65 ± 9 движений с ее достоверным снижением ($p<0,05$).

Поступление кадмия сохраняло суточную структуру с ночной активностью, но сопровождалось межгрупповыми различиями. Повышение активности в группе ПКCd при сравнении с АКCd отмечено по уровню средних значений за сутки, за день и ночь без различий по временным периодам. Достоверная ритмичность показана в косинор-анализе у АКCd (ZA-test: $F=38,5$; $p<0,001$) и ПКCd (ZA-test: $F=19,7$; $p<0,001$) с совпадающими акрофазами в 23,6 ч и в 23,3 ч и амплитудами $45,8\pm4$ и $78,1\pm40$ движений, соответственно, без достоверных различий ($p>0,05$). Сравнение экспериментальных крыс с контролем показал у активных животных понижение среднесуточных показателей за счет снижения средней подвижности в темное время суток и во всех рассматриваемых интервалах измерения с 21 до 9 ч. Данные подтверждалось оценкой 24-часовой ритмичности со снижением ($p<0,001$) у АКCd амплитуды в сравнении с АК на 69%. Сравнение групп ПК и ПКCd различий не выявило.

Показатели вертикальной активности животных (вертикальные стойки) (Приложение: Таблица 14) характеризовались общими закономерностями подвижности и не зависимо от индивидуальных различий поведения в открытом поле повышались в темное время суток и снижались в светлое время без различий между АК и ПК, что подтверждается косинор-анализом. Обнаружена достоверная ритмичность в группе АК (ZA-test: $F=68,2$; $p<0,001$) с акрофазой в 0,9 ч и амплитудой $21\pm 6,4$ вертикальная стойка и группе ПК (ZA-test: $F=50,5$; $p<0,001$) с акрофазой в 0,5 ч и амплитудой $19\pm 7,8$ вертикальных стоек, без достоверных различий ($p>0,05$).

Употребление Cd сохранило у крыс суточные различия с ростом активности в темное время, и при этом в группе ПКCd увеличилась вертикальная активность в светлый период суток в сравнении с АКCd. Сохранен достоверный 24-часовой ритм у АКCd (ZA-test: $F=48,9$; $p<0,001$) с акрофазой 0,07 ч и у ПКCd (ZA-test: $F=22,3$; $p<0,001$) с акрофазой 22,4 ч при одинаковой амплитуде $12\pm 2,5$ и $12\pm 6,8$ вертикальных стоек без различий ритмичности ($p>0,05$). У АКCd в сравнении контролем (АК) понижена вертикальная активность по среднесуточным, дневным и ночным значениям, и по зарегистрированным периодам с 21 до 9 ч во всех точках исследования. По результатам моделирования ритмичности амплитуда у АКCd снижена ($p<0,05$) на 43%. Животные группы ПКCd отличались от ПК только средним понижением данной активности за темный период суток, а ее снижение на хронограмме отмечено в 9–12 ч, 21–24 ч и 6–9 ч. Следует отметить у ПКCd смещение акрофазы на 2 ч ($p<0,05$) на более раннее время в сравнении с ПК.

Потребление пищи животными согласуется с их активностью ночью (Приложение: Таблица 15) и закономерно повышается при сравнении с дневным периодом во всех группах, не зависимо от индивидуальных поведенческих характеристик. Между группой ПК в сравнении с АК обнаружено повышенное потребление пищи в 18–21 ч. Однако, если у АК ритм был достоверным (ZA-test: $F=20,2$; $p<0,001$) с акрофазой в 4,3 ч и амплитудой $2,6\pm 1,2$ г, то у ПК при косинор-анализе эллипс доверительных интервалов пересекал центр координат, что указывало на отсутствие достоверной математической модели 24-часового ритма.

Между экспериментальными группами ПКCd и АКCd различия не выявлены. Достоверный 24-часовой ритм был только у АКCd (ZA-test: $F=15,0$; $p<0,001$) с акрофазой в 22 ч и амплитудой $1,58\pm0,86$ г, а в группе ПКCd циркадианная ритмика по результатам косинор-анализа не регистрировалась. У активных животных поступление кадмия (АКCd) приводило к разнонаправленным изменениям. С одной стороны, отмечен рост потребления пищи в 18–21 ч, а с другой – снижение в 6–9 ч в сравнении с АК, что проявилось, при сравнении ритмичности, смещением акрофазы на более раннее время на 6,3 ч в группе АКCd относительно АК при косинор-анализе. У животных в группе ПКCd при сравнении с ПК потребление пищи снижено по средним значениям за сутки и в ночные часы, а также на хронограмме в 18–21 ч и 21–24 ч. ЦР питания у ПК и ПКCd не обнаружен.

Потребление воды (Приложение: Таблица 16) сохраняет суточную динамику питания с повышением ночных значений в сравнении с дневными показателями у всех групп. Различия между АК и ПК не обнаружены, но при косинор-анализе у активных крыс ЦР достоверно выражен (ZA-test: $F=20,9$; $p<0,001$) с акрофазой в 23,1 ч и амплитудой $2,6\pm1,35$ мл, а ЦР у пассивных не регистрировался.

Действие кадмия вызвало снижение употребления воды в группе ПКCd в сравнении с АКCd по средним значениям за сутки, светлый и темный период, и на хронограмме в четыре интервала времени 18–21 ч, 21–24 ч, 3–6 ч и 6–9 ч. У крыс группы АКCd 24-часовой ритм был достоверным (ZA-test: $F=24,8$; $p<0,001$) с акрофазой в 0 (24) ч и амплитудой $3,7\pm2,9$ мл, а у ПКCd данная ритмичность не выявлена. У крыс АКCd в сравнении с АК потребление воды увеличивалось по среднесуточным, дневным и ночным показателям, что согласуется с ростом потребления в 0–3 ч 3–6 ч, но в ЦР амплитудно-фазовые отличия не обнаружены. У пассивных животных не выявлено достоверных различий по уровню потребления воды между ПКCd и ПК.

Результаты непрямой калориметрии при расчете расхода энергии (ЕЕ) в контрольных группах с различной активностью не выявили различий, но в обеих группах средний ЕЕ ночью выше дневных значений (Приложение: Таблица 17). Косинор-анализ показал достоверную 24-часовую ритмичность в данных группах:

АК (ZA-test: $F=6,44$; $p<0,01$) с акрофазой в 23,1 ч и амплитудой $16,2\pm9,5$ ккал/день/кг^{0,75} и ПК (ZA-test: $F=12,5$; $p<0,001$) с акрофазой в 22,7 ч и амплитудой $14,3\pm7,12$ ккал/день/кг^{0,75} без достоверных отличий ($p>0,05$).

У экспериментальных животных, употреблявших кадмий, сохранялась достоверная разница между светлым и темным периодами. В группе ПКCd при сравнении с АКCd выявлен рост ЕЕ по средним показателям (суточным, дневным и ночным) и во всех регистрируемых периодах. Достоверная ритмичность показана в косинор-анализе у АКCd (ZA-test: $F=43,0$; $p<0,001$) и ПКCd (ZA-test: $F=31,7$; $p<0,001$) с совпадающими акрофазами, соответственно, в 23,0 ч и в 23,8 ч, и амплитудами, соответственно $20,6\pm4,8$ и $19,0\pm6,6$ ккал/день/кг^{0,75}, без достоверных различий ($p>0,05$). Сравнение экспериментальных крыс с контролем не выявило у активных животных различий по всем рассматриваемым показателям, но среди пассивных животных кадмий вызывал повышение среднесуточного, среднего дневного и ночного ЕЕ при достоверном повышении в 3–6 ч относительно АКCd. Сравнение амплитуды и акрофазы групп ПК и ПКCd различий не выявило.

Дыхательный коэффициент (RQ) достоверно не отличался при сравнении АК и ПК по средним значениям и по регистрируемым периодам времени, а также в этих группах между светлым и темным периодами (Приложение: Таблица 18). ЦР был синхронизирован в обеих группах: АК (ZA-test: $F=10,7$; $p<0,001$) с акрофазой в 19,4 ч и амплитудой $0,09\pm0,07$, и ПК (ZA-test: $F=15,5$; $p<0,001$) с акрофазой в 19,9 ч и амплитудой $0,11\pm0,07$ без выявленных отличий ($p>0,05$).

В группах, подвергнутых воздействию кадмия, колебание день – ночь было достоверно с ростом RQ в темное время. Понижение RQ у ПКCd в сравнении с АКCd зарегистрировано в среднесуточном и среднем за день показателях, что согласуется с повышением RQ по точкам регистрации метаболизма. Достоверный 24-ритм RQ у АКCd (ZA-test: $F=39,9$; $p<0,001$) и ПКCd (ZA-test: $F=31,4$; $p<0,001$) с совпадающей акрофазой 0,21 ч и 0,45 ч, амплитудой $0,09\pm0,03$ и $0,11\pm0,07$, соответственно, без достоверных различий ритмичности ($p>0,05$). Сравнение активных животных показало, что RQ в группе АКCd по сравнению с АК выше по средним значениям за сутки, день и ночь, что соответствовало повышению в

периоды 6–9 ч – включения и 18–21 ч – выключения света, и все периоды ночи 21–6 ч, без достоверных различий показателей ЦР ($p > 0,05$). У пассивных крыс в группе ПКCd в сравнении с ПК снижено RQ связано с его более низким уровнем в светлое время суток и достоверным понижением в 15–18 ч. По показателям косинор-анализа амплитудно-фазовые достоверные изменения не выявлены.

Систематизация данных ритмостаза показала у контрольных животных отличие ПК от АК только по сниженной активности в ночное время, преимущественно 03-06 ч и росту потребления пищи в период выключения света (18–21). При поступлении Cd пассивные животные имели отличия от активных в росте средних значений двигательной активности и вертикальных стоек днем, с круглосуточным снижением потребления воды и увеличением расхода энергии.

Уровень дыхательного коэффициента указывал на преимущественное окисление углеводов у АКCd, а его снижение у ПКCd – на преобладание окисления жиров. У активных животных токсическое действие Cd понижает все виды активности, изменяет динамику потребления пищи, повышает потребление воды и дыхательный коэффициент. У ПК кадмий в ночное время снижает вертикальную активность и потребление пищи с ростом потребления энергии по всем средним значениям, что сопровождается дневным понижением дыхательного коэффициента (Таблица 50). Результаты дисперсионного анализа (ANOVA) выявили зависимость амплитуды ритма двигательной активности при совместном влиянии факторов «группа» и «индивидуальность» и фактора «группа» с высоким размером эффектов. Изменение амплитуды вертикальной подвижности достоверно зависело от поступления кадмия, а потребление пищи от индивидуальных особенностей крыс (Приложение: Таблица 19).

Анализ околосуточной ритмичности с использованием косинор-анализа показал достоверный ЦР по всем показателям кроме потребления пищи и воды. Данная ритмичность не регистрировалась у пассивных крыс. У контрольных животных закономерно выявлены различия амплитуды горизонтальной активности с ее повышением у АК и снижением у ПК. Поступление кадмия вызывает смещение

акрофазы на более раннее время по показателям вертикальной подвижности ПКСд и потребления пищи АКСд (Рисунок 36).

Таблица 50 – Сравнительный анализ суточной динамики показателей поведения и метаболизма у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

группа	Группы относительно которых идет сравнение							
	АК	АКСд	АК	ПК	АК	АКСд	АК	ПК
	Сравниваемая группа							
	ПК	ПКСд	АКСд	ПКСд	ПК	ПКСд	АКСд	ПКСд
	двигательная активность				вертикальная подвижность			
09–12	–	–	–	–	–	–	–	↓
12–15	–	–	–	–	–	–	–	–
15–18	–	–	–	–	–	–	–	–
18–21	–	–	–	–	–	–	–	–
21–24	–	–	↓	–	–	–	↓	↓
00–03	–	–	↓	–	–	–	↓	–
03–06	↓	–	↓	–	–	–	↓	–
06–09	–	–	↓	–	–	–	↓	↓
Сутки	–	↑	↓	–	–	–	↓	–
День	–	↑	–	–	–	↑	↓	–
Ночь	↓	↑	↓	–	–	–	↓	↓
	потребление пищи				потребление воды			
09–12	–	–	–	–	–	–	–	–
12–15	–	–	–	–	–	–	–	–
15–18	–	–	–	–	–	–	–	–
18–21	↑	–	↑	↓	–	↓	–	–
21–24	–	–	–	↓	–	↓	–	–
00–03	–	–	–	–	–	–	↑	–
03–06	–	–	–	–	–	↓	↑	–
06–09	–	–	↓	–	–	↓	–	–
Сутки	–	–	–	↓	–	↓	↑	–
День	–	–	–	–	–	↓	↑	–
Ночь	–	–	–	↓	–	↓	↑	–
	энергетический обмен				дыхательный коэффициент			
09–12	–	↑	–	–	–	↓	–	–
12–15	–	↑	–	–	–	↓	–	–
15–18	–	↑	–	–	–	↓	–	↓
18–21	–	↑	–	–	–	↓	↑	–
21–24	–	↑	–	–	–	↓	↑	–
00–03	–	↑	–	–	–	–	↑	–
03–06	–	↑	–	↑	–	↓	↑	–
06–09	–	↑	–	–	–	↓	↑	–
Сутки	–	↑	–	↑	–	↓	↑	–
День	–	↑	–	↑	–	↓	↑	↓
Ночь	–	↑	–	↑	–	↓	↑	–

Примечания: достоверные повышение (↑) и понижение (↓) показателей при сравнении различий пассивных (ПК) от активных (АК), при поступлении кадмия пассивных (ПКСд) от активных (АКСд) и экспериментальных с контролем: АКСд от АК и ПКСд от ПК

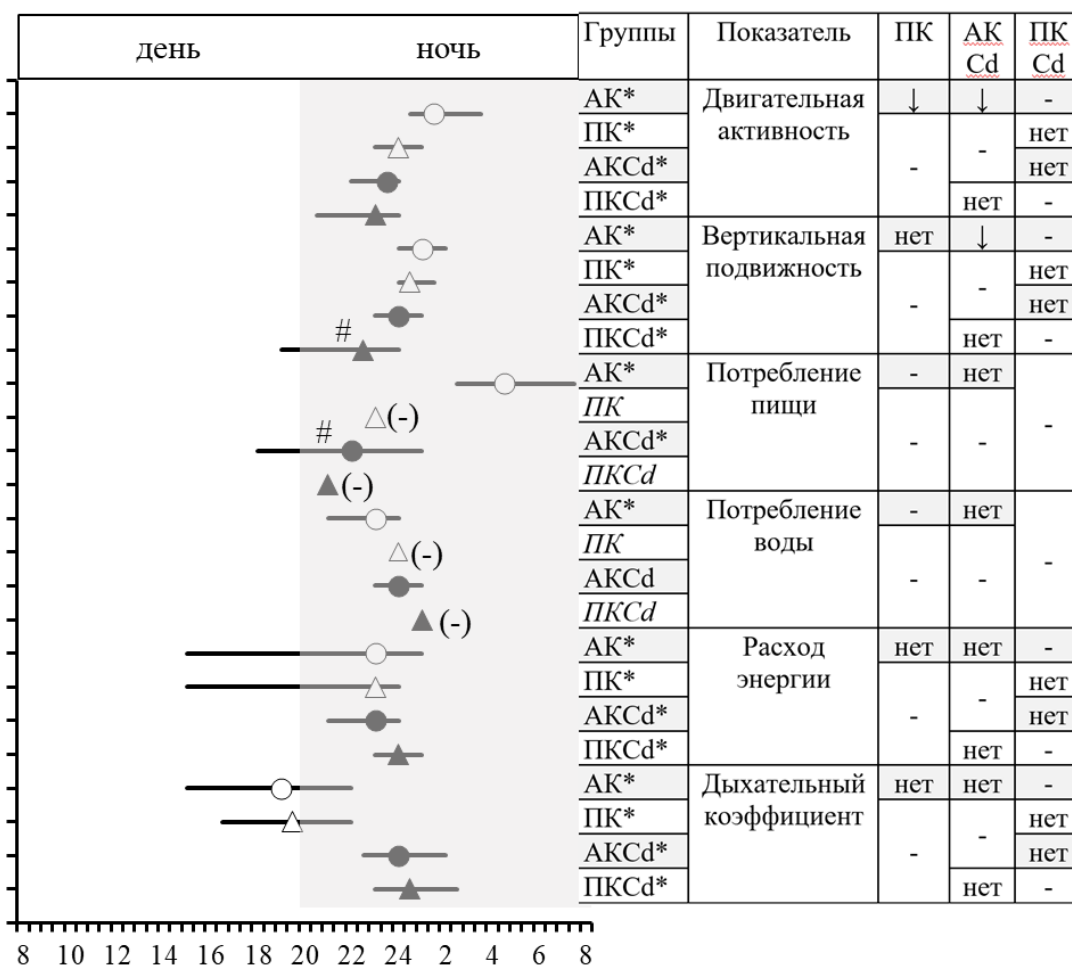


Рисунок 36 – Диаграмма акрофаз и амплитуды показателей поведения и метаболизма при пероральном поступлении хлорида кадмия (Cd, -●-, -▲-) у активных (АК, -○-) и пассивных (ПК, -△-) крыс; отсутствие (-) и наличие (*) 24-часовой ритмичности по данным косинор-анализа; достоверные различия ПК от АК, ПКCd от АКCd, АКCd от АК и ПКCd от ПК по акрофазе (#) и амплитуде с ее повышением (↑) и понижением (↓) или отсутствием отличий (нет)

Следовательно, у ПК повышен уровень глюкозы в крови, а длительное употребление фруктозы приводит к росту массы тела, что не выявлено у АК. ПК, в отличие АК, менее подвижны в ночное время со снижением амплитуды ЦР двигательной активности и разрушением ЦР потребления пищи и воды. Поступление Cd показало различия ПКCd от АКCd по показателям роста подвижности, расхода энергии со снижением потребления воды при преимущественном окислении жиров у ПКCd и углеводов у АКCd.

При сравнении с контролем, у АКCd снижаются все виды подвижности и их амплитуда ЦР. Потребление пищи изменяется при смене светового режима в

период переключения день – ночь отмечается рост, а на этапе ночь – день ее снижение, что проявляется в более ранней акрофазе.

Повышается потребление воды и дыхательный коэффициент с ростом окисления углеводов. При сравнении с контролем у ПКСd вертикальные стойки и потребление пищи снижено преимущественно в ночное время, однако повышается расход энергии с дневным снижением дыхательного коэффициента. По данным дисперсионного анализа, без учета суточной ритмичности индивидуальные особенности крыс и употребление кадмия оказывают совместное влияние на все показатели, кроме вертикальной подвижности, а изменение амплитуды зависит от данных факторов только в ритмичности горизонтальной двигательной активности, но с наличием изолированного влияния факторов на амплитудно-фазовые изменения всех показателей, кроме расхода энергии.

Полученные данные выявили роль индивидуальных особенностей активности крыс в открытом поле. У пассивных крыс (с низкой стрессоустойчивостью) снижена подвижность в темное время суток и ее амплитуда, отсутствует циркадианная ритмичность употребления пищи и воды, с повышением потребления пищи в период перехода день/ночь. Хронотоксическое действие кадмия проявляется от индивидуальных особенностей поведения в открытом поле. У пассивных, в отличие от активных крыс, повышается подвижность и расход энергии, что сопровождается снижением дыхательного коэффициента и потребления воды.

Использование пищевых компонентов с антиоксидантной активностью для снижения токсического действия кадмия. В модельных системах оксидативного стресса, обусловленного действием кадмия, показана антиоксидантная активность системы сырого молока (Будкевич и др., 2013). Во фракции молока без белка (осаждение сульфосалициловой кислотой) показано достоверное понижение ($p < 0,005$) суммарного содержания антиоксидантов (ССА) с ростом концентрации кадмия (Таблица 51), что указывает на роль белков в обеспечении защиты от окислительных процессов в пищевой системе молока.

Таблица 51 – Уровень ССА молока и безбелковой фракции в модельной системе при концентрации кадмия выше допустимой нормы

Уровень концентрации кадмия в модельной системе	ССА по концентрации галловой кислоты мг/л	
	Молоко	Безбелковая фракция
Уровень кадмия 0,03 мг/кг 1 ПДК	19,23±0,36 (n=7) 18,97 (18,45; 20,43)	13,68±0,06 (n=7) 13,70 (13,59; 13,83)
Уровень кадмия 0,06 мг/кг 2 ПДК	18,34±0,19 (n=7) 18,46 (17,84; 17,76)	12,77±0,21(n=7) 12,56 (12,20; 13,42)
p	0,125	0,004*

Примечание: ПДК (предельно допустимая концентрация) – максимальный уровень в соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011); М±m; Me (25-й и 75-й) М – среднее; m – стандартная ошибка среднего, Me – медиана; 25-й и 75-й – процентиля; * – достоверные различия (P<0,05) по критерию Манна – Уитни

На основе имеющаяся информации в области высоких технологий (Khramtsov et al., 2014) и анализа литературных данных об антиоксидантной активности молочной продукции (Khan et al., 2019) изучали антиоксидантную активность гидролизатов сывороточных белков молока (Будкевич и др., 2015, Будкевич и др., 2015а). Это позволило предложить способ получения гидролизата (Приложение: Рисунок 6) (Будкевич и др., 2020) и оценить уровень свободных аминокислот (Приложение: Рисунок 7) полученных гидролизатов. На уровень ССА оказывал влияние тип используемой бактериальной закваски и доля гидролизата. Было показано, что при использовании Бифилакт-Про в концентрации 20% (Г20) наилучшее значение ССА (Рисунок 37).

Для оценки данного кисломолочного продукта в условиях поступления кадмия у крыс (50 ppm) проведен эксперимент, в котором контролем служили животные, получавшие молоко (контроль 1) и продукт на основе закваски Бифилакт-Про с добавкой гидролизата сывороточного белка в концентрации 20% (КМП, Бифилакт-Про+Г20, контроль 2). Экспериментальные животные получали загрязнённое кадмием молоко (эксперимент 1) и (эксперимент 2) с данным молоком каждое животное получало кисломолочный продукт (Бифилакт-Про+Г20).

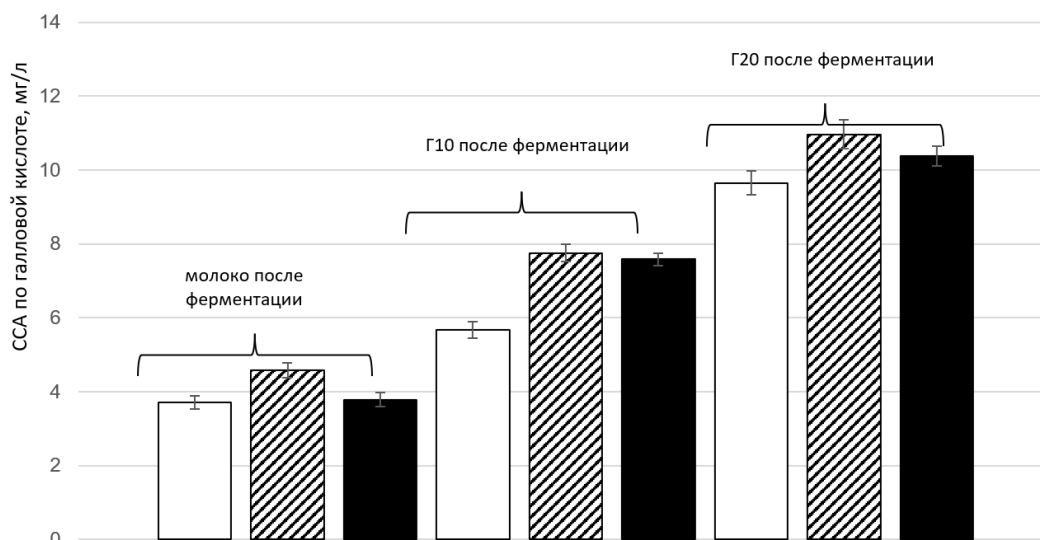


Рисунок 37 – Антиоксидантная активность после ферментации молока (контроль) и молока с добавкой гидролизата в концентрации 10% и 20% и бактериальных заквасок Бифилакт-АД (белый), Бифилакт-Про (штрих) и БК-Кефир-2 (черный)

У контрольных животных после 30 дней приема КМП отмечается достоверное снижение ТБК-активных продуктов в плазме крови, что указывало на выраженный антиоксидантный эффект. Действие кадмия в условиях потребления загрязненного молока сопровождалось повышением кадмия в плазме крови и ростом ТБК-активных продуктов, что подтверждает ранее проведенные исследования о возможности поступления кадмия в организм с молоком. Поступление кадмия и употребление КМП полностью не компенсирует повышение уровня кадмия и ТБК-активных продуктов, но это повышение в 2 раза ниже в сравнении с уровнем исследуемых показателей в эксперименте с употреблением только молока, загрязненного кадмием (Таблице 52).

Следовательно, белковая фракция молока проявляет антиоксидантную активность и сывороточные белки молока вносят существенный вклад в ее проявление. Полученный гидролизат представляет смесь пептидов и аминокислот. Бактериальная закваска Бифилакт-Про с добавлением 20% гидролизата сывороточного белка проявляет наибольшую антиоксидантную активность кисломолочного продукта после сквашивания. В эксперименте на крысах в условиях потребления данного продукта совместно с хлоридом кадмия (50 ppm, 1

месяц) показано снижение в 2 раза уровня металла в крови и ТБК-активных продуктов в плазме крови сравнении с употреблением в той же дозе Cd в молоке.

Таблица 52 – Уровень кадмия и ТБК-активных продуктов при поступлении кадмия с пищей и кисломолочным продуктом

Группа	Уровень кадмия в крови (мкг/л)			ТБК-активные продукты в плазме крови (мкмоль/л)	
	n	M±m SD	Me (25;75)	M±m SD	Me (25;75)
Контроль 1, молоко	7	1,14±0,05 0,14	1,17 (0,97; 1,24)	1,58±0,02 0,06	1,57 (1,52; 1,63)
Контроль 2 Бифилакт- Про+Г20	7	0,93±0,05 0,14	0,89 (0,85; 1,05)	1,24±0,03 0,09	1,25 (1,15; 1,31)
P1		>0,05			<0,001*
Эксперимент 1, Cd+молоко	7	4,58±0,10 0,26	4,58 (4,47; 4,77)	3,40±0,02 0,06	3,38 (3,36; 3,44)
P2		<0,001*			<0,001*
Эксперимент 2, Cd+ Бифилакт- Про+Г20	7	2,13±0,02 0,06	2,13 (2,09; 2,17)	1,73±0,05 0,13	1,70 (1,68; 1,86)
P3		<0,001*			<0,001*
P4		<0,001*			<0,001*

Примечание: Бифилакт-Про+Г20 – кисломолочный продукт с 20% добавкой гидролизата сывороточного белка; Me – медиана; 25-й и 75-й– процентиля; P – вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы с учетом множественного сравнения; * – статистически значимые значения при попарном сравнении post hoc (тест Тьюки HSD); P1 – различия между контролем 1 и 2; P2 – различия между Эксперимент 1 и Контроль 1; P3 – различия между Эксперимент 2 и Контроль 2; P4 – различия между Эксперимент 1 и Эксперимент 2

Действие лактулозы в модели in vitro на эритроциты и антиоксидантная активность в условиях действия кадмия. Выявлено, что эритроциты после инкубации с хлоридом кадмия при концентрации 100 мкг/л (15 минут), измеренные методом АСМ, характеризовались уменьшением площади поверхности, объема эритроцитов и снижением активности Na/K-АТФазы эритроцитов на 31,8% (Будкевич, Евдокимов, 2011, Будкевич и др., 2011a). Оценка морфологии эритроцитов с использованием АСМ выявила шероховатость на поверхности клеток в зависимости от производителя лактулозы после инкубации (15 мин, 37°C) эритроцитов с лактулозой в концентрации 5 мг/мл и активность Na/K-АТФазы эритроцитов после воздействия лактулозы увеличивалась во всех случаях действия олигосахарида по сравнению с контролем (Будкевич, Евдокимов,

2012). В эритроцитарной модели выявлен образец лактулозы с наиболее выраженным протективным эффектом (Будкевич, Евдокимов, 2011, Будкевич и др., 2011a), что было подтверждено в модели с липопротеидами желтка куриных яиц (Будкевич и др., 2013a) и позволило использовать данный образец лактулозы в синбиотическом продукте. В отдельных исследованиях ($n = 27$), эксперимент 3, (Cd+лактолоза), показано, что употребление животными кадмия в дозе 50 ppm сопровождалось ростом количества перекисей в плазме крови в сравнении с контролем. Добавление совместно с кадмием разных образцов лактулозы 5 мг/мл в течение 1 месяца снижало уровень ТБК-активных продуктов в плазме крови крыс, что указывает на антиоксидантный эффект (Будкевич и др., 2013a). Образец 3 вызвал достоверное снижение ТБК-активных продуктов в плазме крови в сравнении с употреблением кадмия ($p < 0,001$) и с употреблением лактулозы образца 1 ($p < 0,01$). Выявлены закономерности снижения ТБК-активных продуктов и совместный эффект лактулозы и других молекулярных компонентов сиропа лактулозы в экспериментах на животных при действии хлорида кадмия (Рисунок 38). Следовательно, лактулоза в модели *in vitro* и в экспериментах на животных на эритроциты проявляет антиоксидантный эффект при действии хлорида кадмия.

Влияние кисломолочного синбиотического продукта на хроноадаптацию у крыс в модели токсического десинхроноза. Исходя из представления об использовании функциональных продуктов питания для управления биоритмами (Будкевич и др., 2010a), рассматривались физиологические аспекты роли недостатка белкового питания и использования сывороточных белков молока. В отдельных исследованиях у крыс-самцов оценивали околосуточный ритм ТБК-активных продуктов в эритроцитах при стандартном световом режиме (12С:12Т). У всех животных не зависимо от рациона максимум значений приходился на начало темного времени суток. Смещение освещенности на 10 ч (10Т:14С) привела к повышению ТБК-активных продуктов и разрушению ЦР во всех группах.

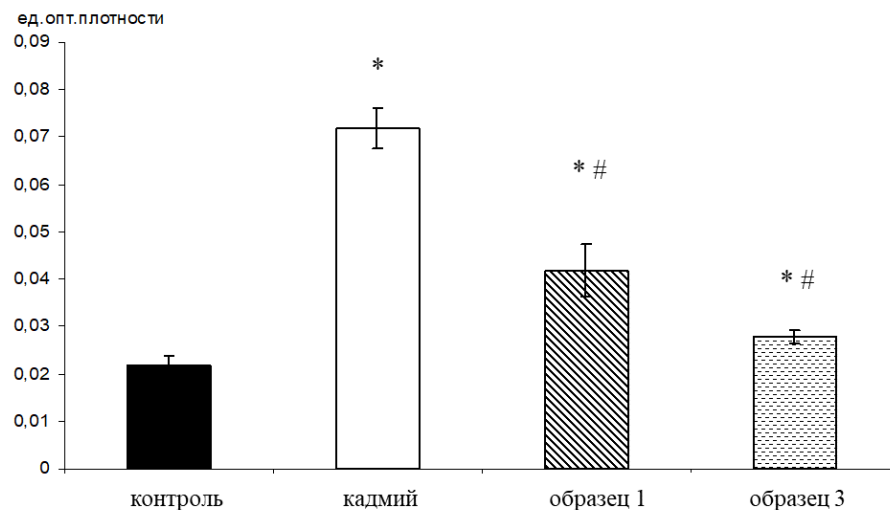


Рисунок 38 – Уровень ТБК-активных продукты (в ед. опт. плотности) в плазме крови крыс, потреблявших различные образцы лактулозы, при действии хлорида кадмия * – статистически значимые отличия от контроля; # – статистически значимые отличия от крыс, употреблявших кадмий (при попарном сравнении post hoc тест Тьюки HSD)

Через 2 недели нового светового режима показатель ТБК-активных продуктов восстанавливал ожидаемый ЦР у крыс, находившихся на рационе вивария с добавлением кисломолочного продукта и кисломолочного продукта с сывороточными белками. У крыс с низким уровнем белка в рационе формируется инвертированный ритм с повышенным содержанием ТБК-активных продуктов перед началом светлого периода суток (Будкевич, 2013). В аналогичных исследованиях с повышенным содержанием белка в рационе выявлен рост средних значений температуры и уровня кортизола, а восстановление ритма изучаемых параметров происходит раньше, чем у контроля (Будкевич, 2012).

На первом этапе контроль 1 сравнивали с контролем 3. Контроль 3 состоял из крыс-самцов, получавших 1 месяц СИН – синбиотический кисломолочный продукт из КМП с добавлением лактулозы (5 мг/мл). При двустороннем дисперсионном анализе (ANOVA) выбраны показатели, удовлетворяющие критерию Шапиро-Уилка и критерию Левена: двигательная активность, потребление энергии и дыхательный коэффициент. Они рассматривались в качестве зависимой переменной, в качестве фиксированных факторов рассматривали «группу» (контроль / СИН) и «время» (показатели по всем 8

временным периодам). Совместное влияние факторов выявлено только по изменению RQ ($F_{7,176}=2,39$, $\eta^2_p=0,087$, $p<0,05$) с размером эффекта выше среднего. Более значительным влиянием с объясняемой долей дисперсии характеризовался фактор «время» ($F_{7,176}=51,94$, $\eta^2_p=0,674$, $p<0,001$) и «группа» ($F_{1,176}=37,40$, $\eta^2_p=0,176$, $p<0,001$), что подтверждает изменение RQ за суточный период под действием употребления СИН. Отмечен среднесуточный, а также дневной и ночной рост RQ, а при *post hoc* сравнении выявлено его повышение в один период (12–15 ч) с сохранением ночного повышения показателя над дневными. В группе СИН потребление пищи и воды достоверно не отличались от контроля, но среднее значение вертикальной активности характеризовалось тенденцией к понижению в ночное время. Следует отметить, что все исследуемые показатели в обеих группах сохраняли достоверное ночное повышение значений в сравнении с дневным (Приложение: Таблица 20). В дальнейшем исследовали крыс-самцов (эксперимент 4), получавших 1 месяц Cd+синбиотический продукт (Cd+СИН) с дозой хлорида кадмия 50 ppm. В группе Cd+СИН в сравнении с крысами после поступления Cd и группой СИН снижается уровень кадмия в крови и концентрация ТБК-активных продуктов, что подтверждает физиологический эффект СИН (Таблица 53).

На третьем этапе в метаболических клетках проведено сравнение 3 групп животных, получавших раствор хлорида кадмия (Cd), употреблявших СИН и Cd+СИН с использованием двустороннего дисперсионного анализа. Показатели двигательной активности, потребление энергии и дыхательного коэффициента рассматривались в качестве зависимой переменной (по критерию Шапиро – Уилка). В качестве фиксированных факторов выбраны «группа» (контроль / СИН / Cd+СИН) и «время» (8 временных периодов). Совместное влияние факторов обнаружено по всем показателям с наибольшей ролью двигательной активности (Таблица 54).

При *post hoc* сравнении группы Cd+СИН с Cd показан рост двигательной активности в светлый период (15-18 ч) и ночное время (с 12 до 06 ч) с закономерной повышенной ночной активностью. Отличий Cd+СИН от СИН не обнаружено (Приложение: Таблица 21). Косинор-анализ подтвердил ЦР (ZA-test: $F=72,7$;

$p < 0,001$), однако модель не выявила достоверных амплитудно-фазовых различий в исследуемых группах (Рисунок 39).

Таблица 53 – Уровень кадмия и ТБК-активных продуктов у крыс при употреблении кисломолочного продукта с лактулозой

Группа	Уровень кадмия в крови (мкг/л)			ТБК-активные продукты в плазме крови (мкмоль/л)		
	n	M $\pm$ m SD	Me (25;75)	n	M $\pm$ m SD	Me (25;75)
Cd (+молоко)	7	4,58 $\pm$ 0,10 0,26	4,58 (4,47; 4,77)	7	3,40 $\pm$ 0,02 0,06	3,38 (3,36; 3,44)
СИН	7	0,98 $\pm$ 0,03 0,09	0,96 (0,89; 1,08)	7	1,24 $\pm$ 0,03 0,09	1,25 (1,15; 1,33)
Cd+СИН	7	0,73 $\pm$ 0,03 0,07	0,72 (0,65; 0,82)	7	0,98 $\pm$ 0,04 0,10	0,98 (0,85; 1,08)
P1		<0,001*			<0,001*	
P2		<0,05*			<0,001*	

Примечание: СИН – группа, употреблявшая синбиотический продукт (кисломолочный продукт с лактулозой) и совместно СИН и раствор кадмия (Cd+СИН); * – статистически значимые значения при попарном сравнении post hoc (тест Тьюки HSD); P1 – различия между группами Cd+СИН от Cd и P2 – различия между Cd+СИН от СИН

Таблица 54 – Влияние факторов времени и группы, и их взаимодействия на показатели поведения и метаболизма у крыс

Показатели	Группа (Cd / СИН / Cd+СИН)			Время (8 интервалов)			Группа/ Время		
	F _{2,200}	η^2_p	P	F _{7,200}	η^2_p	P	F _{14,200}	η^2_p	P
Двигательная активность	74,6	0,43	<0,001*	60,22	0,68	<0,001*	3,12	0,18	<0,001*
Энергетический обмен	158,3	0,61	<0,001*	38,9	0,58	<0,001*	2,15	0,13	<0,001*
Дыхательный коэффициент	33,4	0,25	<0,001*	27,3	0,43	<0,001*	2,26	0,14	<0,001*

Примечание: СИН – группа, употреблявшая синбиотический продукт; группа, употреблявшая раствор хлорида кадмия (Cd); и совместно СИН и раствор кадмия – Cd+СИН; показатели ANOVA: F-значение, различия между группами с числом степеней свободы; η^2_p – эта-квадрата, размера эффекта различных переменных в моделях; P-уровнем значимости F с достоверным уровнем различий (*)

Вертикальная активность Cd+СИН в сравнении с группой Cd, была повышена по средним значениям за сутки и ночные часы. В группе Cd+СИН повышение активности было в два периода: 21–24 ч и 00–03 ч. Отличий группы Cd+СИН от СИН не обнаружено, а ночная вертикальная активность выше в сравнении с дневной во всех трех группах. Показана 24-часовая ритмичность при

косинор-анализе в группе Cd+СИН (ZA-test: $F=154,9$; $p<0,001$) с достоверным ростом амплитуды на 88% в сравнении с группой Cd и отсутствием отличий от группы СИН (Рисунок 39; Приложение: Таблица 22).

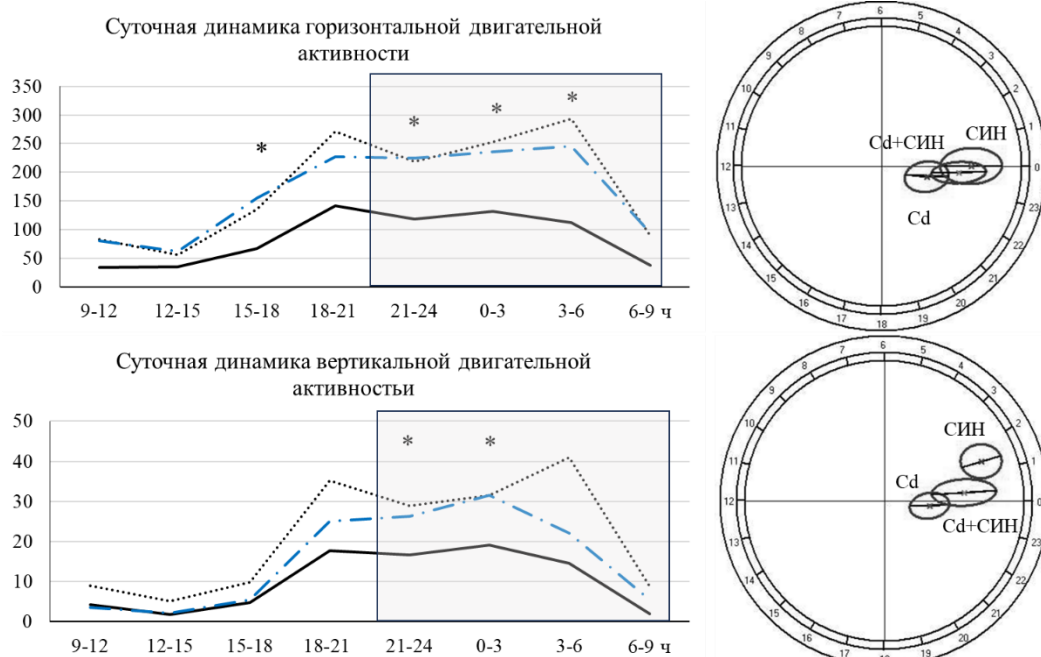


Рисунок 39 – Влияние синбиотического продукта на циркадный ритм двигательной активности крыс при токсическом десинхронозе: группа СИН – в рационе синбиотический продукт (пунктирная линия); группа Cd хлорид кадмия в дозе 50 ppm (сплошная линия); группа Cd+СИН – употребление хлорида кадмия и синбиотического продукта (линия точка-тире), * – статистически значимые различия между группами Cd+СИН и Cd; # между Cd+СИН и СИН; затененная область на хронограмме с 20 до 8 ч – темное время суток

Потребление пищи в группе Cd+СИН по сравнению с употреблением Cd характеризовалось ростом среднего значения только в ночное время, что соответствовало росту показателя в 00–03 ч и его снижению в 15–18 ч. Отличий группы Cd+СИН от СИН не обнаружено, а потребление пищи закономерно выше в темное время по сравнению со светлым периодом в группах СИН и Cd+СИН. В группе Cd+СИН по данным косинор-анализа ритмичность соответствовала околосуточной структуре (ZA-test: $F=193,3$; $p<0,001$). Сравнение с группой Cd показало достоверное ($p<0,02$) снижение на 26% амплитуды и смещением акрофазы на 4 ч (23,2 ч), что соответствовало восстановлению до показателей группы СИН (Рисунок 40; Приложение: Таблица 23).

Потребление воды у крыс Cd+СИН не отличалось от СИН и группы Cd, но в отдельный временной интервал переключения с темного на светлый период (6–9 ч) существовала тенденция к повышению потребления воды в сравнении с Cd. Во всех группах ночное потребление воды выше дневного периода. ЦР Cd+СИН (ZA-test: $F=105,2$; $p<0,001$) достоверно не отличалась от групп Cd и СИН (Рисунок 40; Приложение: Таблица 24).

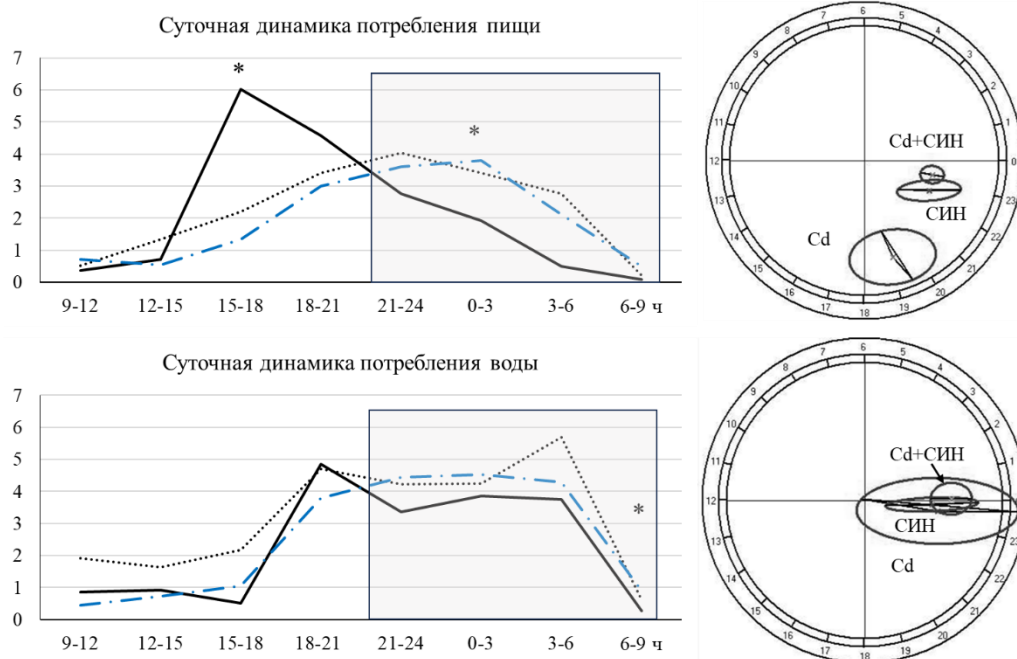


Рисунок 40 – Влияние синбиотического продукта на циркадный ритм потребления пищи и воды при токсическом десинхронозе (обозначения аналогичные Рисунку 39)

Расход энергии группы СИН возрастает в период 15-18 ч и продолжается до 6-9 ч. Сравнение Cd+СИН с группой СИН показало снижение среднего значения потребления энергии за светлый период с достоверным ее снижением в 9-12 ч, однако во всех группах сохраняется повышенное потребление энергии в темное время по сравнению со светлым периодом. По результатам косинор-анализа в группе Cd+СИН показана циркадианная ритмичность (ZA-test: $F=41,3$; $p<0,001$) без амплитудно-фазовых отличий в сравнении с группами Cd и СИН (Рисунок 41; Приложение: Таблица 25).

В группе Cd+СИН показатель дыхательного коэффициента (RQ) в сравнении с группой Cd был снижен по среднесуточному уровню и за дневной период.

Полученные данные согласуются с дисперсионным анализом (Таблица 54), а попарное *post hoc* сравнение данных групп показало снижение RQ в 15–18 ч и 18–21 ч и отсутствие различий между Cd+СИН и СИН. Во всех группах в ночное время повышен показатель RQ. Косинор-анализ подтвердил ЦР (ZA-test: $F=15,4$; $p<0,001$), однако модель не выявила достоверных амплитудно-фазовых различий в исследуемых группах (Рисунок 41; Приложение: Таблица 26).

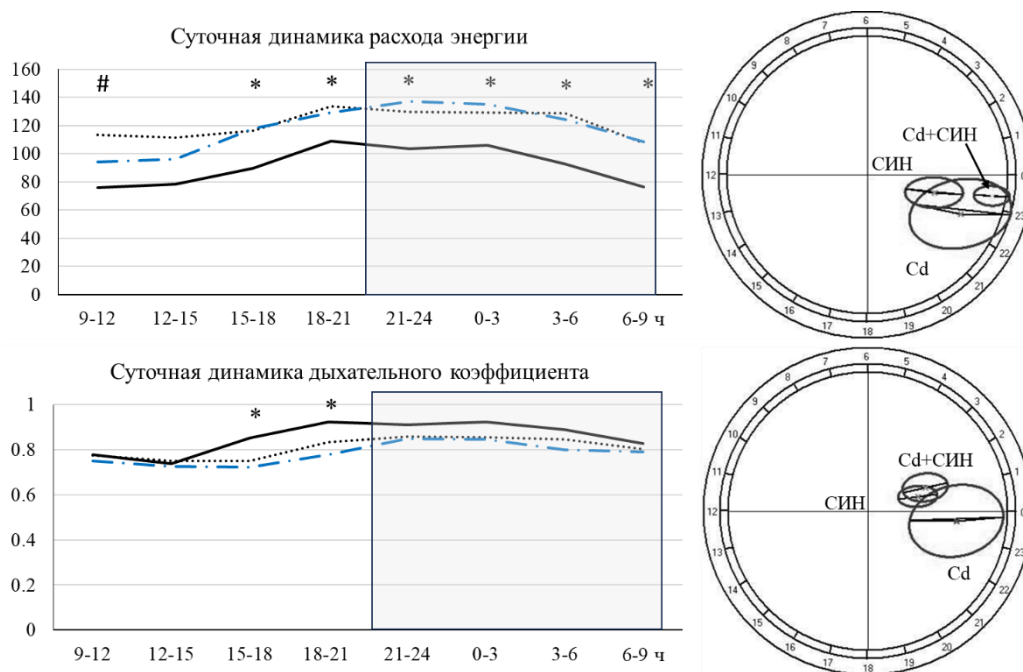


Рисунок 41 – Влияние симбиотического продукта на циркадный ритм энергетического обмена и дыхательный коэффициент при токсическом десинхронозе (обозначения аналогичные Рисунок 39).

Следовательно, употребление СИН в сравнении с контролем сопровождается только достоверным ростом RQ по среднесуточным, ночным и дневным значениям, а достоверное повышение в 12–15 ч сопровождается снижением амплитуды ЦР. У крыс при пероральном потреблении хлорида кадмия совместно с синбиотическим молочным продуктом наблюдается снижение в плазме крови концентрации Cd и уровня ТБК-активных продуктов. По показателям метаболических клеток с использованием двустороннего дисперсионного анализа выявлено совместное влияние компонентов питания и околосуточной ритмичности на двигательную активность, потребление энергии и дыхательный коэффициент. Потребление Cd и продукта в сравнении с употреблением только Cd приводило к

росту активности животных, потребления пищи/воды и потребления энергии, преимущественно в ночные часы, что сопровождалось снижением дыхательного коэффициента в среднем за сутки и дневные часы. Отмечается восстановление ЦР по амплитудно-фазовым характеристикам до показателей контрольной группы. Синбиотический продукт в условиях действия низких доз кадмия проявляет протективные свойства и восстанавливает околосуточную ритмичность.

Таким образом, у крыс-самцов поступление кадмия разрушает эндокринную регуляцию функций с нарушениями амплитудно-фазовых характеристик ЦР мелатонина, кортизола, пролактина, эстрадиола и тестостерона. Снижается масса тела, среднесуточные показатели подвижности, расхода энергии, потребления пищи и воды с повышением дыхательного коэффициента и вечерним ростом глюкозы крови. Снижение амплитуды ЦР подвижности с более ранней акрофазой сопровождаются ростом амплитуды потребления пищи и более ранней акрофазой дыхательного коэффициента, и разрушением ЦР потребления воды, что указывает на изменение путей катаболизма.

У пассивных крыс (ПК) в сравнении с активными (АК) ночное снижение подвижности уменьшает ее амплитуду, разрушены ЦР потребления пищи и воды, повышена глюкоза крови, а фруктоза в рационе способствует увеличению массы тела. Кадмий у ПК повышает расход энергии, снижает RQ днем, а ночью – питание, вертикальную активность с более ранней акрофазой ЦР. У АК снижена вся активность и ее амплитуда, наблюдается рост RQ, потребление воды и более ранняя акрофаза питания. Хронотоксичность кадмия зависит от исходной ЦР.

Сывороточные белки молока и их гидролизаты, а также лактулоза проявляют АОА, а симбиотическое питание на их основе у крыс снижает накопление кадмия, повышает АОА и сохраняет ЦР. Модель экологического неблагополучия у крыс-самцов при действии кадмия сопровождается оксидативным стрессом и внутренним десинхронозом с индивидуальным проявлением хронотоксичности кадмия, а симбиотические пищевые компоненты могут снижать действие токсичности кадмия с повышением хроноадаптации.

Проведенные исследования выявили у молодежи нездоровое ночное пищевое поведение, что влияет на пищевой статус, изменяя околосуточную ритмичность и психоэмоциональное состояние со снижением возможностей к хроноадаптации, что более выражено у девушек в сравнении с юношами.

Условия экологического неблагополучия сопровождаются нарушением пищевого статуса с более выраженным дефицитом нутриентов с вечерним питанием. У юношей данного региона выше чувствительность ритмостаза с проявлением эмоциональной нестабильности.

Пероральное поступление кадмия у крыс при моделировании экологического неблагополучия сопровождается развитием окислительного стресса. Действие кадмия сопряжено с развитием внутренней десинхронизации околосуточной ритмичности, различающейся у крыс в зависимости от их индивидуальной активности в тесте «открытое поле».

Кисломолочный симбиотический пищевой продукт снижает уровень кадмия, повышает антиоксидантную активность, что позволяет сохранять циркадианную ритмичность.

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Хронофизиологические особенности питания и адаптации

Хронобиологический подход в изучении питания и образа жизни выявил ряд изменений, обусловленных технологическим развитием и антропогенным изменением среды обитания. В обследованной популяции студентов в возрасте от 17 до 23 лет ИМТ у большинства соответствует норме и согласуется со средними данными в России, полученными в г. Воронеже (Киселева, Мещерякова, 2023), г. Астрахани (Одинцова и др., 2023) и г. Тамбове (Максинева и др., 2023). По нашим данным, при оценке распределения ИМТ среди обследованных выявлено 16,5% лиц с ИМТ ниже нормы и 10,7% выше нормы, что отличалось от студентов-медиков г. Саратова, у которых дефицит ИМТ встречался у 42,5%, а избыток – у 5% (Акимова и др., 2016), а также среди студентов-медиков из Воронежа, у которых 35% находятся «в состоянии предожирения или имеют ожирение I степени, что составляет 18%» (Киселева, Мещерякова, 2023). У турецких студентов в данном возрасте 23,5% имели недостаточный вес, а 10,5% – избыточный (Neslişah, Emine, 2011). Следует отметить противоречия в использовании ИМТ и предложений ВОЗ по различным пороговым значениям для разных этнических групп (Humphreys, 2010), однако, несмотря на этот факт, ИМТ остается часто используемым показателем. Опыт наблюдения за студентами бельгийских университетов выявил набор массы и жира от первого к последнему году обучения (Deliens et al., 2019), а психосоциальное здоровье было предиктором сохранения ИМТ в процессе обучения (Arnetz et al., 2020). Именно образ жизни играет ключевую роль, даже кратковременное его изменение в период рождественских каникул приводит к значительной прибавке в весе (Viñuela et al., 2023).

По нашим данным, 80% студентов испытывали недостаток калорийности с медианой, равной 30%, ниже нормы в обследованной группе, сопровождаемый

дефицитом различной степени макро- и микронутриентов, что соответствует данным анализа питания студентов в России и дисбалансу нутриентов с предрасположенностью к развитию алиментарно-зависимых заболеваний (Кругликова и др., 2021). Выявленный дефицит калорийности соответствует ранее показанному фактическому потреблению калорий с недостатком от 15% до 38,9% (Новокшанова и др., 2013; Ушаков и др., 2017; Чудинин и др., 2020). Аналогичный дефицит калорий и дисбаланс нутриентов обнаружен и у зарубежных студентов в Турции (Neslişah, Emine, 2011), Мексике (Hall et al., 2017), Испании (Correa-Rodríguez et al., 2018), Марокко (Elarbaoui et al., 2022) и Великобритании (Farhat et al., 2019). Следует отметить, что у студентов медианы рассчитанных показателей от нормы составляли: белков – 49,3%, жиров – 1,3%, углеводов – 65,1%. Это частично соответствовало опубликованным данным употребления углеводов (недостаток 48%, преимущественно из-за малого потребления полисахаридов), а дефицит белков и жиров был 10% и 13,3%, соответственно (Чудинин и др., 2020). В основе изменения пищевого поведения может быть психоэмоциональное состояние, поскольку в ситуации, воспринимаемой как стресс 57,5% опрошенных теряли аппетит, а у 41,1% лиц возрастало предпочтение к сладкому. Известно об уменьшении аппетита при стрессе 30–60%, тогда как 40–70% людей, страдающих от стресса, сообщают об увеличении потребления пищи (Epel et al., 2001; Adam, Epel, 2007). Механизмы сложной взаимосвязи между стрессом и пищевым поведением в регуляции аппетита изучены не полностью, но имеющиеся в литературе данные указывают на острый стресс как фактор, снижающий потребление еды, а хронический вызывающий ее повышение (Ans et al., 2018). Различия в «стрессовом пищевом поведении» при умеренном стрессе сопровождаются снижением количества основных приемов пищи и большим количеством перекусов после ужина и ночных приемов пищи, в то время как при сильном стрессе проявляются признаки ангедонизма с утратой аппетита (Hyldebrand et al., 2022; Hyldebrand et al., 2022b). Показана связь тревожности и пропуска завтрака с нарушением баланса макронутриентов, а снижение калорийности, физической активности, пропуски завтрака и рост потребления газированных

напитков – с изменением баланса микронутриентов в употребляемых продуктах (Hall et al., 2017).

Нами выявлена суточная структура питания студентов (2–4 курс) с преимущественно 2-разовым приемом пищи, преобладанием вечернего и ночного питания. Это согласуется со снижением числа приемов пищи студентов и является наиболее регистрируемым показателем (Ермакова и др., 2016) с нарушениями функции ЖКТ. Студенты с синдромом раздражённого кишечника чаще сообщали об ограничении у них времени для приема пищи (Гаус и др., 2020). Большинство студентов имеют нарушения режима питания, включающие неполноценный завтрак, перекус вместо обеда и совмещенный с ужином обед, прием пищи после 22 часов (Аксенова и др., 2021). Согласно исследованию, проведенному среди населения США, нехватка времени приводит к тому, что большинство людей принимает пищу на ходу или во время работы, смещая питание в сторону перекусов, а 3-разовое питание было ассоциировано с более высоким качеством питания, чем 2-разовое. (Bailey et al., 2022). По данным литературы, эталоном считается 3-разовый прием пищи в течение суток, что увеличивает метаболизм, снижает чувство голода, улучшает показатели глюкозы, инсулина, грелина и пептида тирозин-тирозин, продуцируемого L-клетками кишечника по сравнению со снижением частоты приема пищи. Снижение частоты менее 3 приемов пищи в день негативно влияет на контроль аппетита и снижение ощущения сытости (Leidy, Campbell, 2011). С ростом частоты приемов пищи снижается потеря безжировой массы тела, указывая на ее положительное влияние в условиях низкокалорийной диеты (Alencar et al., 2015). Японские исследователи рассматривают изменение частоты питания с заменой основных приемов пищи на перекусы у студентов как «пищевой джетлаг» (Nishimura et al. 2023). Сохранение калорийности и смещение приема пищи на вечернее время при пищевом джетлаге является одной из составляющих студенческого образа жизни (Ушаков и др., 2017; Аксенова и др., 2021; Кругликова и др., 2021). Вечерний прием пищи сильнее связан с гедонистическим влечением к еде, по сравнению с утром. Усиление реакции глюкозы и инсулина на вечерний прием пищи происходит без изменения уровней

грелина и лептина (Chamorro et al., 2022). Позднее время перекусов и перекусы для удовольствия связаны с более низким качеством употребляемых продуктов (Praprkree et al., 2023), что может быть обусловлено психологическим состоянием (Халилова и др., 2019; Xian et al., 2023). По данным обзора литературы, показана связь стресса и тревожности у студентов с более низким качеством рациона. Здоровое питание студентов было связано с лучшим психическим здоровьем при отсутствии депрессии, тревожности, стресса или других проблем психического здоровья, а стресс, испытываемый студентами университетов, связан с нездоровым питанием (Solomou et al., 2023).

В наших исследованиях изучено психоэмоциональное состояние студентов по показателям нейротизма, психотизма и уровню тревожности, которые были с некоторой тенденцией к повышению тревожности, потенциальной экстраверсией и средней способностью переносить стресс. Это согласуется с данными о среднем уровне личностной тревожности и показателем стрессоустойчивости среднего уровня у студентов в возрасте 17–21 год (Авилова, 2023) и данными о наибольшем уровне личностной тревожности у холериков и меланхоликов (Радецкий, 2023). Нейротизм связывают с уровнем выраженности эмоции радости, а экстраверсию – со снижением интенсивности физиологических реакций на стрессогенные стимулы, что объясняется преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы у экстравертов (Хавыло и др., 2023). Обнаружена положительная связь показателей психотизма и невротизма с пищевой зависимостью, которая связана с ИМТ, нерегулярным питанием, пропуском приемов пищи и количеством перекусов (Kicali et al., 2021). Выявляется рост тревожности студентов в условиях академической прокрастинации, сопровождаемой фрустрацией, агрессивностью и ригидностью (Барина и др., 2022). У российских и китайских студентов с повышением уровня эмоционального истощения растут показатели фрустрации и тревожности (Михайлова, Фаренникова, 2022). Анализ литературы указывает на тесную взаимосвязь нарушений ЦР с психоэмоциональным состоянием, в том числе и тревожностью

(Codoner-Franch et al., 2023), а также со стрессом, сном и питанием (Agorastos et al., 2024).

Нами не выявлено значительных нарушений по шкале качества сна, у большинства отмечается соблюдение правил гигиены сна, но с признаками дневной сонливости. Аналогичные данные показаны в исследовании студентов различных вузов г. Перми. У студентов-медиков имеется выраженная дневная сонливость, а у студентов гуманитарно-педагогического университета – высокий уровень личностной тревожности сочетался с низким показателем качества сна (Калашникова и др., 2023). Даже в ситуации дистанционного обучения у студентов-медиков уровень дневной сонливости не снижался, а повышался (Сулимова, Везиров, 2021).

Выявлены гуморальные маркеры адаптации с повышением утром уровня кортизола и антиоксидантной активности, а вечером – лептина и мелатонина. Это согласуется с данными заметного увеличения секреции кортизола после утреннего пробуждения (Stalder et al., 2022) и динамикой со снижением в течение дня до достижения нижней точки около полуночи, а затем увеличением до пробуждения (Kirschbaum, Hellhammer, 1994). Уровень САОА ротовой жидкости также повышается в утреннее время, что соответствует данным о суточной ритмичности данного показателя (Борисенков и др., 2007; Borisenkov, 2015). Динамика изменения мелатонина соответствовала суточной ритмичности с хорошо изученной зависимостью от света с повышением в вечерне-ночное время и снижением в дневное (Kennaway, 2019; Rzepka-Migut, Paprocka, 2020; Demeuse et al., 2023) и циркадианной ритмичности лептина с аналогичной закономерностью (Randeva et al., 2003).

На основе наших данных и анализа литературы (Scheer et al., 2013; Yu et al., 2015; Nose et al., 2017; Rumble et al., 2018; Teixeira et al., 2018; Garaulet et al., 2023; Tavares Amaro et al., 2023), смещение активности на вечернее и ночное время суток предлагается рассматривать в рамках вечерне-ночного поведения (*вечернизация*), что может быть связано у молодежи как с наличием опыта сменной работы (27,8%), так и с эпизодами ночного употребления пищи (41%). Наши данные соответствуют

результатам обследования студентов не медицинских специальностей с опытом сменной работы: 24% (Коркина, 2019), 27% (Яркова, Михайлова, 2019). В популяции студентов среди опрошенных 66,3% испытывают постоянный стресс, у 63,1% нарушен режим питания, 51,6% имеют хроническое недосыпание (Киселева, Мещерякова, 2023). У студентов наличие сменной работы ассоциировано со смещением пищевого режима на ночные часы и ростом числа лиц с избыточной массой тела (Будкевич и др., 2022). Влияние сменной работы было обобщено в обзорах, подтверждая увеличение массы тела и ИМТ (Proper et al., 2016; Voini et al., 2022; Hebl et al., 2022), нарушения метаболического здоровья в зависимости от возраста и срока сменной работы (Ye, 2023). Показано значительное увеличение ИМТ у молодых людей при пищевом джетлаге от 3,5 и более часов (Zerón-Rugério et al., 2019a) и при социальном джетлаге с меньшей приверженностью средиземноморской диете (Zerón-Rugério et al., 2019). В наших исследованиях у студентов с ОСР повышена доля лиц с недостатком бета-каротина, ПНЖК и потребляющих более калорийную пищу, а также отмечено снижение потребления витамина С. Это соответствовало данным о росте калорийности питания и снижении употребления витаминов А и С, сниженном потреблении ПНЖК у медсестер при сменной работе, при этом продолжительность работы в ночную смену была обратно пропорциональна потреблению кальция, фосфора, витамина А, витамина С и доли энергии, получаемой из белка (Replonska et al., 2019). В обзоре о витамине С показано, что как его потребление в рационе, так его и уровень в сыворотке крови были обратно пропорциональны ИМТ и окружности талии (Mazaheri-Tehrani et al., 2023). Рост калорийности при опыте сменной работе может быть связан с расширением окна приема пищи и более высоким потреблением энергии (Marot et al., 2020). Учитывая краткосрочный опыт сменной работы (1–3 месяца, 1–2 ночных смены в неделю), у студентов в наших исследованиях обнаружены только некоторые различия в употреблении нутриентов. В структуре суточного питания нет разницы в ранних завтраках, что часто связано с последним приемом пищи утром следующего дня (Silva et al., 2022). Выявлено смещение завтрака на позднее утро, а ужина и перекусов – на поздний вечер, и эта

закономерность характерна для студенческого образа жизни (Кругликова и др., 2021). Наряду с опытом сменной работы возрастает число ночных приемов пищи, что наблюдалось у 41% респондентов. Это ниже показателей корейской популяции студентов, среди которых 77,3% регулярно имели ночные перекусы (Jun et al., 2015), но выше, чем у школьников (16,3%), принимающих пищу в ночное время в г. Екатеринбург (Багмут и др., 2022). Среди учащихся с НУП нами отмечается увеличение числа лиц с ИМТ выше нормы, а также увеличение доли лиц с недостатком кальция, ниацина, белка, сниженным потреблением витаминов А, В6, С, что указывает на более выраженный недостаток нутриентов в питании, чем при эпизодической сменной работе. Высказано предположение, что выявленные дефициты белка, магния, кальция и фосфора в питании связаны с низким потреблением молочных продуктов. Следует отметить связь доли белка в приеме пищи у медсестер с наличием сменной работы с лучшей эффективностью сна при его объективном измерении (Park et al., 2023). Ночные перекусы оказывают более выраженное влияние на суточную структуру питания в сравнении с ОСР. Показано, что перекусы утром в основном ассоциированы с потреблением фруктов и овощей, а рост количества вечерних перекусов было связано с более высоким употреблением фаст-фуда, картофеля фри и безалкогольных напитков и ростом ИМТ (Barrington, Beresford, 2019). В возрасте 18–23 года примерно четверть случаев приема пищи происходила между 19 ч и полуночью, а 4% – между полуночью и 5 ч утра. Ночные приемы пищи влияли на тип потребляемых продуктов в зависимости от времени суток. Ночные перекусы 19–24 ч и/или 0–5 ч достоверно реже включали молоко, фрукты и овощи в сравнении с дневным периодом 11–19 ч и большей вероятностью состояли из соленых закусок с избыточным уровнем калорий (Laska et al., 2011). Это согласуется со снижением потребления кальция, фосфора, витамина А, витамина С и доли энергии, получаемой из белков при сменной работе (Replonska et al., 2019), что в наших исследованиях проявлялся у студентов только в группе с ночными перекусами. Увеличение числа лиц с повышением ИМТ может быть обусловлено метаболическими изменениями из-за рассогласования циркадного ритма (Kanbay

et al., 2022). В экспериментах с быстрым перекусом на мышах высококалорийной закуской (шоколадом) в дневное время (время отдыха и сна) приводит к более высокой температуре тела и увеличению двигательной активности по сравнению с ночным приемом пищи и сопровождается изменением экспрессии метаболических генов в периферических тканях (Begemann, Oster, 2022). Перекусы могут быть вызваны внутренними или внешними сигналами, такими как голод, время суток, сенсорное восприятие, социальные условности и доступность пищи (Enriquez et al., 2023). Время суток влияет на выбор продуктов питания. Так, питание днем в большей степени мотивировалось функциональными факторами, такими как потребность и голод, здоровье, контроль веса, привычка, а ночное питание было более мотивировано для удовлетворения «психологических или эмоциональных потребностей» (Phan, Chambers, 2018).

Оценка психоэмоционального состояния студентов в наших исследованиях при несистематической сменной работе выявила увеличение числа респондентов с повышенной тревожностью, рост показателей психотизма и нейротизма, что согласуется с более высоким уровнем нейротизма у сменных работников нефтяной промышленности в сравнении с работниками дневной смены (Berthelsen et al., 2015). Следует отметить, что повышение и понижение уровня нейротизма сопровождается улучшением внутренней синхронизации ЦР вегетативных функций (Федорова и др., 2009). Однако в долговременных исследованиях нейротизм не был связан с развитием проблем со сном в юности, но нарушения сна в данном возрасте представляло риск развития нейротизма к среднему возрасту. Проблемы с засыпанием в подростковом возрасте влияют на нейротизм среднего возраста (Danielsson et al., 2010). Объяснить повышение психотизма при ОСР затруднительно, поскольку его биологическая основа до конца не определена. Есть указания на связь психотизма с функциональной организацией ЦНС и генетически обусловленным повышением уровня тестостерона, а типология личностных особенностей индивидов может проявляться в стрессовых ситуациях (Soliemanifar et al., 2018). Так, рост психотизма сопровождается повышением тревожности по шкале общей психопатологической симптоматики SCL-90-R у врачей, дежурящих

в ночное время (Крот и др., 2021), а у китайских медицинских сестер со сменной работой тревожность обнаружена у 62% обследованных (Li et al., 2022). В наших исследованиях повышение тревожности отмечалось в группе ОСР только по шкале Дж. Тейлор со снижением качества гигиены сна, что указывает на хроническое психическое переживание или устойчивое соматическое напряжения с быстрой утомляемостью, нетерпеливостью, чувством внутренней закрепощенности, склонностью даже по незначительному поводу испытывать приступы бессознательного страха и безудержного беспокойства. У лиц с повышенной тревожностью во время сна изменялась электрическая активность головного мозга (Вербицкий, 2003), показана связь уровня тревожности в период бодрствования с нарушениями сна, и такая связь обусловлена взаимодействием образований кортикостриопаллидарной и лимбической систем мозга (Вербицкий, 2017). Тревожность может лежать в основе ночных перекусов (Sevincer et al., 2016). Так в наших исследованиях в группе с НУП повышена тревожность по Дж. Тейлор без личностных отличий по опроснику Айзенка, а ночные приемы пищи закономерно снижают качество сна с наличием дневной сонливости. Это согласуется с ростом у подростков показателей по шкале депрессии, тревоги и стресса (DASS-21), что вызывает трудности с засыпанием и сонливость в дневное время и имеет значительную связь с синдромом ночной еды (Gundogdu et al., 2023).

Биохимические маркеры слюны в наших исследованиях при эпизодах сменной работы по уровню кортизола отличались только его утренним повышением, а при НУП вечерним. Это частично согласуется с моделированием сменной работы, при котором уровень кортизола достигал пика ближе к концу периода бодрствования, а не в его начале (Morris et al., 2016), в наших исследованиях при сменной работе именно утро может быть концом периода бодрствования. Показанные изменения кортизола при ОСР соответствуют данным и включают изменение его уровня, ритма и уровня кортизола при пробуждении. Эти изменения являются общими, а степень их проявления и выраженности зависит от структуры и организации сменной работы (Grosser et al., 2022). В наших исследованиях стаж сменной работы составлял 1–3 месяца, при этом рост

тревожности, психотизма и нейротизма может быть обусловлен личностными особенностями студентов независимо от ОСР, поскольку ранее показан рост кортизола после пробуждения при повышенном нейротизме (Portella et al., 2005; Garcia-Banda et al., 2014) и при повышенной тревожности (Vreeburg et al., 2010).

Вечерне-ночные перекусы приводили к обратной зависимости уровня кортизола с вечерним повышением. Ночное употребление пищи изучается в основном при синдроме ночной еды и сопровождается снижением кортизола в сыворотке (Kanbay et al., 2022), но важный вклад может вносить недостаток сна и период его потери в первой или во второй половине ночи. Потеря сна во второй половине, но не в первой половине ночи приводит к снижению утреннего кортизола с последующим временным его повышением. Предполагается, что снижение и последующее повышение утреннего уровня кортизола может быть связано со временем ограничения сна и с разницей во времени пробуждения (Wilms et al., 2019). На изменение уровня кортизола может влиять ряд факторов: стресс, сон, прием пищи и метаболические ритмы (Zavala, 2022), в том числе состояние антиоксидантной системы.

Состояние антиоксидантной системы при ОСР отличалось от контроля отсутствием утренне-вечерних колебаний САОА и утренним понижением значений, что согласуется со снижением антиоксидантной активности сыворотки крови у мужчин выявлено при сменной работе (Sharifian et al., 2005) и корреляцией нейротизма и тревоги с оксидантным стрессом у студенток (Matsushita et al., 2010). Плохое качество сна из-за работы в ночную смену нарушает циркадный ритм, вызывая негативные изменения метаболических, воспалительных, нейроэндокринных и антиоксидантных биомаркеров (Ко, 2013). Систематический обзор подтверждает вовлеченность антиоксидантной системы при ночной работе и сопровождается нарушением сна и ростом окислительного стресса. В частности, работа в ночную смену была связана с повышенным повреждением ДНК, снижением способности к восстановлению ДНК, повышенным перекисным окислением липидов, более высоким уровнем активных форм кислорода и снижением антиоксидантной защиты (Gibson, 2022). Сменная работа показала

более низкие уровни антиоксидантной защиты и более высокие уровни активных форм кислорода (АФК) и повреждений от окислительного стресса по сравнению с дневными рабочими, но не были обнаружены различия в отношении этих показателей при социальном джетлаге (Teixeira et al., 2019). Выявленное нами снижение САОА утром и вечером при НУП в доступной литературе не показано, однако у женщин без ночных перекусов смещение завтрака и сон менее 6 часов повышают маркеры окислительного стресса. Несмотря на ограниченность исследований в данной области эффект работы в ночную смену и десинхронизация ЦР рассматривается в концепции человеческого экспосома проявляющегося на ранней стадии патогенеза заболевания в окислительном стрессе / повреждении тканей и воспалении (Makris et al., 2023). Нарушение ритмичности повседневной жизни рассматривается в связи с окислительным стрессом (Nagata et al., 2017) и подтверждается ключевой ролью мелатонина (Hohor et al., 2023).

В проведенных исследованиях (ОСР и НУП) мелатонин имел одинаковую закономерность и снижался вечером с потерей динамики и вечернего повышения. По данным обзора литературы, при высокочастотных измерениях у здоровых людей, подвергающихся ночному бодрствованию, наблюдаются фазовые сдвиги и амплитудные изменения в профилях кортизола и мелатонина (Zavala, 2022), что согласуется с нашими исследованиями. В другом обзоре рассматривается ночной прием пищи, сопровождаемый ночным снижением уровней лептина, грелина, мелатонина и кортизола в сыворотке. Предполагается механизм на основе активации ночного кортиколиберина и аденокортикотропного гормона (АКТГ) нарушающих регуляцию ГГНС с ослаблением действия гормонов на секрецию кортизола надпочечниками и подавлением секреции мелатонина действием кортиколиберина (Kanbay et al., 2022). По нашим данным, изменения лептина не выявлены, а большинство экспериментальных исследований показали, что острая потеря сна снижает концентрацию лептина (Zavala, 2022). В экспериментальных исследованиях недосыпание не влияло на концентрацию лептина независимо от времени поздней и ранней депривации сна, но отмечалось наличие различных данных в литературе — от повышения до снижения лептина, в том числе и

постоянного его уровня. Предполагается, что такой разброс результатов связан с различными протоколами исследований (Meuhofer et al., 2023). ОСР и НУП могут рассматриваться как разная степень внешнего десинхроноза: так, если короткий стаж сменной работы (1–3 месяца) частично сопровождается перекусами без десинхронизации ритмичности, то ночные перекусы, детерминированные ночной активностью, сопровождаются изменением уровня маркеров секреции гормонов, указывая на скрытый внутренний десинхроноз. Показано, что имитация ночной работы с ночными перекусами ухудшала эмоциональное состояние в сравнении с питающимися только днем (Qian et al., 2022). Следует отметить, что среди лиц с НУП достоверно ниже число лиц с УХТ (5,6%) в сравнении с группой без НУП (24,2%), а у хронотипов выявляются различия во времени начала и окончания сна в выходные и будничные дни, что рассматривается как социальный джетлаг (Wittmann et al., 2006).

Для проверки особенностей проявления хронотипологических свойств нами проведено исследование проявления утренне-вечерних предпочтений и качества сна в период и после изоляции при вынужденном карантине с использованием анкеты SIC (Putilov et al., 2022). Утренний хронотип сообщал о более здоровых привычках сна, а связь вечернего типа с плохим сном не была обусловлена поздним отходом ко сну в выходные дни, вызывающим сокращение продолжительности сна в будние дни. Вечерний хронотип, наиболее часто регистрируемый среди студентов, может иметь наиболее пагубные последствия, даже когда есть возможность избежать недосыпаний в рабочие дни. По нашим данным, у молодежи со средним возрастом $19,5 \pm 1,6$ лет результаты анкетирования с использованием MEQ выявили 61% недифференцированный тип, 10% УХТ или жаворонки (определенно 2%, умеренно 8%) и 30% ВХТ или совы (определенно – 4%, умеренно – 23%). Эти данные частично соответствовали другим данным: голуби – 43%, жаворонки – 7%, совы – 50%, но авторы указывают, что наблюдается увеличение количества «жаворонков» за счет некоторого уменьшения «голубей» и «сов» в зависимости от курса обучения (Зенкина и др., 2019). В более ранних исследованиях у студентов 18–19 лет голуби – 68,6%, определенно выраженные

хронотипы 3,9%, а умеренные жаворонки – 5,1% и совы – 22,4% (Губин и др., 2007). В Канадских исследованиях у лиц со средним возрастом $22 \pm 3,75$ года данные были близки к полученным нами: голуби составили 55,2%, жаворонки 8,8%, совы 36 % (Walsh et al., 2022). Колебания соотношения хронотипов могут быть обусловлены как склонностью более молодых студентов к вечернему предпочтению (Randler, 2011), так неоднозначностью теста MEQ (Chauhan et al., 2023), наличием переходных хронотипов (Putilov et al., 2021a).

Факторный анализ опросника MEQ-19 показал наличие 3 факторов. Ранее на французской популяции MEQ включала четыре фактора (Caci et al., 2009). Психометрические свойства MEQ с использованием моделирования структурными уравнениями выявляли три фактора (Panjeh et al., 2021). Это полностью соответствует вопросам анкеты в наших исследованиях по фактору 2М, а другие факторы частично совпадали с нашими данными. Предполагается, что MEQ измеряет два разделенных, но взаимосвязанных гомеостатических аспектов цикла сон – бодрствование: чувствительность к нарастанию давления сна и эффективность рассеивания давления сна, а не циркадные параметры по фазе ритма. Показатели MEQ могут указывать на лиц с высокой эффективностью рассеивания давления сна (преобладают у утренних типов), низкой чувствительности к нарастанию давления сна (вечерние типы), а также на людей, которые считаются демонстрирующими оба признака (бимодальные типы) (Panjeh et al., 2021). Результаты корреляции показателей MEQ с анкетой МСТQ выявили более сильную отрицательную корреляцию MEQ фактора 1ЕМ с началом и окончанием сна в выходные дни, фактора 2М с окончанием сна в выходные дни, фактор 3Е с началом сна в выходные дни. Это согласуется с исследованиями баллов по шкале MEQ, которые коррелируют в большей степени с серединой сна в выходные дни (Zavada et al., 2005), но данных о корреляции, выявленной между факторами MEQ с анкетой МСТQ, в доступной литературе не найдено. Отмечается, что МСТQ оценивает одну переменную, связанную с хронотипом (время сна в свободные и выходные дни), без учета других показателей (Chauhan et al., 2023). Показатели анкеты SWPAQ позволяют оценить хронобиологические предпочтения

по 6 шкалам (Putilov et al., 2017). В наших исследованиях наибольший интерес представляли в SWPAQ две шкалы: утреннего (М) и вечерне-ночного (Е) запаздывания фаз (Путилов, 2018). Так по данными анализа альфа-тета-отношений на ЭЭГ при повышении уровня сонливости альфа-значения будут снижаться, а тета-значения возрастать, что выявлено по шкалам М и Е SWPAQ (Putilov et al., 2014) и соответствует данным магнитно-резонансной томографии, в которых более низкие баллы MEQ (вечерность) связаны с большим объемом левой передней затылочной борозды затылочной доли, а по результатам МСТQ связь с нейроанатомическими особенностями не выявлена. Это указывает на участие области мозга ответственной за обработку зрительной информации и фоторецепцией в циркадной системе (Evans et al., 2021).

В дальнейших исследованиях сравнивали утренне-вечерние предпочтения шкал М и Е в анкете SWPAQ и генетические особенности по 7 однонуклеотидным полиморфизмам. Было выявлено, что два (rs2640909 в PER3 и rs1159814 в ROR α) из семи протестированных генетических вариантов являются коррелятами индивидуальной особенности, определяемой как утреннее запаздывание или склонность к запаздыванию утреннего пробуждения, при этом связь одного из генов (ROR α) обнаружена впервые. Только у мужчин показатель М связан с двумя копиями редкого аллеля RER3, что указывает на половые различия. Это соответствовало ранее показанной у колумбийских студентов связи «утренней» подшкалы с геном PER3 (Ojeda et al., 2013), а в нескольких публикациях предполагались половые различия экспрессии PER3 (Hida et al., 2014; Shi et al., 2016). В недавнем обзоре есть указания на одиночные исследования генетического полиморфизма PER3 (rs2640909) в связи с употреблением психоактивных веществ и коморбидности с биполярным расстройством (de Marco et al., 2022). У лиц с расстройством настроения обнаружены значительные эпистатические взаимодействия между полиморфизмом гена PER3 (rs2640909) и гена CLOCK (rs11932595) и показателями сна: продолжительность сна, эффективность сна и субъективное качество сна (Dmitrzak-Węglarz et al., 2016). Вероятно, вечерний хронотип, СДЛ и дефицит сна может изменять питания (Silva et al. 2016).

Нами показано у вечернего в отличие от утреннего хронотипа по анкете MEQ снижение числа приемов пищи, рост числа лиц с более калорийным питанием за счет употребления углеводов, а режим питания отличался фазовыми сдвигом на более позднее время. Выявленные закономерности согласуются с данными Phoi (1973–2020 годы) полученными при анализе 36 исследований в которых структура питания рассматривалась в связи с хронотипом (анкета MEQ). Именно вечерний хронотип в сравнении с утренним чаще пропускал приемы пищи, принимал пищу позже и распределял большее потребление энергии на более позднее время дня (Phoi et al., 2022). Вечерний тип связан с пропуском завтрака и более высоким потреблением калорий, углеводов и жиров у пропускающих завтрак (Teixeira et al., 2018). В период карантина низкая частота завтраков и длительная продолжительность приема пищи были связаны с более поздними первыми приемами пищи в нерабочие дни, а вечерний хронотип склонен к более позднему первому приему пищи по сравнению с жаворонками. Сходные закономерности наблюдались для людей, страдающих от смены часовых поясов у которых более низкая частота завтраков (Kaur et al., 2023). Студенты с более поздним хронотипом по мюнхенскому опроснику демонстрируют также более выраженные нарушения режима питания, который связан с СДЛ (Stutz et al. 2023).

Результаты по анкете SWPAQ получены впервые, при этом предпочтение по вечерним шкалам увеличивает потребление углеводов, а недостаток витаминов группы В был общим для всех. Различия между данными по шкале М преимущественно связаны с поздним приемом пищи, а по шкале Е изменения влияли на рацион с потреблением более калорийного питания, в том числе жиров и повышение ИМТ. Ранее японскими учеными с использованием анкеты MEQ у вечернего типа показана значительная связь с более низким потреблением витаминов группы В и других витаминов и минералов (Sato-Mito et al., 2011). В целом наши данные соответствуют обобщенному анализу литературы о вечернем хронотипе с задержкой времени приема пищи, привычкой пропускать завтрак, чрезмерным потреблением пищи в ночное время, меньшим потреблением белка, фруктов, овощей, зерновых и большим потреблением сладостей, кофеина и

алкоголя. Различий в потреблении энергии, макронутриентов (углеводов и жиров) у разных хронотипов не найдено (Mazri et al., 2019). Однако разделение по анкете SWPAQ в наших исследованиях показало различия, которые не выявляются тестом MEQ. Если утреннее запаздывание полностью соответствует особенностям вечернего хронотипа, то вечернее запаздывание обнаруживает рост калорийности потребляемого питания, что ранее не было обнаружено. Это частично соответствует данным о вечернем хронотипе с утренним понижением потребления энергии и ростом ее потребления вечером (Maukonen et al., 2017). Данные систематического обзора и метаанализа 54 статей (1970–2019 годы) обнаружили роль длительности сна, поскольку частичное ограничение сна увеличивает ежедневное потребление энергии, жиров, белков и углеводов (Fenton, et al., 2021), а более высокий ИМТ также был связан с более поздним приемом пищи в свободные от работы дни (Kaur et al., 2023). Тесная взаимосвязь завтраков и сна показана у студентов колледжа по двум опосредованным путям: через хронотипы (MEQ) и симптомы депрессии по анкете DASS-21(депрессии-тревоги-стресс). Частота завтрака может косвенно влиять на качество сна, корректируя хронотипы и депрессивные симптомы (Xian et al., 2023).

При использовании анкеты MEQ у ВХТ в сравнении с УХТ по опросникам Дж. Тейлор и Спилбергера выявлен рост тревожности, что снижает устойчивость к психологическому стрессу и ухудшает сон и повышает сонливость днем в условиях нарушения гигиены сна. У студентов по анкете SWPAQ группы М+ повышает тревожность и жалобы на сон, а наличие вечерней «совости» (Е+) повышает тревожность по Дж. Тейлор и личностную тревожность по Спилбергеру. Это согласуется с рядом данных, так обширные исследования населения (n = 18039) по анкете MEQ выявили рост рисков вечернего режима для психического здоровья не только на уровне симптомов, но и с риском госпитализации. Недостаточность сна среди ВХТ повышает риск и тяжесть многих последствий для психического здоровья (Merikanto, Partonen, 2021). Так, предпочтение вечернего времени связано с употреблением психоактивных веществ (Tavernier et al., 2015) и генетическая детерминанта вечернего хронотипа также связана с употреблением психоактивных

веществ (de Marco et al., 2022). В популяции студентов ВХТ показал более высокий статус тревожности и плохое качество сна по сравнению со студентами утреннего хронотипа, что может быть следствием задержки циркадной фазы у данных лиц (Silva et al., 2020). Выявлены значимые связи между нарушением сна, тревогой и негативным аффектом, а также между хронотипом и тревогой, помимо эффекта нарушения сна, что подтверждает роль хронотипа в механизмах расстройств, связанных с тревожностью (Cox, Olatunji, 2019). У вечернего хронотипа (MEQ) повышены симптомы тревоги, особенно в вечерние часы, несмотря на предпочтение этого времени суток и более низкой вовлеченности в повседневные дела, преимущественно в утренние часы. Именно у ВХТ вечер может быть уязвимым периодом для симптомов тревожности (Cox et al., 2024). У студентов утреннего типа, независимо от времени их последнего приема пищи вечером более низкий уровень личностной и ситуационной тревожности по сравнению со студентами вечернего типа, которые обедали позже (после 20:00). Кроме того, у студентов утреннего типа был более низкий уровень тревожности, чем у студентов вечернего типа, независимо от их предпочтений относительно времени приема пищи (завтрак или обед/ужин). Авторы не обнаружили никаких связей между временем приема пищи и качеством сна, независимо от хронотипа, но более низкое качество сна и более позднее время отхода ко сну были связаны с личностной тревожностью, причем чем позже время отхода ко сну, тем хуже качество сна (Luz et al., 2024).

Нами показано у лиц с вечерним предпочтением среднесуточное повышение кортизола с его вечерним ростом без утренних различий (ВХТ, М+). Именно высокий уровень кортизола рассматривается как физиологическая мера стресса, связанная с негативным аффектом и вызывающая изменение ритмичности (Polk et al., 2005). Показано, что утренний хронотип характеризуется акрофазой (9:18 ч) кортизола, что на 55 минут раньше ВХТ (Bailey, Heitkemper, 2001). Полученные данные частично согласуются с определением кортизола при стрессе у студентов колледжа перед экзаменом с утренним понижением у ВХТ в отличие от утреннего хронотипа, у которого уровень кортизола повышен, что у указывает на нарушение

регуляции реакции кортизола у данных лиц (Rofe et al., 2023). Рост среднего уровня мелатонина у вечерних лиц (ВХТ, М+, Е+) обусловлен утренним повышением с вечерним снижением (ВХТ, М+) и в сравнении с утренним хронотипом характеризуется противоположенной динамикой. У ВХТ утреннее повышение может быть связано с более поздней фазой мелатонина (Duffy et al., 1999) и его наличием в слюне с частичным разрушением, а вечернее снижение обусловлено забором проб до начала вечерне-ночного повышения (Kennaway, 2019; Rzepka-Migut, Paprocka, 2020; Demeuse et al., 2023). Рост секреции мелатонина при нарушении ночного сна отмечен во второй половине ночи и утром, что особенно выражено в экспериментах с фрагментацией парадоксального сна, в которых мелатонин был в 1,8 раза выше при пробуждении, чем в контроле. Фрагментация парадоксального сна привела также к увеличению продолжительности ночного бодрствования (Украинцева, Салтыков, 2024). Выявленное снижение уровня САОА (ВХТ, М+, Е+) с разрушением ее динамики (Е+, М+) соответствует менее выраженному суточному ритму общей антиоксидантной активности слюны у представителей позднего хронотипа в сравнении с представителями раннего хронотипа у жителей северных широт (Борисенков, 2010; Borisenkov, 2012). Однако в возрасте от 21 до 26 лет не обнаружено связи между хронотипами и параметрами оксидативного стресса – глутатиона (GSH), МДА и ферментативного звена: миелопероксидаза, глутатионпероксидаза и СОД (Selvi et al., 2011). Наши результаты и данные литературы указывает на индивидуальные хронотипологические особенности как на возможную предрасположенность к нарушению ЦР антиоксидантного баланса, а нарушения, связанные с оксидативным стрессом, возникают при действии факторов среды и систематическом десинхронозе (Makris et al., 2023).

Выявлено, что девушки чаще соблюдают режим питания с преобладанием 3-х разового питания чаще употребляют пищу днем с наличием раннего завтрака или перекуса, а также обеда и ужина, в сравнении с юношами, которые предпочитают более позднее время. Девушки в сравнении с юношами достоверно больше потребляют клетчатки, витамина А и С, снижается доля лиц с дефицитом данных

нутриентов и недостатком витаминов Е, микроэлементов (К, Са, Р). Снижено потребление углеводов, витаминов группы В (В₅, В₆, В₁₂), железа и цинка, возрастает число лиц с дефицитом витамина D и натрия. Это согласуется с данными о различных представлениях между мужчинами и женщинами в отношении модели питания. Женщины готовы действовать в соответствии с принципами питания, которые положительно оцениваются в западной культуре, но сопровождаются чувством вины за нарушение режима питания с неудовлетворенностью формой тела и желанием быть более худыми (Beardsworth et al., 2002). Показан недостаток витамина D в 18–25 лет у студентов мужского и женского пола, а у женщин среднее потребление кальция, железа и фолиевой кислоты было ниже рекомендуемых значений. При этом была отмечена тенденция к снижению потребления витаминов и минералов с увеличением веса (Farhat et al., 2019). У студентов колледжа из Норвегии потребление пищевых волокон и витамина С было также выше у женщин, чем у мужчин, что может быть связано значительным увеличением потреблением фруктов и овощей в женской популяции. Мужчины потребляли значительно больше витамина В₆, витамина В₁₂ и витамина Е, йода и кальция, чем женщины. Девушки-студентки в целом характеризуются более здоровым питанием, чем юноши (Valen et al., 2020). Обширный анализ питания китайской популяции подтвердил общие закономерности половых различий в потребляемых нутриентах с недостаточным потреблением углеводов и витамина В₃, кальция, железа и натрия у женщин в сравнении с мужчинами (Wei et al., 2024). Снижение качества питания у студентов может быть связано со стрессом и тревожностью (Solomou et al., 2023). В наших исследованиях девушки отличались от юношей повышением тревожности и нейротизма (эмоциональной нестабильности). Это согласуется с данными литературы о более высоких баллах нейротизма женщин, что может зависеть от гормональных изменений, гендерных ролей и кросс-культурных особенностей популяции (Lajunen, 2018). На повышение эмоциональной лабильности девушек в сравнении с юношами указывает и рост тревожности, сопровождаясь сниженной стрессустойчивостью, что согласовывается с данными о повышенной тревожности у женщин при стрессе

(Patel et al., 2014). Отличительной особенностью девушек, показанной нами, были жалобы на сон, даже при его большей продолжительности, а также повышенный уровень кортизола в слюне с вечерним ростом и разрушением его динамики утро-вечер. Мелатонин характеризовался наличием динамики утро-вечер и вечерним подъемом, а САОА была снижена утром и вечером, но повышен в это время лептин. Эти изменения могут быть обусловлены особенностями циркадианной ритмичности женского организма с более высокой амплитудой мелатонина и меньшей амплитудой температуры тела, с синхронизацией этих показателей раньше относительно начала сна, в отличие от мужчин, что может служить причиной половых различий сна (Cain et al., 2010). В обзоре, посвященном взаимосвязи тревожности со сном и циркадианной ритмичностью, подтверждается взаимная зависимость этих показателей, причем нарушение каждого из них по отдельности влечет изменение остальных (Coles et al., 2015). Повышенный уровень нейротизма девушек в сравнении с юношами может являться предиктором плохого сна (плохая гигиена сна, низкое качество сна и повышенная сонливость) и возможным нарушением здоровья (Duggan et al., 2014).

Следует отметить выявленные хронобиологические различия между девушками и юношами. У девушек кортизол повышен во второй половине дня, что согласуется с аналогичным вечерним ростом гормона у женщин в стрессовой ситуации, в отличие от мужчин (Grossi et al., 2001), что подтверждает наличие нарушений в циркадианной системе у девушек в ответ на условия социального стресса в сравнении с юношами. Данные нарушения носят невыраженный характер и могут быть отнесены к физиологическому десинхронозу. Выявленные суточные изменения САОА слюны не зависели от пола, характеризуясь более высокими значениями утром, но уровень антиоксидантного статуса за сутки был выше у юношей. Сложность сопоставления данного показателя связана с различными методами определения антиоксидантного статуса. Выявленный рост САОА у юношей в наших исследованиях, определяемый амперометрическим методом, соответствует данным о повышении уровня маркеров антиоксидантного статуса в слюне мужчин в сравнении с женщинами. В плазме МДА и конечные продукты

гликирования были значительно выше у женщин. Продукты окисления белков и способность плазмы восстанавливать железо были выше у мужчин. Половые гормоны не были связаны с маркерами окислительного стресса (Tóthová et al., 2013). Как указано ранее, лептин в слюне тесно коррелирует с плазменным уровнем, а циркадный ритм аналогичен у мужчин и женщин с максимумом в 24 ч, но с более высоким уровнем во всех временных точках у женщин (Randeva et al., 2003), что подтверждает выраженные половые особенности. Учитывая наличие рецепторов лептина в коре головного мозга, миндалевидном теле и гиппокампе и его участие в регуляции эмоций экспериментально показано повышение лептина при большом депрессивном расстройстве, что предсказывало симптомы «соматической тревоги» (Zhu et al., 2022). Анализ литературы показал роль лептина как маркера стресса с его снижением после острого стресса и наличие у женщин более высокой вариативности после стресса, что предполагает его роль в развитии ожирения в ответ на стресс в зависимости от пола (Bouillon-Minois et al., 2021). У женщин с нормальным весом обнаружена связь комбинации подавленного настроения и нарушений сна с повышением уровня лептина, но никаких связей не было обнаружено у мужчин и женщин с избыточным весом (Häfner et al., 2012). Следует отметить, что предпочтение времени суток частично опосредует связь между тремя из пяти основных личностных факторов (сознательность, невротизм и экстраверсия) и пищевым поведением, в первую очередь неконтролируемым приемом пищи (Walker et al., 2015), а импульсивность, тревожность или депрессия коррелируют с ИМТ и пищевым поведением по анкете TFEQ (Aoun et al., 2019).

Изучены ассоциации опросников, разработанных для оценки индивидуальных хронобиологических различий, связанных с чертами характера, состоянием и способностями (MEQ, MCTQ, и SWPAQ) и трех шкал пищевого поведения TFEQ (Karlsson et al. 2000). Анкета пищевого поведения, использованная в русскоязычной версии TFEQ-R, выявила у всех студентов связь бесконтрольного и эмоционального питания с низкой способностью бодрствовать днем и спать ночью, что в большей степени проявляется у девушек и сопровождается беспокойством об ограничении в еде несмотря на более низкий

ИМТ по сравнению со студентами мужского пола (Budkevich et al., 2021), что подтвердило ранее полученные результаты (Schubert, Randler, 2008; Konttinen et al., 2014; Walker et al., 2015; Aoun et al., 2019). В наших исследованиях шкалы TFEQ-R и их соответствие с хронобиологическими оценками позволили сделать вывод, что здоровое пищевое поведение (способность к контролируемому ограничению пищи и отсутствие неконтролируемого и эмоционального переедания) связано: 1) со здоровыми привычками и поведением во время сна и бодрствования; 2) с наличием возможностей просыпаться или засыпать по требованию в определенное время суток, что ранее не тестировалось и о ней не сообщалось.

Выделение подшкал позволило объяснить ранее полученные результаты, так нами показана положительная корреляция подшкалы MEQ (MEQ 2 М, указывающая на ранний подъем утром) и пищевого поведения, а подшкал (MEQ 3Е, указывающая на активность вечером /ночью) отрицательно коррелировала с той же шкалой пищевого поведения, что может объяснять результаты с отсутствием значимых ассоциаций между оценкой MEQ и баллами по любой из шкал TFEQ в выборке студенток (Aoun et al., 2019), отсутствие значимых ассоциаций между оценкой MEQ и оценка по шкале EE TFEQ (Walker et al., 2015; Aoun et al., 2019).

Обнаружено, что оценка по шкале эмоционального питания связана с вечерним/ночным компонентом утро – вечер по подшкале MEQ 3Е, а оценка эмоционально питания была наиболее достоверно связана с оценкой по шкале SWPAQ W (способность просыпаться в любое время), которая является положительным коррелятом как утреннего пробуждения, так и вечернего запаздывания (Putilov, 2017). Причины взаимосвязи между индивидуальными различиями в режиме сна-бодрствования и пищевым поведением остаются неисследованными и эти формы поведения могут иметь общие биологические основы, а их взаимосвязь может быть опосредована различными биологическими и психологическими факторами. Обнаруженная связь эмоционального питания с утренней бодростью (подшкала шкалы MEQ) была частично опосредована

депрессивными симптомами (Konttinen et al., 2014) и согласуется с нашими данными об эмоциональной подвижности девушек.

Позитивное восприятие перспективы в будущем как возможности (в сравнении угрозой) является опосредующим фактором и объясняет лишь около трети ассоциации хронотипа со здоровым питанием (Guenther, Stolarsk, 2021). Это может проявляться в пищевой зависимости, которая возрастает у студентов с увеличением перечня проблемных продуктов питания, в основном за счет продуктов с высоким содержанием углеводов (Borisenkov et al., 2021).

4.2 Хронобиологические аспекты пищевого статуса и адаптации в условиях действия факторов экологического неблагополучия

В условиях экологического неблагополучия (г. Невинномысск) в сравнении с относительно благополучным регионом в контроле (г. Ставрополь) при действии ксенобиотиков выявлено накопление кадмия в волосах и слюне, что может быть связано с повышением концентрации кадмия в пищевом сырье. Это соответствует данным о микроэлементах при химическом загрязнении окружающей среды исследуемого региона (Губарева и др., 2012). В наших исследованиях в экологически неблагоприятном регионе повышено содержание в молоке L-тирозина, L-изолейцина и серосодержащих аминокислот (L-цистин, L-метионин, цистатионин). Наиболее повышен цистатионин (почти в 5 раз) синтезируемый из серена и гомоцистеина (Nishigawa et al., 2018). Изменение баланса серосодержащих аминокислот связано с высоким сродством кадмия к сульфгидрильной группе цистеина и ее наличию в сывороточных белках. Рост уровня серосодержащих аминокислот может быть связан с обнаруженным ранее повышенным кортизолом в молоке (Евдокимов и др. 2012), что соответствует развитию окислительного стресса (Nishigawa et al., 2018).

В пищевом рационе нами также выявлен дефицит в питании белка, ПНЖК, витаминов (А, С, D, Е, В5) и макроэлементов (К, Са, Mg, Р), а в режиме питания преобладают ужины и ночные перекусы сравнении с относительно чистым регионом. Данные о потреблении питательных веществ молодежью в загрязненных регионах отсутствуют в доступной литературе. При обследовании беременных женщин описана взаимосвязь между потреблением пищи и уровнями свинца и кадмия в крови в разные trimestры. Потребление тиамина было отрицательно связано с содержанием свинца в крови, в то время как потребление жиров, ниацина, витамина В₁₂, фолиевой кислоты и цинка было положительно связано с уровнем кадмия в крови (Suarez-Ortegón et al., 2013). При оценке вкусовых предпочтений нами было установлено, что в загрязненном регионе предпочтение отдавалось кислому вкусу, а это согласуется с изменением вкусовой чувствительности при стрессе в восприятии соленого и кислого вкуса, и снижение восприятия интенсивности сладкого в день стресса (Al'Absi et al., 2012). Это подтверждается воздействием кадмия на дисфункцию вкуса и обоняния (Zheng et al., 2020). В загрязненном регионе также отмечено ухудшение сна, эмоциональный дисбаланс с ростом тревожности, повышение утром и вечером в слюне концентрации кортизола и снижение САОА, разрушение маркеров динамики мелатонина и лептина с их снижением вечером. Показано воздействие окружающей среды, включая тяжелые металлы, на нарушения сна, и авторы указывают на необходимость дополнительных исследований для выяснения токсикологических путей, связывающих воздействие окружающей среды и плохой сон (Liu et al., 2021). Эмоциональная нестабильность с ростом тревожности по всем анкетам подтверждается существенным риском возникновения тревожности при чрезмерном воздействии Cd (Chen et al., 2024). Эти изменения могут быть связаны с воздействием низкой дозы кадмия на мышей родительского поколения с проявлением нейротоксичности и повышенной тревожности у потомства (Zhang et al., 2019). Не показаны личностные изменения по тесту Айзенка, но данные литературы свидетельствуют о роли Cd в патогенезе нейродегенеративных заболеваний (Charkiewicz et al., 2023), что может приводить к изменениям

личностных особенностей. Выявленные нами рост кортизола и снижение САОА, а также разрушение динамики мелатонина и лептина с их вечерним снижением могут быть обусловлены гиперкортицизмом при накоплении кадмия (Губарева, 2001), выработкой активных форм кислорода и окислительным стрессом с увеличением концентрации Cd (Unsal et al., 2020) и действием кадмия как эндокринного разрушителя на уровне гипофиза (Jiménez-Ortega et al., 2012), а также на функцию адипоцитов белой жировой ткани со снижением уровня экспрессии генов лептина (Attia et al., 2022). Нейротоксичность кадмия на животных проявляется в снижении уровня серотонина в гипоталамусе и нарушении его обмена в заднем гипоталамусе (Romero et al., 2011), что также может изменять состав и структуру питания и реализовывать хронотоксичность. Комплексная модель контроля аппетита в настоящее время сочетает в себе когнитивные, гомеостатические механизмы и механизмы вознаграждения (Berthoud et al., 2017; Chamorro et al., 2023). Уровень серотонина в мозге играет при этом важную роль в пищевом поведении и в опытах на животных при моделировании снижения концентрации серотонина в головном мозге было обнаружено снижение потребления белка, а выбор питания на основе уровня серотонина был подтвержден в исследованиях с участием добровольцев (Plassmann et al., 2022). В то же время выявлены половые особенности колебания серотонина, связанные с уровнем его предшественника – триптофана, а женщины более восприимчивы к этим изменениям, чем мужчины, что связывает развитие нейropsychиатрических расстройств с женским полом (Pais et al., 2023). Половые различия также имеют серотонинергическую основу привыкания ГГНС к стрессу (Goel et al., 2022).

У студентов загрязненного региона нами показаны половые различия с более выраженным у юношей ухудшением психоэмоционального состояния и сна, нарушением утренне-вечерней динамики гуморальных маркеров (кортизол, мелатонин, лептин, тестостерон, эстрадиол, пролактин и САОА). Это может быть обусловлено хронотоксичностью, выявленной ранее при проживании детей в условиях загрязнения окружающей среды с недооценкой индивидуальной минуты у подростков в 12 лет. Наиболее чувствительна нейроэндокринная регуляция к

химическим загрязнением и нейроэндокринной регуляции, а увеличение учебной нагрузки сопровождается симпатикотонией и повышением уровня кортизола, что более выражено у юношей 17 лет (Прасолова, 2005), это согласуется с нашими данными о росте кортизола и вечернем повышении индекса напряжения у юношей загрязненного региона.

В контрольной группе суточные колебания стероидных гормонов выявлены у тестостерона с утренним повышением и вечерним снижением и с обратной динамикой у пролактина, без утренне-вечерних изменений эстрадиола, что согласуется с данными литературы, поскольку пик андрогенов отмечается во время пробуждения и рано утром, а общий и свободный уровень тестостерона в плазме колеблется в течение суток у мужчин, достигая максимума утром, снижаясь в течение дня и достигая минимума поздно ночью, но с наличием индивидуальных различий. Эстрадиол (форма E2) имеет неоднозначную ритмичность: в одном исследовании акрофаза в плазме появляется ближе к вечеру, с большими индивидуальными различиями в пиковом уровне, а в другом исследовании его уровень был постоянным в течение дня, однако предполагается влияние факторов, которые трудно контролировать у людей (Yao, Silver, 2022). Обнаруженное вечернее повышение пролактина соответствует обобщенным данным литературы о суточной динамике пролактина с акрофазой в ночные часы (Шустов и др., 2000), а более новые данные обнаруживают значительное влияние эффекта времени на уровень пролактина у мужчин (van Kerkhof et al., 2015). Анализ литературы подтверждает важную роль половых гормонов и половой диморфизм токсичности кадмия (Satarug 2023), однако вопрос об их роли в токсичности кадмия полностью не решен (Wanjari, Gopalakrishnan, 2024). Воздействие кадмия у мышей-самцов с 22-го по 42-й день после рождения (период после отлучения от груди) в подростковом возрасте оказывает разрушающее действие на нейроэндокринную регуляцию, снижает способность противостоять депрессии, изменяет сексуальное поведение, изменяет состав микробиоты кишечника (Zhang, et al., 2024). В других экспериментах показано, что женские половые гормоны, такие как прогестерон и β -эстрадиол, участвуют в половом диморфизме токсичности кадмия у крыс и могут

усиливать его, и самки крыс более чувствительны к летальной токсичности, вызванной кадмием, чем самцы, однако механизм этого явления пока не совсем понятен (Shimada et al., 2012). Рассматривается защитное действие прогестерона у самцов при оксидативном стрессе, индуцированном кадмием (Wanjari, Gopalakrishnan, 2024).

У студентов мужского пола, проживающих в условиях экологического неблагополучия, повышен уровень тестостерона, эстрадиола и пролактина по средним показателям и в динамике «утро – вечер». Эпидемиологических исследований мужчин при действии кадмия или нескольких загрязняющих веществ недостаточно и они противоречивы (de Angelis et al., 2017). Новые данные на популяции китайских мужчин согласуются с ролью кадмия в уровне половых гормонов и его ролью как эндокринного разрушителя гормонального гомеостаза у мужчин (Qiu et al., 2022). Наши данные вносят существенный вклад и указывают на более выраженные нарушения психоэмоциональной регуляции и хронотоксический эффект именно у лиц мужского пола, что ранее обсуждалось (Li et al., 2020), но доказательства получены только на животных и связаны с нарушением работы гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы (Lafuente, 2013). Нами также выявлено, что у юношей повышается время простой и сложной зрительно-моторной реакции с вовлечением лобных отделов коры, а по результатам вариабельности сердечного ритма отмечен рост ИН в вечернее время, что указывает на снижение функциональных возможностей ЦНС и централизацию вегетативной регуляции ритма сердца. В данном регионе у подростков отмечен рост времени реакции (Лысенко, 2003) и напряжения в вегетативной регуляции (Губарева, 2001), без изучения маркеров суточной динамики. Аналогичные данные были получены при изучении зрительно-моторной реакции с ухудшением работоспособности при более высоком уровне кадмия в моче, что наблюдалась только в возрастной группе исследуемых 20–29 лет и позволило предположить авторам, что именно возраст определяет взаимосвязь между кадмием и скоростью реакции (Ciesielsk et al., 2013). Это согласуется с данными о нейротоксичности кадмия (Charkiewicz et al., 2023; Anjum et al., 2024) и роли факторов окружающей

среды на циркадианную ритмичность с развитием ряда нарушений, включая здоровье сердечно-сосудистой системы (Li et al., 2020), десинхронизацию при действии ксенобиотиков (Makris, 2021) и окислительный стресс (Makris et al., 2023).

4.3 Изучение влияния кадмия в экспериментах

Оценку механизмов действия кадмия проводили в экспериментальных моделях *in vitro* и выявляли аномальные формы эритроцитов (преимущественно сфероцитоз) и сжатие клетки по данным АСМ (Будкевич, Евдокимов 2011). Активность Na/K-АТФазы эритроцитов снижено на 31,8 % без изменений показателей гемоглобина, по данным СКР. Полученные данные согласуются с результатами, описанными на эритроцитах человека по ингибирующему действию Cd на фермент Na/K-АТФазу (Lijnen et al., 1991). Обнаружены морфологические изменения мембраны эритроцитов, увеличивался коэффициент жесткости модулю Юнга (Demchenkov et al., 2021). Это согласуется с результатами определения модуля Юнга мембран эритроцитов, изученных на нормальных и патологических эритроцитах в условии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы по результатам АСМ (Dulińska et al., 2006), поскольку ионы Cd ингибируют активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Bayramoğlu Akkoç et al., 2018). На телях эритроцитов крыс кадмий влиял на высвобождение везикул и усиление ассоциации белков клеточных мембран с цитоскелетом (Kunimoto, Miura, 1985). Кровь представляет собой не только способ транспортировки, но и мишень токсичности Cd с его распределением в организме через эритроциты или белки крови, но только незначительное количество взаимодействует с гемоглобином (Andjelkovic et al., 2019), что может объяснить отсутствие изменений спектров комбинационного рассеяния при краткосрочном воздействии в нашем эксперименте *in vitro*.

При пероральном употреблении хлорида кадмий 1 месяц в дозе 50 ppm у крыс-самцов выявлено накопление Cd в следующем порядке: печень > тонкий

кишечник> желудок> кровь, что соответствует ранее выявленным данным (Winiarska-Mieczan, Kwiecień, 2016). Сравнение между внутрибрюшинным введением в течение 8 дней 5 мг/кг и поступлением в питьевой воде 18 дней 100 ppm показало, что при внутрибрюшинном введении у самцов в отличие от самок концентрация металла была выше со следующей закономерностью: легкие > желудок > кровь, а при пероральном введении в почках > желудке > крови (Nwokocha, et al., 2011). У мышей при 12-недельном поступлении низких доз Cd (100 мг/л) с питьевой водой рассчитана доза потребления кадмия – 131 ± 27 мг на килограмм массы тела, а накопление Cd в органах располагалось в следующем порядке: почки > печень > кишечник > сердце > легкие > аорта > моча > бедренная кость > позвоночник > сыворотка (Tai et al., 2022). Поскольку кадмий связан с непрямым образованием АФК и участвует в оксидативном стрессе (Brancato et al., 2020), в модельной системе проведена оценка процесса окисления липидов и системы антиоксидантной защиты. Накопление кадмия с ростом продуктов ТБК-активных продуктов соответствует ранее показанному влиянию кадмия. В дозе 50 ppm 30 дней Cd повышает МДА в легких, печени, почках, семенниках, головном мозге, эритроцитах/плазме крови (Karaca, Eraslan, 2013) и в печени, гиппокампе и почках (Anjum et al., 2024). Более высокий уровень ТБК-активных продуктов отмечен в печени и почках у самцов крыс (Котельникова, 2015). Даже однократное внутрибрюшинное введение 3 мг/кг вызывало в тканях кишечника рост МДА (Dashtbanei, Keshtmand, 2023), что указывает на развитие оксидативного стресса.

Нами выявлено снижение глутатиона (GSH), состоящего из глутамата, цистеина и глицина (Valencia et al., 2001). GSH присутствует во всех тканях млекопитающих как наиболее распространенный небелковый тиол, защищающий от окислительного стресса, действуя как кофактор семейства антиоксидантных ферментов, участвует в детоксикации ионов тяжелых металлов (Valencia et al., 2001; Lu, 2013; Sahoo, Sharma, 2023) и имеет сложную схему синтеза. Следует отметить, что перенос Cd через мембрану осуществляется совместно с глутатионом при участии АТФ-связывающих кассетных транспортеров при развитии окислительного стресса (Thévenod, Lee, 2024). Нами показано, что наряду со

снижением глутатиона повышен уровень его серосодержащих предшественников – гомоцистеина и цистина при одновременном снижении концентрации метионина, глицина, глутаминовой кислоты и уровня антиоксидантных ферментов в плазме крови (Рисунок 42).



Рисунок 42 – Схема нарушения синтеза глутатиона при пероральном поступлении кадмия (= отсутствие различий, ↑ повышение, ↓ снижение биохимического показателя в экспериментальной группе в сравнении с контролем)

Эти данные соответствовали ранее полученным данным о снижении глутатиона, нарушениях показателей липидного обмена, повышении МДА у крыс, получавших кадмий (Samarghandian et al., 2015). Показано влияние различных концентраций кадмия на нарушение баланса и пути метаболизма аминокислот в сыворотке крови крыс со снижением уровня глутамина (Xu et al., 2020). Следует отметить, что рост уровня гомоцистеина в целом согласуется с механизмом действия тяжелых металлов и нарушениями в сердечно-сосудистой системе (Ledda et al., 2019). Изменения серина и цистатинина нами не выявлено, однако выявлен рост цистина как молекулы образуемой из цистеина и отражающей уровень цистеина, а его рост может быть одним из путей защиты от действия кадмия поскольку показана высокая связывающая роль его тиоловых групп в живых организмах (Khan et al., 2022) и в модели *in vitro* (Gautam et al., 2023). Снижение глицина частично согласуется с новыми данными мультиомики о воздействии Cd в клеточной модели на цикл лимонной кислоты (цикл Кребса), метаболизм

аминокислот (включая аланин, глицин, серин, треонин, аргинин и пролин) и кальциевую передачу сигналов, что подтверждает развитие окислительного стресса в митохондриях в используемой модели (Lv, 2024). Выявленные изменения закономерно связаны с обнаруженным снижением уровня антиоксидантных ферментов глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы, каталазы (ГП, ГР, СОД, КАТ) на фоне снижения САОА плазмы крови. Развитие оксидативного стресса с аналогичными изменениями выявлены в нервной системе при действии кадмия (Brancato et al., 2020). В ранних публикация на модели гепатоцитов Cd (10-100 мкМ) вызывает образование ТБК-активных продуктов, уменьшение SH-групп, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатионредуктазы в зависимости от времени и концентрации, без изменения глутатионпероксидазы (Müller, 1986). Наши данные согласуются с результатами, полученными при аналогичной дозе 50 ppm (30 дней) на крысах с достоверным снижением СОД, КАТ и ГП в плазме, что сопровождалось окислительным повреждением органов (печень, легкие, почки, мозг, сердце, яички), и эритроцитах крови (Karaca, Eraslan, 2013). Даже краткосрочное внутрибрюшинное введение 6,5 мг/кг CdCl_2 ежедневно в течение 5 дней приводит к снижению в почках СОД, КАТ, ГП и ГР, подтверждая нарушение антиоксидантной защиты организма (Elkhadragy et al., 2018). Данные литературы показывают, что кадмий, поступивший в организм, связывается с эритроцитами и крупномолекулярными белками (альбумином) и рядом низкомолекулярных белков (Charkiewicz et al., 2023). Cd может связываться с метаболитами малой молекулярной массы (L-цистеин и L-гомоцистеин) и с глутатионом, а в экспериментах *in vitro* в эритроцитах обнаружен комплекс гемоглобин-Cd-глутатион (Gailer, 2024).

В наших исследованиях в эритроцитах крыс по данным СКР нарушена способность гемоглобина связывать кислород и снижена активность Na/K-АТФазы. Эти данные согласуются с состоянием эритроцитов крыс при пероральном поступлении Cd (5 мг/кг массы тела, 28 дней) с нарушением работы Na/K-АТФазы, развитием окислительного повреждения мембраны эритроцитов (ферментативного и неферментативного звена) и снижением их осмотической

устойчивости (Nazima et al., 2015) и в аналогичной дозе Cd за 14 дней у самцов крыс линии Вистар также обнаружено снижение активности Na/K-АТФазы эритроцитов (Oluranti et al., 2022). Показано также морфофункциональное изменение эритроцитов со снижением активности Na/K-АТФазы и способности эритроцитов переносить кислород у полевки в регионе, загрязненном тяжелыми металлами (Orekhova et al., 2023). Эритроциты не содержат ядра, но демонстрируют циркадные окислительно-восстановительные ритмы, которые регулируются циркадной периодичностью метаболизма глюкозы через пентозофосфатный путь (ПФП) и гликолиз (Ch, et al., 2021). При оценке ритмичности уровня глюкозы *in vivo* в эритроцитах показано ее отсутствие в экспериментальной группе у крыс, употреблявших кадмий, что согласуется с ролью ПФП в регуляции циркадной ритмичности через метаболизм НАДФН (Rey et al., 2019) и влиянием кадмия на ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в ПФП и ряда ферментов гликолиза, что сопровождается снижением уровня глутатиона (Sabir et al., 2019). Данные литературы указывают на то, что окислительный стресс и окислительно-восстановительный баланс находятся под циркадным контролем и имеют обратную связь с данной системой, а нарушение циркадных ритмов связано с рядом заболеваний, вызванных окислительным стрессом (Sato, Greco, 2021). Низкая доза Cd (5 ppm с питьевой водой) у крыс увеличивает перекисное окисление липидов во время фотофазы и нарушает 24-часовые ритмы окислительно-восстановительных ферментов гипофиза (Jiménez-Ortega et al., 2012).

У контрольных животных регистрировался ЦР всех гормонов. ЦР мелатонина в плазме характеризовался закономерным повышением ночью с характерной для данного гормона концентрацией (Kennaway, 2019; 2023). Кортизол изменялся в соответствии с закономерностью суточного ритма глюкокортикоидов – пик гормонов перед выключением света у ночных видов и перед включением света у дневных (Yan et al., 2020). Физиологическая связь между мелатонином и глюкокортикоидами не доказаны (Hajak et al., 1997). Эти два гормона являются ключевыми для передачи сигнала от СХЯ на органы и ткани. Они различаются повышением кортизола в начале активной фазы как у дневных,

так и у ночных видов, а мелатонина в ночное время независимо от характера активности вида. Кортизол имеет узкий синхронизирующий «импульсный» сигнал, а экспрессия глюкокортикоидных рецепторов распространена по всему организму, за исключением СХЯ. Глюкокортикоидные гормоны являются основным сигналом ЦР и основным сигналом стресса. Эта двойная роль глюкокортикоидных гормонов оптимизирует реакцию на стресс в зависимости от времени суток и синхронизирует тканевые часы, распределенные по всему организму. Нарушение регуляции секреции глюкокортикоидных гормонов приводит к нарушению циркадных ритмов и ухудшению здоровья (Spencer et al., 2018).

Пролактин, эстрадиол и тестостерон имели более сложную закономерность секреции. Так суточная динамика пролактина характеризовалась повышением в светлое время суток и акрофазой в 12 ч, однако в наиболее ранних исследованиях у самцов крыс не наблюдалось значительных суточных колебаний уровня пролактина в состоянии покоя. Уровень пролактина очень чувствителен к воздействиям окружающей среды и высказано предположение, что пролактин демонстрирует суточные колебания чувствительности к стрессу, которые варьируются в зависимости от уровня циркулирующего кортикостерона (Seggie, Brown, 1976). У линии крыс-самцов со спонтанной гипертензией уровень циркулирующего пролактина был выше в темное время суток, чем в светлое (McMurtry et al., 1980). В более поздних исследованиях также обнаружено повышение пролактина ночью (Cano et al., 2008). Еще одним доказательством высокой лабильности пролактина служит его изменение при изоляции крыс в отдельные клетки. У животных, изолированных начиная с 35-го дня жизни, уровень пролактина снижается на 74% через 30 дней, а без изоляции его уровень максимален в начале темного периода (21 ч) и с некоторым повышением в 9 ч (Esquifino et al., 2004), а при изоляции в возрасте 90 дней показан рост пролактина (Gambardella et al., 1994). На рост пролактина в дневной период может влиять свет, более приближенный по спектральным характеристикам к дневному (Laakso, 1988).

Ритмичность эстрадиола (E2) в плазме крови у контрольных животных была с дневной акрофазой (14 ч), однако в доступной литературе данные противоречивы

и нет аналогичных данных. В ранних исследованиях у молодых самцов крыс обнаруживают 2-фазное повышение гормона в 11 ч и 23 ч (Döhler, Wuttke, 1976). Другие авторы рассматривают ключевую роль желудка в синтезе эстрадиола с его выбросом в воротную вену, независимо от пола, возраста или вида животного, включая человека. При этом количество E2, вырабатываемого в желудке, намного больше, чем в других органах, включая яичники, семенники и надпочечники, что сопровождается максимальным повышением E2 в темное время суток – 24 часа и снижение в световой период 12:00 (Kobayashi, 2020). Данные, обобщенные в новом обзоре, не описывают 24-часовую ритмичность у животных, а у мужчин источником циркулирующего E2 рассматривают надпочечники и яички с аргументом о неоднозначной картине экспериментальных исследований суточного содержания E2 в сыворотке (Yao, Silver, 2022).

Акрофаза тестостерона в наших исследованиях была перед началом темного периода (16,8 ч). Это частично соответствует предыдущим данным у молодых (3-4 месяца) самцов крыс линии Спрэг – Доули с максимальной концентрацией тестостерона в плазме днем в 11:30 (Simpkins et al., 1981), а в других исследованиях ночью в 04:00 ч (Lafuente et al., 2004). Обзор данных литературы представляет «запутанную картину» по циркадным колебаниям андрогенов в плазме у грызунов. Так у животных, находящихся в стабильных условиях цикла (свет/темнота), наблюдается различная ритмичность, включая монофазную, двух- и трехфазную структуру (Yao et al., 2022).

В наших исследованиях использована модель перорального поступления кадмия с питьевой водой, содержащей хлорид кадмия в дозе 50 ppm (1 месяц), поскольку данная доза оказывает комплексный эффект, воздействуя на некоторые физиологические показатели иммунной системы (Lafuente et al., 2003), эндокринной системы (Lafuente et al., 2002), а также некоторых нейротрансмиттеров (Lafuente et al., 2005). Насколько нам известно, это первое исследование, в котором изучали взрослых крыс линии Вистар, получавших хлорид кадмия в период юности (после полового созревания). Выявлено повышение среднесуточных значений у кортизола, а у эстрадиола – снижение. Эти

данные согласуются с исследованиями при действии сульфида кадмия подтверждающие рост кортикостероидов и угнетение кадмием секреции эстрадиола (Губарева, 2001). Хронотоксичность Cd проявляясь на хронограммах и большинство изменений отмечены в световой период (период покоя животных). Действии Cd повышает концентрацию мелатонина и кортизола и снижает эстрадиол в сравнении с контролем. Это соответствует данным о хронотоксичности Cd и чувствительности мышей к острой токсичности в начале светлого времени суток (8:00), но с большей устойчивостью в фазе средней темноты и раннего света (16:00, 20:00, 00:00) (Miura et al., 2013). Кадмий может вызывать нарушения ритма и ЦР через молекулярные механизмы и сигнальные пути, которые различаются в темной и светлой фазах, что показано на примере рыбок данио-рерио (Xiao et al., 2016), и изменения объема ядер и ядрышек нейронов СХЯ гипоталамуса и ритмической активности СХЯ (Котельникова, Котельников, 2011).

При употреблении кадмия изменялась амплитуда суточного ритма мелатонина с повышением его уровня днем (10 ч) и снижением в ночное время (22 ч и 2 ч) без изменений среднесуточных значений, что в доступной литературе нами не обнаружено, однако ранее полученные данные указывают на наличие изменений в эпифизе при действии кадмия. Во-первых, Cd накапливается в эпифизе крыс через 6 дней после его внутривенного введения (Takeda et al., 1999) и кадмий может изменять паракриноподобный механизм синтеза мелатонина в пинеалоцитах крысы через L-глутамат (Yamada et al., 1999). Во-вторых, при микроэлементозе в условиях потребления питьевой воды со смесью солей тяжелых металлов (90 дней) в эпифизе отмечено выраженное нарушение гемодинамики, нарушения морфологии сосудистой стенки, развития тканевой гипоксии и окислительного стресса, сопровождающихся процессами ускоренного апоптоза в части пинеалоцитов (Hryntsova et al., 2022). Эти данные подтверждают участие эпифиза в действии кадмия.

В экспериментальной группе рост среднего значения кортизола и повышение дневного уровня сопровождается разрушением ЦР, что может быть связано с оксидативным стрессом (Wilking et al., 2013, Brancato et al., 2020). Выявлено

разрушающее действие кадмия на регуляцию гипоталамо-гипофизарной оси за счет независимых эффектов металла на гипоталамус и гипофиз, что приводит к нарушению регулирования этой оси (Lafuente et al., 1999). При месячном подкожном введении в препубертате Cd накапливался в гипоталамусе со снижением уровня АКТГ в плазме, а во взрослом состоянии кадмий уже накапливался в гипоталамусе и гипофизе также со снижением АКТГ (Lafuente et al., 2000). Поступление Cd с питьевой водой у взрослых крыс приводило к его накоплению в гипоталамусе и гипофизе и росту АКТГ, по мнению авторов, эти изменения обусловлены накоплением металла на уровне гипофиза без участия обмена дофамина (Lafuente et al., 2001). Действие Cd не зависит от сезона и пола и приводит к увеличению размеров надпочечников (Котельникова и др., 2011).

При действии кадмия околосуточный ритм пролактина сохранялся, но в дневной период отсутствовали колебания – повышение в 14 ч и снижение в 10 ч. Показано, что Cd действует в культуре клеток как ксеноэстроген с усилением синтеза и секреции пролактина (Ronchetti et al., 2013), что не соответствует предыдущим исследованиям, указывающим на снижение уровня пролактина при воздействии кадмия (Lafuente et al., 2001). Показано, что Cd подавляет 24-часовую ритмичность экспрессии гена и циркулирующего пролактина, увеличивая их только в ранней световой фазе и коррелирует с усилением перекисного окисления липидов гипофиза и экспрессией окислительно-восстановительных ферментов (Jiménez-Ortega et al., 2012). Обзор данных по действию токсических веществ на уровень пролактина, в том числе «металлоэстрогенов», к которым относится кадмий, позволяет говорить о двойственном влиянии как со снижением, так и повышением пролактина (Egalini et al., 2022).

Половые гормоны при действии кадмия также изменялись в светлый период суток. Понижение эстрадиола (14 ч) сопровождалось разрушением ЦР, что может быть связано с непосредственным действием кадмия на рецепторы эстрогена, который имитирует эффекты эстрадиола (Stoica et al., 2000) и через изменение активности ароматазы (Das, Mukherjee, 2013). Токсическое действие кадмия связано с половым диморфизмом, а уменьшение его токсичности отмечено при

снижении эстрадиола (Shimada et al., 2012). Ритм тестостерона у крыс был смещен на 4 ч с более ранней акрофазой и снижением амплитуды, что на хронограмме проявлялось снижением перед началом активного периода (18 ч) и ростом в начале светлого (10 ч). Однако, по данным литературы, воздействие кадмия в дозе 25 ppm Cd в питьевой воде на крыс-самцов линии Sprague-Dawley в течение 1 месяца значительно повышало средние уровни тестостерона в плазме крови, а ночное повышение сопровождалось появлением еще одного пика во время световой фазы в 12 ч и ростом амплитуды (Lafuente et al., 2004). Механизм действия Cd может напрямую быть связан с повреждением клеток Лейдига (Liu et al., 2013). Известно о прямом повреждении органов и клеток-мишеней репродуктивной системы при воздействии Cd, включая структуру яичек, повреждая эндотелий сосудов и целостность гематоэнцефалического барьера, а также вызывая воспаление и апоптоз в яичке (de Angelis et al., 2017). Другой путь повреждающего действия – через нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему (Lafuente, 2013).

По данным дисперсионного анализа, время суток и кадмий оказывали совместное влияние на уровень гормонов, что подтверждает роль кадмия в разрушении эндокринной функции самцов и в первую очередь на уровне регуляции циркадианной ритмичности. Первичной физиологической мишенью воздействия кадмия является гипоталамо-гипофизарно-гонадная система (Lafuente, 2013). Кадмий подавляет секрецию гормонов гипофиза, таких как АКТГ, гормон роста, пролактин, и этот ингибирующий эффект не зависит от дофамина или степени накопления металла (Lafuente et al., 2002). Кадмий оказывает разнонаправленное воздействие, изменяет ЦР фолликулостимулирующего гормона, тестостерона и лютеинизирующего гормона (Lafuente et al., 2004). Вовлечение сложных механизмов регуляции и их взаимодействия отражается на адаптивных возможностях животных, связанных с пищевым поведением, что оценивалось в дальнейших экспериментах.

Исследование крыс в метаболических клетках у контрольных животных показало закономерное повышение всех видов активности, потребления пищи и

воды в ночное время с двумя периодами повышенной активности: в 18–21 ч – период переход с дневного на ночной режим и во второй половине ночи (3–6 ч). При этом повышенное потребление энергии и рост дыхательного коэффициента (RQ), также начинали регистрироваться с начала ночи и оставались на одном уровне до ее второй половины. Эти данные соответствуют активности лабораторных крыс (Refinetti R., 2006) и динамики показателей потребления энергии и RQ (Arch et al., 2006, Melzer et al., 2014).

Употребление кадмия снижает массу тела, среднесуточные показатели подвижности, расхода энергии, потребления пищи и воды с повышением дыхательного коэффициента и вечерним ростом глюкозы крови. Снижение амплитуды ЦР подвижности с более ранней акрофазой сопровождаются ростом амплитуды потребления пищи и более ранней акрофазой дыхательного коэффициента, и разрушением ЦР потребления воды, что указывает на изменение путей катаболизма. Выявленные закономерности согласуются с более ранними исследованиями, в которых показано, что прием кадмия может снижать ежедневное потребление пищи и массу тела крыс (Cousins et al., 1977). Действие кадмия приводит к снижению функциональной активности нейросекреторных клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер пептидэргической системы гипоталамуса (Котельникова и др., 2009), что может угнетать теплоотдачу и модифицировать синтез вазопрессина. Снижение потребления воды может быть связано с аверсивными свойствами вкуса кадмия для крыс (Cory-Slechta, Weiss, 1981). Изменение поведения может быть обусловлено влиянием на сон, поскольку доза кадмия 100 ppm в течение 28 часов была достаточной для увеличения сна с медленным движением глаз (медленного сна) и снижения двигательной активности в ночное время (активная фаза крысы). Однако при хроническом (1 месяц) введении Cd в данной дозе при постоянном тусклом красном свете и при повторном вовлечении в 12:12-часовые циклы света/темноты локомоторный ритм оставался неизменным. Авторы предполагают, что вызываемая Cd сонливость является следствием окислительного стресса, поскольку окисленный глутатион является эндогенным веществом сна, а

потребление Cd (1–100 ppm CdCl в питьевой воде) сопровождается увеличением количества активных форм кислорода (Unno et al., 2014). Данные тестирования крыс в открытом поле через час после острого введения кадмия (1 мг/кг, 2 мг/кг и 3 мг/кг) показали угнетение активности при росте концентрации, а также повышение тревожности, нарушение памяти и при этом в мозге снижается СОД и увеличивался МДА (Haider et al., 2015).

Снижение среднесуточного потребления энергии у опытных животных проявлялось в дневное и ночное время, что может быть связано со снижением двигательной активности и снижением потребления пищи. Есть данные о влиянии введения CdCl на аркуатное ядро гипоталамуса, которое является одним из интегративных центров ответственных за энергетический метаболизм млекопитающих. Угнетение его синтетической деятельности CdCl при естественном освещении более выражено у самцов, а при темновой депривации – у самок (Котельникова и др., 2016). Среднесуточный рост RQ у опыта (0,86) в сравнении с контролем (0,78) позволяет говорить о смешанном окислении нутриентов от белков к углеводам. Исходя из уровня RQ в дневной период (контроль/опыт – 0,71/0,79) у экспериментальных животных при смешанном белково-жировом окислении субстрата достоверно снижается доля утилизации жира, а в ночное время (контроль/опыт – 0,83/0,91) возрастает утилизация углеводов, что может быть связано с активностью в данный период (Schutz, 1995, Arch et al., 2006).

Следует отметить, что превалирование утилизации глюкозы сопровождается достоверным повышением у экспериментальных крыс уровня глюкозы перед началом активного периода, но повышенные показатели находились на верхних пределах популяционной нормы у крыс Вистар (Wang et al., 2010). По данным литературы, кадмий ингибирует гликолиз, пентозофосфатный путь и ускоряет гликогенолиз с ингибированием образования гликогена. Усиленный гликогенолиз вследствие воздействия кадмия также может быть результатом повышенного уровня кортизола в плазме и обнаруженного усиления глюконеогенеза (Sabir et al., 2019). Повышение уровня глюкозы при поступлении кадмия показано еще в ранних

работах, при внутрибрюшинном введении Cd (0,84 мг/кг) выявляется гипергликемия у сытых и голодных крыс (Bell, Early, 1990).

Поскольку кадмий действует разнонаправлено, то и разрушение метаболизма углеводов может включать несколько механизмов. Во-первых, конформационные изменения, вносимые Cd, приводят к инактивации ферментов участвующих в метаболизме углеводов. Во-вторых, нарушается гормональный баланс, который напрямую связан с инсулином, глюкокортикоидами и катехоламинами. Эти изменения могут лежать в основе патогенеза сахарного диабета и развитии инсулинорезистентности (Sabir et al., 2019). В-третьих, окислительный стресс нарушает механизм циркадных ритмов через эпигенетические механизмы (Sato, Greco, 2021), а в основе гомеостаза глюкозы лежат циркадианные молекулярно-генетические механизмы контроля (Kalsbeek et al., 2014). Недавний систематический обзор и метаанализ предоставил доказательства о положительной связи между воздействием кадмия и риском диабета / предиабета. Кадмий может повреждать ткань поджелудочной железы и вызывать чрезмерную стимуляцию глюконеогенеза, снижение инкреции инсулина и резистентность к инсулину в тканях-мишенях, особенно в жировой ткани, что приводит к снижению поглощения глюкозы (Filippini et al., 2022, Satarug, 2023). Показано у вечернего хронотипа наличие маркеров нарушения метаболизма (van der Merwe et al., 2022), включая повышение глюкозы (Zhang et al., 2022). Существуют попытки сопоставления животных и людей на основе общих биологических механизмов разных видов, например, дневного грызуна чилийской белки (*Octodon degus*) (Labyak et al., 1997), жемчужной рыбы-бритвы (*Xyrichtys novacula*) (Martorell-Barceló et al., 2023) в сравнении с людьми (Muro et al., 2023). Данные указывают на сходство между циркадными системами дневных и ночных млекопитающих в функционировании «главных часов» (СХЯ) и периферических молекулярных механизмах (Yan et al., 2020), но выделение «хронотипов» у крыс (Арушанян, Попов, 2006) недостаточно обоснованы.

Показаны различия между крысами по поведению в открытом поле с разделением на активных (АК) и пассивных крыс (ПК) с их различной

устойчивостью к стрессу. Устойчивые к эмоциональному стрессу – АК и менее устойчивых к стрессу – ПК (Коплик и др., 1995, Коплик, 2002). Данные животные обладают различной чувствительностью к экзогенному мелатонину в обычных условиях и в условиях хронического стресса при инвертированном световом режиме, а антистрессорное действие мелатонина опосредовано структурами СХЯ и латерального гипоталамуса (Перцов, 2007). Исследование дорсального гиппокампа у активных и пассивных крыс при стрессе выявили различия нейрохимического профиля (Умрюхин, 2015), а методом анодической поляризации выявили роль в реакции на стресс латеральной области миндалины (Коплик и др., 2019). Вероятно, эмоциональная система регуляции тесно связана с ритмами более поздний хронотип ассоциирован с локализованной атрофией в отдельной области правого гиппокампа при отсутствии изменений общего объема (Horne, Norbury, 2018). Также у позднего хронотипа снижена функциональная связь между миндалиной и дорсальной передней поясной извилиной корой и повышенная реактивность миндалевидного тела при предъявлении испуганных лиц (Horne, Norbury, 2018a). На основе нейрофизиологических исследований известно, что клетки эпигипоталамуса в области хабенулы (Habenula) также участвуют в регуляции циркадных ритмов и эмоционально-мотивационного поведения (Ables et al., 2023). Обобщая эти данные, возможно предположить наличие общих механизмов, связанных с хронотопом и реакцией на эмоциональный стресс, что позволило нам использовать в модели индивидуальных особенностей крыс на основе их поведения в открытом поле.

Сравнение активных и пассивных животных показало, что у ПК повышен уровень глюкозы в крови, а длительное употребление фруктозы приводит к росту массы тела, что не выявлено у АК. Полученные данные совпадают с ранее полученными результатами у животных с разными показателями поведения в открытом поле. В условиях физиологической нормы содержание глюкозы в крови у активных крыс, устойчивых к стрессорным воздействиям, меньше, чем у предрасположенных к стрессу, пассивных особей (Абрамова и др., 2019). У животных обеих групп отмечаются различия между светлым и темным периодами

суток. ПК менее подвижны в ночное время в отличие АК, что в целом соответствует данным о подвижности крыс. Однако в других исследованиях у АК во время теста в метаболических клетках, ночью число пересечений линий не отличались статистически значимо, но были выше в 1,26 раза выше, чем днем. При этом в отличие от АК количество лучей, пересекаемых ПК в темное время суток, было достоверно выше, чем в дневное время в 1,98 раза (Перцов и др., 2014). По нашим данным, двигательная активность снижается ночью у ПК с понижением амплитуды ЦР в сравнении с АК, что не обнаружено в доступной литературе. При анализе пищевого поведения отмечается максимальный рост показателей в ночное время у всех крыс, но ЦР потребления пищи и воды по данным косинор-анализа у ПК не регистрируется. У ПК в отличие от АК к началу активного периода (18–21 ч) повышается потребление пищи. Это согласуется с другими данными о максимальном количестве потребляемой пищи и воды в темный период, а обнаруженному нами повышению потребления пищи у ПК частично соответствует увеличение съеденного корма ночью пассивными животными. Следует отметить, что в рост потребления воды у АК обнаружен нами в начале ночи, но не достоверен. Аналогично показано повышение объема выпитой воды ночью у активных животных (Алексеева и др., 2013). В наших исследованиях не обнаружены различия суточной динамики расхода энергии и RQ, но высока синхронизация активности, питания и расхода энергии с повышением в ночное время. Это согласуется с данными о повышении в ночное время теплопродукции и двигательной активности поведенчески пассивных и активных крыс (Перцов и др., 2014) и закономерностями 24-часовой динамики поведения и температуры тела грызунов синхронизированы друг с другом в различных фотопериодических условиях (Benstaali et al., 2001). У ПК показано, что употребление фруктозы в течение 10 недель приводит к росту массы тела на 35,8%, что указывает на склонность к метаболическим нарушениям (Решетняк и др., 2011).

Поступление Cd усиливает различия между группами с различной активностью в открытом поле. Различия в действии Cd ранее не изучали на активных и пассивных животных, однако еще в ранних работах показана

повышенная активность Na/K-АТФазы у активных животных, а иммобилизационный стресс снижал активность данного фермента в большей степени у ПК, что рассматривается как не специфическая реакция на действие экстремальных факторов (Медведева, Маслова, 1993). В исследованиях светового десинхроноза (световая депривация) наиболее устойчивыми к стрессу оказались крысы с исходно активно-поисковым типом поведения (Гостюхина и др., 2022). Обобщенные данные по изучению нейрофизиологических и нейрохимических механизмов показали индивидуально-типологические различия поведения в зависимости от эмоциональной устойчивости к стрессу, что связано с врожденным соотношением активности серотонин-, норадреналин- и дофаминергических систем мозга (Исмаилова и др., 2007). Кадмий может накапливаться и подавлять высвобождение биогенных аминов (дофамина, серотонина и норадреналина) в передней, медиобазальной и задней части гипоталамуса при дозе 25 ppm в питьевой воде через 1 месяц у самцов с суточными изменениями (Lafuente et al., 2003a), что может служить механизмом хронотоксичности кадмия, вызывая различия токсического эффекта у активных и пассивных животных.

Пероральное поступление кадмия в организм – один из основных путей, он связан с загрязнением пищевых продуктов. Ранее в наших исследованиях было показано повышение уровня свинца и кадмия без превышения допустимого уровня показателей кадмия. В эти же пробах молока обнаружено повышение содержания кортизола и пролактина (Евдокимов и др., 2012). За 9 лет ежегодной оценки проб выявлены колебания уровня кадмия в молоке без превышения допустимого уровня с достоверным повышением в отдельные годы в сравнении с контрольным регионом. Значения медианы уровня кадмия в молоке загрязненного региона менялась от 0,007 до 0,022 мг/кг, что соответствовало данным (Chirinos-Reinado, Castro-Bedriñana, 2020) о концентрации Cd ($0,02 \pm 0,007$ мг/кг) в загрязнённого горнодобывающего района в Перу, но ниже, чем в Мексике (средняя концентрация Cd 0,30 мг/кг). В исследованиях на загрязнённых участках агроэкосистем Полтавской области (2000–2007 гг.) установлено превышение ПДК подвижных форм Cd и миграция с аккумуляцией в растениях (корма для животных) в

концентрациях значительно превышающих ПДК. Загрязненные корма в рационе дойных коров приводили к всасыванию ионов кадмия в кровь в количестве, превышающем пределы физиологической нормы организма животного и миграции в молоко до уровня, в 3 раза превышающего ПДК ($0,09 \pm 0,001$ мг/кг) (Маменко, Портянник, 2010). В РФ оценка образцов молока, реализуемого в торговой сети на территории Чувашской Республики, выявила колебания кадмия с минимальным ($0,0011 \pm 0,0013$ мг/кг) и максимальным уровнем ($0,0049 \pm 0,0007$ мг/кг) (Житарь и др. 2020), что не превышало значения ПДК.

Учитывая роль Cd в нарушении баланса микрофлоры кишечника у крыс (Liu et al., 2023), проведена разработка синбиотического продукта на основе сывороточных белков молока и их гидролизатов. Данные пищевые компоненты проявляют антиоксидантную активность, что согласуется с данными литературы (Irazoqui et al., 2024). Полученный гидролизат соответствует функциональной эффективности смеси пептидов и аминокислот (Королева и др., 2013). Полученные результаты анализа кисломолочного продукта согласуются с данными об участии продуктов гидролиза белков в регуляции синбиотических отношений между молочнокислыми бактериальными заквасками в экосистеме ферментации молока (Yang et al., 2023). В наших экспериментах использован кисломолочный продукт и его совместное употребление с хлоридом кадмия у крыс, что привело к снижению уровня металла и ТБК-активных продуктов в плазме крови. Данные эффекты могут быть связаны с выведением кадмия бифидо- и лактобактериями за счет биосорбции Cd, например, *Lactococcus lactis subsp. Lactis* (Sheng et al., 2016). В экспериментах также показана эффективность *Streptococcus thermophilus*, обладающего антиоксидантными свойствами, хорошей способностью связывать кадмий, а пищевые продукты на его основе могут быть использованы в условиях загрязнения окружающей среды кадмием (Allam et al., 2016). Пробиотические бактерии *in vitro* (*Lactobacillus rhamnosus* LC-705, *Propionibacterium freudenreichii subsp. shermanii* JS) обнаруживали способность связывать и выводить свинец и кадмий (Ibrahim et al., 2006). Использование коммерческого препарата (*Lactobacillus rhamnosus* Rosell-11, *Lactobacillus acidophilus* Rosell-52, and *Bifidobacterium longum* Rosell-175) у крыс, получавших кадмий (70 ppm с водой, 5 недель), снижало концентрацию Cd в

крови, печени и почках, а также активность АЛТ и АСТ в крови, но увеличивало уровень металла в фекалиях по сравнению с группой крыс, получавших только кадмий (Djurasevic et al., 2017). Также показана роль применения сывороточных белков в качестве пищевой добавки с антиоксидантными свойствами для снижения окислительного стресса, вызванного кадмием (Al-Zharani et al., 2024).

Показана роль молока и молочных продуктов в поддержании здоровья кишечного барьера в целом (Wang et al., 2024). Одним компонентом, проявляющим антитоксический и антиоксидантный эффект в условиях действия кадмия, могут быть синбиотические продукты (Jafarpour et al., 2017). Обобщенные данные о лактулозе указывают на ее широкие физиологические эффекты (Рябцева и др., 2020). Оценка лактулозы *in vitro* указывает на изменение поверхности мембран эритроцитов, что согласуется с действием хитоолигосахаридов (Fernandes et al., 2008). По нашим данным, во всех образцах после действия лактулозы увеличивалась активность Na/K-АТФазы эритроцитов (Будкевич, Евдокимов, 2012), что может быть связано с ингибированием окислительного стресса, поскольку при действии антиоксидантов растет активность Na/K-АТФазы (Radosinska, Vrbjar, 2021). Обнаружена антиоксидантная активность лактулозы (Будкевич и др., 2013а; Евдокимов и др., 2013), что подтверждается эффектом продуктов гликирования (Chun et al., 2020).

В экспериментах на животных употребление Cd и лактулозы сопровождается снижением ТБК-активных продуктов в плазме крови в сравнении с употреблением только Cd. Это согласуется с данными о лактулозе как непрямом антиоксиданте в организме за счет увеличения выработки водорода (Chen et al., 2011) и способностью продуктов гликирования пептидов подавлять свободно-радикальные реакции в организме (Nooshkam, Madadlou, 2016). Важным механизмом может служить ингибирование лактулозой галектина-1 (семейство белков лектинов), что снижает адипогенез и накопление жира *in vitro*, а в экспериментах на животных стимулирует экспрессию белков, участвующих в расходе энергии, способствуя уменьшению роста массы тела, вызванного диетой с высоким содержанием жиров (Mukherjee, Yun, 2016).

Один из путей выведения кадмия при пероральном его поступлении связан с гепато-энтеральной циркуляцией Cd при низких количествах потребления ряда нутриентов (Godt et al., 2006). Из печени с желчью кадмий выводится в виде соединения с глутатионом и цистеином в кишечник, где он реабсорбируется эпителиальными клетками кишечника, что показано на примере ряда исследований (Wang et al., 2021). Использование микрофлоры, способной накапливать кадмий, позволяет выводить данный металл из организма, снижая его уровень и токсическое действие.

4.4 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 околосоточного потребления пищи на период покоя (день). Питание, снижающее накопление кадмия, повышает антиоксидантный статус и сохраняет околосоточную ритмичности, 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 43).



Рисунок 43 – 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 околосуточными биологическими ритмами.

3. Предрасположенность к запаздыванию утреннего пробуждения влияет на особенности пищевого статуса лиц вечернего хронотипа: пропуски завтрака, поздний прием пищи вечером, склонность к неконтрольному 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, B5), макроэлементов (K, Ca, Mg, P).

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 околосуточной ритмичности (эстрадиол) и морфофункциональными нарушениями в мембранах эритроцитов.

8. Пероральное поступление кадмия снижает активность 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 околосуточная 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 околосуточной 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, E, B5), элементами (К, Са, Mg, Р), а также использование кисломолочных синбиотических продуктов на основе молочных белков и лактулозы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ – адренокортикотропный гормон
 АПО – автономный пищевой осциллятор
 АСМ – атомно силовая микроскопия
 АФК – активные формы кислорода
 ВНС – вегетативная нервная система
 ВСР – вариабельность сердечного ритма
 ВХТ – вечерний хронотип
 ГГНС – гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система
 ГП – глутатионпероксидаза
 ГР – глутатионредуктаза
 ИМТ – индекс массы тела
 КАТ – каталаза
 МДА – малоновый диальдегид
 НУП – ночное употребление пищи ОСР – опыт сменной работы
 ПД – пищевой дневник
 ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
 РЖ – ротовая жидкость
 САОА – совокупная антиоксидантная активность
 СДЛ – социальный джетлаг
 СКР- спектроскопия комбинационного рассеяния
 СОД – супероксиддисмутаза
 СР – сменная работа
 СХЯ – супрахиазматическое ядро гипоталамуса
 ТБК – тиобарбитуровая кислота
 ТМ – тяжелые металлы
 ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
 УХТ – утренний хронотип
 УЭН – условиях экологического неблагополучия
 ХТ – хронотип
 ЦР – циркадианные ритмы
 CR – Cognitive Restraint, когнитивное сдерживание питания
 EE – Emotional Eating, эмоциональное питание
 EPQ – Eysenck Personality Questionnaire, Личностный опросник по Айзенку
 MCTQ – Munich Chronotype Questionnaire, Мюнхенский опросник хронотипов
 MEQ – Morningness-Eveningness questionnaire, утренне-вечерний опросник
 RQ – Respiratory Quotient, дыхательный коэффициент
 SIC – Single-Item Chronotyping, оценка хронотипа по одному признаку
 SNP – Single Nucleotide Polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм
 SWPAQ – Sleep-Wake-Pattern Assessment Questionnaire, анкета паттернов сна-бодрствования
 UE – Uncontrolled Eating, неконтролируемое питание

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, А.Ю. Уровень глюкозы в крови крыс с разной поведенческой активностью в динамике многократных стрессорных воздействий / А.Ю. Абрамова, Е.В. Коплик, И.В. Алексеева, С.С. Перцов // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. – 2019. – Т. 27. – № 1. – С. 10-19.
2. Аверьянова, И.В. Этнические особенности профиля минеральных элементов рациона питания молодых жителей Магаданской области / И.В. Аверьянова // Профилактическая Медицина. – 2019. – Т. 22. – № 6-2. – С. 72-77.
3. Авилова, И.А. Проблематика стресса и адаптации студентов при обучении в вузе / И.А. Авилова // Азимут научных исследований: педагогика и психология. – 2023. – Т. 12. – № 2 (43). – С. 125-128.
4. Агаджанян, Н.А. Биоритмы. Среда обитания / Н. А. Агаджанян, И.В. Радыш. – Изд-во: РУДН, 2013. – 362 с.
5. Акимова, Н.М. Оценка адекватности энергетической ценности рациона питания студентов / Н.М. Акимова, А.С. Левченко, Н.Н. Пичугина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6. – № 5. – С. 697-697.
6. Аксенова, Т.А. Положительная корреляционная связь нерегулярного питания с частотой возникновения желудочной диспепсии у студентов медицинского ВУЗа / Т.А. Аксенова, В.А. Щербак, Ю.В. Скобова, Г.Н. Ильин, К.О. Аксенов, А.А. Ирбеткина, Е.В. Сарапулова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 2 (186). – С. 58-64.
7. Алексеева, И.В. Изменение потребления воды и пищи у крыс после острой стрессорной нагрузки / И.В. Алексеева, Л.С. Калиниченко, Е.В. Коплик, С.С. Перцов // Академический журнал Западной Сибири. – 2013. – Т. 9. – № 3(46). – С. 95-96.
8. Аллаярова, Г.Р. Гигиеническая оценка уровня тяжелых металлов в крови жителей горнорудного региона / Г.Р. Аллаярова, М.В. Курилов, Г.Ф. Адиева // Эпоха науки. – 2023. – № 36. – С. 387-390.
9. Алякринский, Б.С. Десинхроноз компонент общего адаптационного синдрома / Б.С. Алякринский // Стресс и его патогенетические механизмы. – Кишинёв: Штиинца, 1973. – С. 9-11.
10. Алякринский, Б.С. Проблемы космической биологии. Том 46. Биологические ритмы и организация жизни человека в космосе / Б. С. Алякринский // Москва: Наука. – 1983. – 248 с.

11. Арушанян, Э.Б. Хронотипические особенности циркадианной локомоции у крыс / Э.Б. Арушанян, А.В. Попов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2006. – Т. 2. – № 2. – С. 58-61.
12. Багдасарян, А.С. Биотестирование почв техногенных зон городских территорий с использованием растительных организмов. // Диссертация на соискание степени кандидата биологических наук. – Ставрополь, 2005. – 160 с.
13. Багмут, Ю.Н. Анализ пищевого поведения учеников средних школ города Екатеринбурга / Ю.Н. Багмут, Д.В. Гращенков, О.В. Чугунова // Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов. – 2022. – № 5 (76). – С. 101-107.
14. Баландин, М.Ю. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ «Интернет платформа для автоматической генерации персонализированных многодневных рационов питания» (Автоматизированное рабочее место диетологов и специалистов по питанию «Индивидуальная диета 5.0». профессиональная версия): № 2021617735 / М. Ю. Баландин, В.С. Генералов. – 2021.
15. Баринаова, О.Г. Особенности психических состояний и успеваемости студентов с высоким уровнем академической прокрастинации / О.Г. Баринаова, А.А. Королев, С.С. Ляпина // Психология и Психотехника. – 2022. – № 1. – С. 32-43.
16. Бельская, Л.В. Антиоксидантная активность смешанной слюны человека в норме / Л.В. Бельская, Е.А. Сарф, В.К. Косенок, Ж. Массард // Экология человека. – 2017. – № 6. – С. 36-40.
17. Борисенков, М.Ф. Суточная динамика общей антиоксидантной активности слюны человека / М.Ф. Борисенков, Л.А. Ерунова, Е.М. Люсева, Н.В. Поздеева // Физиология человека. – 2007. – Т. 33. – С. 137-138.
18. Борисенков, М.Ф. Хронотип человека на Севере / М.Ф. Борисенков // Физиология человека. – 2010. – Т. 36. – № 3. – С. 117-122.
19. Бреус, Т.К. Хронобиология и гелиобиология – исследования факторов, влияющих на формирование биологических ритмов / Т.К. Бреус // Хронобиология и хрономедицина. – 2018. – С. 41-63.
20. Будкевич Е.В. Влияние кадмия на циркадианные показатели variability сердечного ритма крыс / Е.В. Будкевич, А.А. Солдатов, Р.О. Будкевич // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 9. – № 1. – С. 58-60.
21. Будкевич, Е.В. Механизмы нарушения суточных ритмов нейрогуморальной регуляции и их коррекция на ранних этапах кадмиевой интоксикации (клинико-экспериментальное исследование). // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 149 с.
22. Будкевич, Е.В. Биотехнологические аспекты повышения антиоксидантной активности гидролизата сывороточных белков молока в модели пищеварения /

- Е.В. Будкевич, Р.О. Будкевич, А.А. Мартак, Н.М. Федорцов, А.И. Ерёмина // Современная наука и инновации. – 2018. – № 3 (23). – С. 127-134.
23. Будкевич Р.О. Устойчивость к стрессу у студентов различных хронотипов / Будкевич Р.О. // Успехи современного естествознания. – 2006. – Т. 12. – С. 44-45.
 24. Будкевич, Р.О. Индивидуальность циркадианных показателей цикла сон-бодрствование (глава в монографии Сон и тревожность, под ред. Вербицкого Е.В.) / Р. О. Будкевич. – Ростов-на-Дону: Изд-во ЮНЦ РАН, 2008. – 348 с.
 25. Будкевич, Р.О. Влияние употребления воды, загрязненной низкими дозами кадмия, на суточную динамику гормонов у крыс / Р.О. Будкевич // Вестник Северо-Кавказского государственного технического университета. – 2010. – Т. 3. – С. 158-161.
 26. Будкевич, Р.О. Теоретические предпосылки управления биоритмами с использованием функциональных продуктов питания / Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов, Е.В. Будкевич // Техника и технология пищевых производств. – 2010а. – Т. 3. – № 18.
 27. Будкевич, Р.О. Реакция Майяра как путь образования наночастиц / Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов, С.А. Емельянов, А.Г. Храмцов // Молочная промышленность. – 2010б. – Т. 1. – С. 55-56.
 28. Будкевич, Р.О. Безопасность использования наноразмерных частиц / Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов // Молочная промышленность. – 2010. – № 1. – С. 46-48.
 29. Будкевич, Р.О. Протективное влияние сиропа лактулозы при действии хлорида кадмия по данным морфометрии эритроцитов методом атомно-силовой микроскопии / Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов // Сборник материалов международной научно-технической конференции «Современные достижения биотехнологии». – Ставрополь, 2011. – С. 175-178.
 30. Будкевич, Р.О. Биологическая активность концентратов пищевой лактулозы *in vitro* по данным морфометрии эритроцитов методом атомно-силовой микроскопии / Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов, С.А. Емельянов, А.Д. Лодыгин // Вестник Северо-Кавказского Государственного Технического Университета. – 2011. – № 4. – С. 115-118.
 31. Будкевич, Р.О. Некоторые показатели нервной системы у подростков в различных экологических условиях на протяжении дневного бодрствования / Р.О. Будкевич, В.А. Батурин, Е.В. Будкевич, Е.Л. Тинькова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011а. – Т. 23. – № 3. – С. 45-47.
 32. Будкевич, Р.О. Функциональный продукт питания в перестройке циркадианной ритмичности в экспериментах на крысах / Р.О. Будкевич // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2012. – № 7. – С. 58-59.

33. Будкевич, Р.О. Действие пищевой лактулозы *in vitro* на мембрану и активность Na/K-АТФазы эритроцитов / Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов // Известия высших учебных заведений. Пищевая технология. – 2012. – № 2-3. – С. 39-41.
34. Будкевич, Р.О. Влияние фрагмента АКТГ(4-10) на циркадианные ритмы гормонов в плазме крови крыс при употреблении хлорида кадмия с питьевой водой / Р.О. Будкевич, И.А. Евдокимов, Е.В. Будкевич // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 112. – № 5. – С. 80-83.
35. Будкевич, Р.О. Некоторые показатели хроноадаптации у подростков и взрослых в различных экологических условиях / Р.О. Будкевич, Е.Л. Тинькова, М.А. Носенко, Е.В. Будкевич // Современные проблемы науки и образования. – 2012а. – № 4. – С. 1-8.
36. Будкевич, Р.О. Влияние белкового рациона на циркадианный ритм ТБК-активных продуктов эритроцитов крыс / Р.О. Будкевич // XXII Съезд Физиологического общества имени И. П. Павлова. – Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, 16–20 сентября 2013 г. – С. 79.
37. Будкевич, Р.О. Закономерности влияния тяжелых металлов на перекисное окисление в липидной модельной системе / Р.О. Будкевич, Е.Л. Демченков, Е.В. Будкевич. – 2013. – № 11 (часть 7). – С. 1352-1356.
38. Будкевич, Р.О. Исследование антиоксидантной активности сиропов лактулозы при моделировании окислительных процессов с использованием хлорида кадмия / Р.О. Будкевич, Ю.С. Гатина, Е.В. Будкевич // Современные проблемы науки и образования. – 2013а. – № 6. – С. 749.
39. 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. – Т. 83. – № 3. – С. 17-24.
40. Будкевич, Р.О. Моделирование действия пепсина *in vitro* на антиоксидантную активность сывороточных белков молока / Р.О. Будкевич, А.В. Чаликова, Ю.С. Гатина // Сборник научных трудов Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. – 2015. – Т. 1. – № 8. – С. 744-747.
41. Будкевич, Р.О. Антиоксидантная активность гидролизатов сывороточных белков молока, полученных с применением фермента пепсина / Р.О. Будкевич, А.В. Чаликова, С.А. Емельянов, Г.В. Слюсарев // Вестник АПК Ставрополя. – 2015а. – Т. 3. – № 19. – С. 18-21.
42. 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. – Т. 117, № 10. – С. 10-15.

43. 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. – Т. 118. – № 4-2. – С. 21-25.
44. Будкевич, Р.О. Половые различия студентов по некоторым показателям высшей нервной деятельности, суточной динамики кортизола и антиоксидантного статуса / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич // Физиология человека. – 2019. – Т. 45. – № 1. – С. 113-118.
45. Будкевич, Р.О. Получение ферментативного гидролизата белка и его влияние на антиоксидантные свойства культуральной среды пробиотиков / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич, А.А. Мартак, А.И. Ерёмина, Г.С. Анисимов, А.А. Исмаилов // Технологии Живых Систем. – 2020. – Т. 17. – № 4. – С. 51-59.
46. 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, Т.Н. Банщикова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 4. вып. 2. – С. 19-23.
47. Будкевич, Р.О. Хрононутрициологические особенности пищевого статуса при сменной работе студентов / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич, Н.М. Федорцов // Новейшие достижения в области медицины, здравоохранения и здоровьесберегающих технологий. Сборник материалов I Международного конгресса. – Кемерово: Кемеровский государственный университет, 2022. – С. 52-54.
48. Будкевич, Р.О. Различия в циркадианной ритмичности питания у крыс с различной поведенческой активностью в открытом поле / Р.О. Будкевич, Е.В. Будкевич // Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство ВВМ», 2023. – С. 64-65.
49. 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. – Т. 8. – № 2. – С. 44-50.
50. Вавилова, Т.П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. Книга / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская // Москва: БИНОМ. – 2014. – 312 с.
51. Вербицкий, Е.В. Психофизиология тревожности / Е. В. Вербицкий // Изд-во Рост. ун-та. – 2003. – 191 с.
52. Вербицкий, Е.В. Взаимоотношения тревоги и сна в эксперименте и клинике / Е.В. Вербицкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 4-2. – С. 12-18.

53. Власов, А.П. Структурно-функциональное состояние гемоглобина при гестозе / А.П. Власов, В.А. Трофимов, Т.В. Тарасова, Е.П. Тюрина, Е. Котлова, Л.В. Ледяйкина, Э.И. Полозова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – С. 175.
54. Гаус, О.В. Пищевые привычки в молодежной среде как триггерный фактор формирования СРК-подобных симптомов / О.В. Гаус, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, Д.В. Попелло // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 10 (182). – С. 39-45.
55. Глушко, Е.В. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей Ставропольского края // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Ставрополь. 2009. – 121 с.
56. Горбанева, Е.П. Синдром вегетативной дисфункции среди учащейся молодёжи волгоградских образовательных учреждений / Е.П. Горбанёва, Лифанова, Е.В., Мицулина, М.П., Бакулин, В.С., Рябчук, Ю.В. // Образовательный вестник «Сознание». – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 22-29.
57. Гостюхина, А.А. Индивидуально-типологические особенности реагирования лабораторных крыс на многокомпонентный стресс / А.А. Гостюхина, Т.А. Замощина, А.В. Прокопова, К.В. Зайцев // Современные вопросы биомедицины. – Т. 6. – № 2(19). – С. 47-55
58. Грядская, Т.В. Комбинированное воздействие факторов окружающей среды на некоторые показатели здоровья детей // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Ставрополь. – 2004. – 137 с.
59. Губарева, Л.И. Экологический стресс / Л. И. Губарева // Ставрополь: Изд-во Ставропольсервисшкола, 2001. – 445 с.
60. Губарева, Л.И. Адаптационные изменения сердечно-сосудистой системы подростков при микроэлементозах, обусловленных химическим загрязнением окружающей среды / Л.И. Губарева, Г.В. Ермоленко, Е.В. Агаркова, Л.С. Ермолова // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. – 2012. – № 4 (110). – С. 93-105.
61. Губарева, Л.И. Сочетанное влияние гипо- и гипермикроэлементозов на функционирование сердечно-сосудистой, эндокринной систем и уровень тревожности подростков / Л.И. Губарева, А.Г. Соловьев, Г.В. Бичева, Л.С. Ермолова // Экология Человека. – 2017. – № 8. – С. 29-36.
62. Губин, Г.Д. Взаимосвязь между характеристиками сна и хронотипом у студентов I курса / Г.Д. Губин, Д.Г. Губин, Н.А. Ковалева // Успехи современного естествознания. – 2007. – № 9. – С. 40.

63. Долгашова, М.А. Гистологические изменения органов и тканей животных в зоне техногенного загрязнения / М.А. Долгашова, А.К. Михайленко // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 217-218.
64. Евдокимов, И.А. Пищевая безопасность: кадмий, свинец и гормоны стресса в коровьем молоке / И.А. Евдокимов, Р.О. Будкевич, М.В. Скороходова // Инновационное развитие пищевой, легкой, промышленности и индустрии гостеприимства: Материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 55-летию Алматинского технологического университета. – Алматы: АТУ, 2012. – С. 302–303
65. Евдокимов, И.А. Современные проблемы науки в пищевых и перерабатывающих отраслях АПК. Т. 1 / И. А. Евдокимов, Т. Н. Головач, В. П. Курченко, Л.Р. Алиева, Р.О. Будкевич – Северо-Кавказский федеральный университет, 2013. – 83 с.
66. Еремина, А.И. Применение метода ионной хроматографии в биотехнологии для совместного определения моно- и дисахаридов / А.И. Еремина, М.В. Скороходова, Е.В. Будкевич, Р.О. Будкевич // Вестник Северо-Кавказского федерального университета. – 2018. – № 2. – С. 15-21.
67. Ермакова, Н.А. Образ жизни и здоровье студентов / Н.А. Ермакова, П.И. Мельниченко, Н.И. Прохоров, К.Т. Тимошенко, А.А. Матвеев, Е.В. Белова, Т.Ш. Миннибаев // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – № 6. – С. 558-563.
68. Ермоленко, Г.В. Особенности функционирования ведущих адаптационных систем и психофизиологический статус подростков, проживающих в условиях химического загрязнения окружающей среды // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Москва, 2007. – 179 с.
69. Житарь, С.В. Определение содержания кадмия и свинца в молоке / С.В. Житарь, Н.Н. Яценко, А.Н. Лыщиков, Е.Г. Зиновьева // Бутлеровские Сообщения. – 2020. – Т. 62. – № 4. – С. 140-143.
70. Замб르지цкий, О.Н. Определение общей антиоксидантной активности в пробах слюны и мочи студентов с помощью модельной системы / О.Н. Замб르지цкий, Н.Л. Бацукова, М.В. Катковская, М.А. Кухарчик // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. под ред. ВП Филонова. – 2008. – Т. 12. – С. 127-129.
71. Зарипов, А. А. Современные представления о десинхронозе / А. А. Зарипов, К. В. Янович, Р. В. Потапов, А. А. Корнилова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 176.
72. Зенкина, В.Г. Хронобиологический тип студентов и академическая успеваемость / В.Г. Зенкина, И.С. Зенкин, К.Е. Владимирова // Амурский медицинский журнал. – 2019. – № 3 (27). – С. 36-40.

73. Зинчук, В.В. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы слюны при десинхронозе / В.В. Зинчук, И.Э. Гуляй, А.Ю. Алешик, И.Т. Жук. – 2014. – С. 51-59.
74. Исмаилова, Х.Ю. Индивидуальные особенности поведения: моноаминергические механизмы. Индивидуальные особенности поведения / Х. Ю. Исмаилова, Т. М. Агаев, Т. П. Семенова. // Баку: Нурлан, 2007. – 227 с.
75. Калашникова, Т.П. Особенности организации сна у студентов высших учебных заведений г. Перми / Т.П. Калашникова, Н.Л. Польшгалова, А.А. Ярошенко, Е.С. Бакунина, Д.Р. Селезенева // Пермский медицинский журнал. – 2023. – Т. 40. – № 1. – С. 16-26.
76. Карп, В.П. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине / В. П. Карп, Г. С. Катинас, Ф. И. Комаров. // СПб: ЗАО «Вост. корона», 1997. – 115 с.
77. Катинас, Г.С. Актуальные термины современной хронобиологии / Г.С. Катинас, С.М. Чибисов, Р.К. Агарвал // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2015. – Т. 17. – № 1. – С. 4-11.
78. Киселева, А.С. Анализ рисков развития ожирения среди студентов ВГМУ им. Н.Н. Бурденко / А.С. Киселева, Ю.Э. Мещерякова // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12. – С. 280-282.
79. Клебанов, Г.И. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов / Г.И. Клебанов, И.В. Бабенкова, Ю.О. Теселкин, О.С. Комаров, Ю.А. Владимиров // Лабораторное дело. – 1988. – № 5. – С. 59-62.
80. Кобрянова, И.В. Психодиагностика конституционально-типологической личностной изменчивости подростков в условиях хронического воздействия неблагоприятных эколого-химических факторов неорганического происхождения // Диссертация на соискание ученой степени кандидата психологических наук: 19.00.01 / И.В. Кобрянова. – Ставрополь, 2002. – 196 с.
81. Колдобская, Н.А. Экологическая ситуация в городах и районах Ставропольского края / Н.А. Колдобская // Вестник Московского Университета. Серия 5: География. – 2021. – № 5. – С. 51-62.
82. Комаров, Ф.И. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды / Ф.И. Комаров, С. И. Рапорт, Т. К. Бреус, С. М. Чибисов // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95. – № 6. – С. 502-512.
83. Коплик, Е.В. Тест «открытого поля» как прогностический критерий устойчивости крыс линии Вистар к эмоциональному стрессу / Е.В. Коплик, Р.М. Салиева, А.В. Горбунова // Журнал высшей нервной деятельности. – 1995. – Т. 45. – № 4. – С. 775-781.

84. Коплик, Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу / Е.В. Коплик // Вестник новых медицинских технологий. – 2002. – Т. 9. – № 1. – С. 16-18.
85. Коплик, Е.В. Участие базолатеральных отделов миндалины мозга в механизмах устойчивости крыс к эмоциональному стрессу: роль олигопептидов / Е.В. Коплик, А.А. Бахмет, Л.А. Ключева, С.В. Ключкова // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36. – Участие базолатеральных отделов миндалины мозга в механизмах устойчивости крыс к эмоциональному стрессу. – № 2. – С. 149-154.
86. Коркина, А.С. Проблемы современного студента. Учеба и работа / А.С. Коркина // Культура, личность, общество в современном мире: методология, опыт эмпирического исследования. — Екатеринбург, 2019 XXII Международная конференция памяти профессора Л. Н. Когана «Культура, личность, общество в современном мире: методология, опыт эмпирического исследования». – Уральский Федеральный университет, 2019. – С. 905-910.
87. Королев, А.А. Гигиена питания. Руководство для врачей / А.А. Королев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 624 с.
88. Королева, О.В. Перспективы использования гидролизатов сывороточных белков в технологии кисломолочных продуктов / О.В. Королева, Е.Ю. Агаркова, С.Г. Ботина, И.В. Николаев, Н.В. Пономарева, Е.И. Мельникова, В.Д. Харитонов, А.Ю. Просеков, М.В. Крохмаль, И.В. Рожкова // Молочная Промышленность. – 2013. – № 7. – С. 66-68.
89. Коротько, Г.Ф. Секреция слюнных желез и элементы саливадиагностики / Г. Ф. Коротько // М.: Изд.дом «Академия Естествознания». – 2006. – 192 с.
90. Корягина, Ю.В. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ Cosinor Ellipse 2006 № 2006611345 / Ю.В. Корягина, С.В. Нопин // Программы для ЭВМ. – 2006.
91. Котельникова, С.В. Влияние соли кадмия на функциональное состояние крупноклеточных ядер гипоталамуса белых крыс в зимний и летний периоды / С.В. Котельникова, Н.Г. Соколова, А.В. Котельников // Вестник Астраханского Государственного Технического Университета. – 2009. – № 1 (48). – С. 97-99.
92. Котельникова, С.В. Влияние токсического стресса на морфометрические показатели супрахиазматического ядра гипоталамуса белых крыс в разные сезоны года / С.В. Котельникова, А.В. Котельников // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4. – С. 50.
93. Котельникова, С.В. Морфофункциональное состояние надпочечников белых крыс в условиях токсического стресса, вызванного солью кадмия, в зимний и летний периоды / С.В. Котельникова, М.В. Каргина, А.В. Котельников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. – № 2. – С. 215-217.

94. Котельникова, С.В. Нейроэндокринный гомеостаз в условиях токсического стресса при различных режимах освещенности // Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. – Астрахань. – 2015. – 300 с.
95. Котельникова, С.В. Влияние токсического стресса на морфофункциональное состояние аркуатного ядра гипоталамуса в условиях измененного режима освещенности / С.В. Котельникова, А.В. Котельников, В.Ф. Зайцев // Юг России: экология, развитие. – 2016. – № 2. – С. 185-191.
96. Крот, А.Ф. Психопатологические проявления у врачей на фоне профессионально обусловленной циркадной дизритмии / А.Ф. Крот, О.А. Скугаревский, Н.К. Григорьева // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – Т. 23. – № 2. – С. 37-41.
97. Крот, А.Ф. Расстройства сна у врачей как результат профессионально-детерминированного десинхроноза / А.Ф. Крот, О.А. Скугаревский. – 2022. – № 1 (79). – С. 76-80.
98. Кругликова, Е.В. Структура питания российских студентов как фактор риска развития алиментарных заболеваний / Е.В. Кругликова, Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман // Acta Biomedica Scientifica. – 2021. – Т. 6. – № 5. – С. 68-80.
99. Лапин, А.А. Показатель суммарной антиоксидантной активности ротовой жидкости - неинвазивный метод определения антиоксидантного статуса организма / А.А. Лапин, Г.В. Виха // Бутлеровские сообщения. – 2010. – Т. 22. – № 2. – С. 38.
100. Луковка, Я.В. Деструктивное воздействие неблагоприятной эколого-химической среды смешанного происхождения на конституционально-психотипологическую изменчивость у подростков от нормы до аномалии. // Диссертация на соискание ученой кандидата психологических наук. – Ставрополь. – 2002. – 168 с.
101. Лысенко, Л.В. Комбинированные методы специализированной психологической помощи подросткам, проживающим в экологически неблагоприятной среде. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата психологических наук. – Ставрополь. – 2003. – 167 с.
102. Макарова, М.Н. Требования к освещенности в помещениях вивария и питомника лабораторных животных / М.Н. Макарова, А.В. Рыбакова, К.Ю. Кильдибеков // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 3. – С. 138-147.
103. Максинев, Д.В. Типологические особенности жирового компонента массы тела у студентов медицинского института г. Тамбова / Д.В. Максинев, Е.А. Фролова, А.В. Зрютина, П.П. Годаге // Тенденции развития науки и образования. – 2023. – № 97-9. – С. 64-69.

104. Маменко, А.М. Миграция тяжелых металлов в молоко коров в условиях загрязнения окружающей среды поллютантами и ксенобиотиками / А.М. Маменко, С.В. Портянник // Вестник Ульяновской Государственной Сельскохозяйственной Академии. – 2010. – № 2 (12). – С. 85-91.
105. Медведева, И.А. Активность Na-, K-АТФазы эритроцитов при иммобилизационном стрессе у крыс с различной двигательной активностью / И.А. Медведева, М.Н. Маслова // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 1993. – Т. 79. – № 10. – С. 17-22.
106. Милашечкина, Е.А. Комплексный подход к оценке психосоматического здоровья и личностно-ориентированные методы его коррекции у подростков, проживающих в экологически неблагоприятных районах. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Ставрополь. – 2005. – 145 с.
107. Михайленко, А.К. Степень генетической изменчивости популяции животных в зоне техногенного воздействия / А.К. Михайленко // Проблемы региональной экологии. – 2009. – № 6. – С. 251-253.
108. Михайленко, А.К. Экологическая безопасность мясной продукции / А.К. Михайленко // Юг России: Экология, Развитие. – 2009. – Т. 4. – № 4. – С. 103-105.
109. Михайленко, А.К. Экологические аспекты формирования физиолого-биохимического, иммуногенетического статуса и продуктивности животных в онтогенезе. // Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук. – Махачкала. – 2010. – 275 с.
110. Михайленко, А.К. Морфо-биохимический спектр крови овец в условиях техногенного загрязнения / А.К. Михайленко, Л.Н. Чиждова, М.А. Долгашова // Российский Ветеринарный Журнал. Сельскохозяйственные Животные. – 2013. – № 3. – С. 41-42.
111. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. // Иваново: Ивановская государственная медицинская академия, 2002. – 290 с.
112. Михайлова, О.Б. Выгорание и перфекционизм у студентов: кросс-культурные характеристики / О.Б. Михайлова, Е.С. Фаренникова // Психология образования в поликультурном пространстве. – 2022. – № 4(60). – С. 22-30.
113. Новокшанова, А.Л. Содержание минеральных элементов в рационе студентов факультета физической культуры / А.Л. Новокшанова, Д.Б. Никитюк, А.Л. Поздняков // Вопросы Питания. – 2013. – Т. 82. – № 1. – С. 79-83.
114. Одинцова, М.О. Оценка уровня двигательной активности студентов Астраханского государственного медицинского университета / М.О. Одинцова,

- И.Е. Янкевич, А.П. Ярошинская // Ученые записки университета им. П. Ф. Лесгафта. – 2023. – № 3 (217). – С. 343-347.
115. Перцов, С.С. Мелатонин в организации стрессорных реакций у крыс // Диссертация на соискание ученой степени доктор биологических наук. – Москва. – 2007. – 336 с.
 116. Перцов, С.С. Динамика изменений двигательной активности и уровня тепловыделения у крыс после острой стрессорной нагрузки / С.С. Перцов, И.В. Алексеева, Е.В. Коплик, Н.Е. Шаранова, Н.В. Кирбаева, М.М.Г. Гаппаров // Беллютень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157. – № 1. – С. 10-14.
 117. Подколзин, О.А. Мониторинг содержания тяжелых металлов в почве и растениях промзоны г. Невинномысска / О.А. Подколзин, О.Б. Анциферов, В.Т. Губарева, Е.С. Савчук // Плодородие. – 2009. – № 5. – С. 53-54.
 118. Подколзин, О.А. Эколого-агрохимический мониторинг состояния и научные основы охраны агроэкосистем от химического загрязнения в Центральном Предкавказье. // Диссертация на соискание ученой степени доктора сельскохозяйственных наук. – Ставрополь. – 2009. – 417 с.
 119. Позняковский, В.М. Актуальные вопросы современной нутрициологии: термины и определения, классификация продовольственного сырья и пищевых продуктов / В.М. Позняковский // Техника и технология пищевых производств. – 2012. – Актуальные вопросы современной нутрициологии. – № 3 (26). – С. 94-101.
 120. Попова, С.П. Психосоматические особенности детей и подростков 7-13 лет, проживающих в условиях сочетанного воздействия отцовской депривации и химического загрязнения окружающей среды. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Ставрополь. – 2011. – 233 с.
 121. Прасолова, О.В. Влияние инновационных форм обучения на психосоматическое здоровье и состояние адаптационных систем школьников. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Ставрополь. – 2005. – 134 с.
 122. Путилов, А.А. Текст анкеты для самооценки индивидуальных особенностей цикла сон–бодрствование / А.А. Путилов // Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР. – 1990. – № 1. – С. 22-25.
 123. Путилов, А.А. Хронобиология и сон / А.А. Путилов // Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. – М.: Медфорум. – 2016. – С. 233-216.
 124. Путилов, А.А. Возрастная специфика зависимости удовлетворенности ночным сном от его качества и индивидуальных характеристик цикла сон–

- бодрствование / А.А. Путилов // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 35. – С. 24-31.
125. Путилов, А.А. Методы самооценки хронобиологических различий / А.А. Путилов // Москва. Изд-во: РУДН, 2018. – С. 369-400.
 126. Путилов, А.А. Моделирование процесса регуляции времени сна по будням и выходным: опровержение мифов, связанных с социальным десинхронозом / А.А. Путилов // Эффективная Фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 44. – С. 16-25.
 127. Путилов, А.А. Хронобиология и сон / А.А. Путилов // Сомнология и медицина сна: Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина. – Москва: ООО “Медконгресс”, 2020. – С. 235-265.
 128. Путилов, А.А. Камо грядеши, хронопсихология? / А.А. Путилов // Журнал высшей нервной деятельности им И П Павлова. – 2021. – Т. 71. – № 2. – С. 244-269.
 129. Путилов, А.А. Почему бушмены высыпаются, а мы нет? Нехватка времени для сна у жаворонков и сов в постиндустриальных обществах / А.А. Путилов // Эффективная фармакотерапия. – 2021а. – Т. 17. – № 33. – С. 6-13.
 130. Пучкова, А.Н. Генетика сна и суточных биологических ритмов человека: современные представления / А.Н. Пучкова // Эффективная Фармакотерапия. – 2017. – № 35. – С. 14-23.
 131. Пылев, Е.А. Современные геохимические процессы накопления и распределения тяжелых металлов в ландшафтах Ставропольского края. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата географических наук. – Ставрополь. – 2008. – 149 с.
 132. Пылев, Е.А. Особенности техногенного распределения и накопления тяжелых металлов в почвах Ставропольского края / Е.А. Пылев // Вестник Северо-Кавказского государственного технического университета. – 2008. – № 2. – С. 36-40.
 133. Радецкий, Д.О. Оценка взаимосвязи уровня тревожности и совладающего поведения студентов-медиков в предсессионный период в зависимости от их типа темперамента / Д.О. Радецкий // Молодежный инновационный вестник. – 2023. – Т. 12. – № S2. – С. 595-598.
 134. Райгородский, Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Учебное пособие. / Д. Я. Райгородский. // Самара: Издательский Дом «БАХРАХ-М», 2001. – 672 с.
 135. Рапопорт, С.И. Хронобиология и хрономедицина: история и перспективы / С.И. Рапопорт, С.М. Чибисов // Хронобиология и хрономедицина. М.: Изд-во РУДН, 2018. – С. 9-38.

136. Решетняк, М.В. Модель метаболического синдрома, вызванного кормлением фруктозой: патогенетические взаимосвязи обменных нарушений / М.В. Решетняк, Х.В. Н, Н.Н. Зыбина, М.Ю. Фролова, Г.А. Сакута, В.В. Кудрявцев // Медицинский академический журнал. – 2011. – Т. 11. – № 3. – С. 23-27.
137. Рябцева, С.А. Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы / С.А. Рябцева, А.Г. Храмцов, Р.О. Будкевич, Г.С. Анисимов, А.О. Чукло, М.А. Шпак // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89. – № 2. – С. 5-20.
138. Скальный, А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС / А.В. Скальный // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 55-56.
139. Скальный, А.В. Биоэлементы в медицине / А. В. Скальный. – Москва: «Оникс 21 век»: Мир, 2004. – 272 с.
140. Степанова, С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации: Фундам. науки - медицине / С. И. Степанова. // Москва: Наука, 1986. – 239 с.
141. Сулимова, А.В. Влияние дистанционного обучения на режим сна студентов / А.В. Сулимова, Э.Ш. Везиров // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. – 2021. – № 85. – С. 60-65.
142. Такоева, Е.А. Показатели спирометрии и доплерографии у студентов в различные сезоны года в зависимости от степени адаптации / Е.А. Такоева, В.А. Беляева // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 1. – С. 67.
143. Терещенко, Э.В. Психологическая оценка влияния эколого-химических факторов на личностно-характерологические особенности подростков. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата психологических наук. – Ставрополь, 2002. – 182 с.
144. ТР ТС 021/2011 Технический регламент Таможенного союза 'О безопасности пищевой продукции' от 09 декабря 2011 - docs.cntd.ru.
145. ТР ТС 033/2013 Технический регламент Таможенного союза 'О безопасности молока и молочной продукции' от 09 октября 2013 - docs.cntd.ru.
146. Тутельян, В.А. Оценка питания студентов различных регионов России / В.А. Тутельян, Д.Б. Никитюк, А.В. Погожева. // Система здоровьесбережения студенческой молодежи. – М.: изд-во «Научная книга». – 2021. – С. 9-23.
147. Украинцева, Ю.В. Влияние фрагментации 3-й стадии сна и парадоксальной фазы сна на секрецию мелатонина / Ю.В. Украинцева, К.А. Салтыков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – № 5-2. – С. 26-32.
148. Умрюхин, А.Е. Микродиализное исследование мозговых нейрохимических механизмов результативного поведения у поведенчески активных и пассивных крыс / А.Е. Умрюхин // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 4. – С. 56-59.

149. Ушаков, И.Б. Гигиеническая оценка влияния на здоровье студентов региональных особенностей их питания / И.Б. Ушаков, И.Э. Есауленко, В.И. Попов, Т.Н. Петрова // Гигиена и санитария. – 2017. – Т. 96. – № 9. – С. 909-912.
150. Федорова, О.И. Экзогенные и эндогенные факторы, влияющие на внутреннюю синхронизацию суточных ритмов вегетативных функций человека в обычных и субэкстремальных условиях среды / О.И. Федорова, Е.В. Подкорытова, Т.А. Бургардт // Физиология Человека. – 2009. – Т. 35. – № 2. – С. 96-102.
151. Фетискин, Н.П. Психология воспитания стрессовосладающего поведения : учебное пособие / Н. П. Фетискин. // Москва: ФОРУМ : ИНФРА-М, 2024. – 240 с.
152. Хавыло, А.В. Перспективы использования психофизиологических методов для оценки стрессоустойчивости в ситуации профессионального психологического отбора / А.В. Хавыло, А.В. Устенко, В.Ф. Енгальчев // Психология и право. – 2023. – Т. 13. – № 2. – С. 153-165.
153. Халберг, Ф. Влияние гелиогеофизических флуктуаций на психоэмоциональное состояние человека / Ф. Халберг, Ж. Корнилиссен, С.М. Чибисов, М.Л. Благоднаров, Д.С. Скрылев // Материалы Первого Российского съезда по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. – Владикавказ: ИПО СОИГСИ, 2008. – С. 75.
154. Халилова, З.Л. Частота приемов пищи связана с суицидальным поведением / З.Л. Халилова, Г.Ф. Латыпова, Ф.Х. Бикташева // Российский Электронный Научный Журнал. – 2019. – № 2 (32). – С. 236-244.
155. Хетагурова, Л.Г. Хронопатофизиология доклинических нарушений здоровья / Л. Г. Хетагурова, К. Д. Салбиев. // Владикавказ: Проект-Пресс, 2000. – 175 с.
156. Хетагурова, Л.Г. Этапы становления хронобиологии и хрономедицины в России (исторический очерк) / Л.Г. Хетагурова, С.И. Рапопорт, Ботоева // Пространство и время. – 2013. – Т. 2. – № 12. – С. 228-237.
157. Хильдебрандт, Г. Хронобиология и хрономедицина / Г. Хильдебрандт, Мозер, М. Лехофер. // Москва: Арнебия. – 2006. – 144 с.
158. Ходжаян, А.Б. Проблема влияния антропогенных факторов среды обитания на здоровье беременных и детей. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. – Москва. – 1999. – 45 с.
159. Храмцов, А.Г. Пребиотики как функциональные пищевые ингредиенты: терминология, критерии выбора и сравнительной оценки, классификация / А.Г. Храмцов, С.А. Рябцева, Р.О. Будкевич, В.Р. Ахмедова, А.Б. Родная, Е.В. Маругина // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87. – № 1. – С. 5-17.
160. Чадова, И.Н. Анализ химического загрязнения рек Большой Зеленчук и Кубань в районе города Невинномысск с 2012 по 2020 годы / И.Н. Чадова, Т.Г.

- Зеленская, Е.Е. Степаненко, С.В. Окрут, В.А. Халикова // Естественные и технические науки. – 2021. – № №12/2. – С. 19-22.
161. Чанчаева, Е.А. Референтные значения концентрации кадмия в волосах жителей Горного Алтая / Е.А. Чанчаева, В.С. Лапин, М.Г. Сухова, Т.К. Куриленко, Р.И. Айзман // Гигиена и санитария. – 2021. – Т. 100. – № 4. – С. 307-312.
 162. Чижова, Л.Н. Биохимический полиморфизм как фактор адаптации в условиях техногенеза / Л.Н. Чижова, А.К. Михайленко, Д.Е. Белов, Г.Н. Шарко, А.Ф. Шалин, А.Т. Грушко // Зоотехния. – 2016. – № 1. – С. 9-10.
 163. Чудинин, Н.В. Нутриентный состав питания студентов младших курсов медицинского вуза / Н.В. Чудинин, И.С. Ракитина, А.А. Дементьев // Здоровье населения и среда обитания. – 2020. – № 2 (323). – С. 16-20.
 164. Шустов, С.Б. Хронобиологические аспекты эндокринологии / С.Б. Шустов, В.Я. Яковлев, Ю.Ш. Халимов // Хронобиология и хрономедицина. – Москва: Триада-Х, 2000. – С. 356-377.
 165. Яркова, Т.А. Занятость студентов на рынке труда: «старые» или новые тенденции? / Т.А. Яркова, Н.К. Михайлова // Экономика труда. – 2019. – Т. 6. – № 1. – С. 587-598.
 166. Яшин, А.Я. Методология определения антиоксидантной активности пищевых продуктов и биологических жидкостей / А.Я. Яшин // Аналитика. – 2021. – Т. 101. – № 5. – С. 370-385.
 167. Ables, J.L. Understanding the habenula: A major node in circuits regulating emotion and motivation / J.L. Ables, K. Park, I. Ibañez-Tallon // Pharmacological Research. – 2023. – V. 190. – Understanding the habenula. – P. 106734.
 168. Adafer, R. Food timing, circadian rhythm and chrononutrition: a systematic review of time-restricted eating's effects on human health / R. Adafer, W. Messaadi, M. Meddahi, A. Patey, A. Haderbache, S. Bayen, N. Messaadi // Nutrients. – 2020. – V. 12. – № 12. – P. 3770.
 169. Adam, T.C. Stress, eating and the reward system / T.C. Adam, E.S. Epel // Physiology & Behavior. – 2007. – V. 91. – № 4. – P. 449-458.
 170. Adan, A. Gender differences in morningness-eveningness preference / A. Adan, V. Natale // Chronobiology International. – 2002.
 171. Agorastos, A. The human circadian system: physiology, pathophysiology and interactions with sleep and stress reactivity / A. Agorastos, M. Vasiliadis, G.P. Chrousos // Psychiatrike = Psychiatriki. – 2024. – V. 35. – № 2. – P. 142-155.
 172. Ahluwalia, M.K. Chrononutrition-when we eat is of the essence in tackling obesity / M.K. Ahluwalia // Nutrients. – 2022. – V. 14. – № 23. – P. 5080.
 173. Al Abdullatif, R.A. Chronotypes and their association with obesity-related lifestyle behaviors among young female adults / R.A. Al Abdullatif, S. Alkahtani, G.

- Finlayson, M.H. Alhussain // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – V. 20. – № 2. – P. 1305.
174. Al’Absi, M. Exposure to acute stress is associated with attenuated sweet taste / M. Al’Absi, M. Nakajima, S. Hooker, L. Wittmers, T. Cragin // *Psychophysiology*. – 2012. – V. 49. – № 1. – P. 96-103.
 175. Albrecht, U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks / U. Albrecht // *Neuron*. – 2012. – V. 74. – № 2. – P. 246-260.
 176. Alencar, M.K. Increased meal frequency attenuates fat-free mass losses and some markers of health status with a portion-controlled weight loss diet / M.K. Alencar, J.R. Beam, J.J. McCormick, A.C. White, R.M. Salgado, L.R. Kravitz, C.M. Mermier, A.L. Gibson, C.A. Conn, D. Kolkmeyer, R.T. Ferraro, C.M. Kerkick // *Nutrition Research*. – 2015. – V. 35. – № 5. – P. 375-383.
 177. Allender, S. Quantification of urbanization in relation to chronic diseases in developing countries: a systematic review / S. Allender, C. Foster, L. Hutchinson, C. Arambepola // *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine*. – 2008. – V. 85. – № 6. – P. 938-951.
 178. Allison, K.C. Timing of eating in adults across the weight spectrum: Metabolic factors and potential circadian mechanisms / K.C. Allison, N. Goel // *Physiology & Behavior*. – 2018. – V. 192. – P. 158-166.
 179. Almoosawi, S. Daily profiles of energy and nutrient intakes: are eating profiles changing over time? / S. Almoosawi, J. Winter, C.J. Prynne, R. Hardy, A.M. Stephen // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2012. – V. 66. – № 6. – P. 678-686.
 180. Almoosawi, S. Chrono-nutrition: a review of current evidence from observational studies on global trends in time-of-day of energy intake and its association with obesity / S. Almoosawi, S. Vingeliene, L.G. Karagounis, G.K. Pot // *The Proceedings of the Nutrition Society*. – 2016. – V. 75. – № 4. – P. 487-500.
 181. Almoosawi, S. Chronotype: Implications for Epidemiologic Studies on Chrono-Nutrition and Cardiometabolic Health / S. Almoosawi, S. Vingeliene, F. Gachon, T. Voortman, L. Palla, J.D. Johnston, R.M. Van Dam, C. Darimont, L.G. Karagounis // *Advances in Nutrition*. – 2019. – V. 10. – № 1. – P. 30-42.
 182. Al-Zharani, M. Antioxidant effects of whey protein as a dietary supplement to alleviate cadmium-induced oxidative stress in male wistar rats / M. Al-Zharani, E. Almuqri, M. Mubarak, N. Aljarba, H. Rudayni, K. Yassen // *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*. – 2024. – V. 12. – № 1. – P. 147-156.
 183. Andersen, O. Chelation of cadmium. / O. Andersen // *Environmental Health Perspectives*. – 1984. – V. 54. – P. 249-266.
 184. Andjelkovic, M. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney / M. Andjelkovic, A. Buha Djordjevic, E. Antonijevic, B. Antonijevic, M. Stanic, J. Kotur-Stevuljevic, V. Spasojevic-Kalimanovska, M.

- Jovanovic, N. Boricic, D. Wallace, Z. Bulat // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – V. 16. – № 2. – P. 274.
185. Andreoli, C.P.P. Academic performance of night-shift students and its relationship with the sleep-wake cycle / C.P.P. Andreoli, M. Martino // *Sleep Science*. – 2012. – V. 5. – P. 45-48.
 186. Angelis, C. de. The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility / C. de Angelis, M. Galdiero, C. Pivonello, C. Salzano, D. Gianfrilli, P. Piscitelli, A. Lenzi, A. Colao, R. Pivonello // *Reproductive Toxicology*. – 2017. – V. 73. – P. 105-127.
 187. Angelone, A.M. Prevalence and correlates for self-reported sleep problems among nursing students / A.M. Angelone, A. Mattei, M. Sbarbati, F. Di Orio // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2011. – V. 52. – № 4. – P. 201-208.
 188. Anjum, S. Antioxidant activity of *Carica papaya* & *Persea americana* fruits against cadmium induced neurotoxicity, nephrotoxicity, and hepatotoxicity in rats with a computational approach / S. Anjum, H. Ali, F. Naseer, M.S. Abduh, H. Qadir, S. Kakar, Y. Waheed, T. Ahmad // *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. – 2024. – V. 81. – P. 127324.
 189. Ans, A.H. Neurohormonal Regulation of Appetite and its Relationship with Stress: A Mini Literature Review / A.H. Ans, I. Anjum, V. Satija, A. Inayat, Z. Asghar, I. Akram, B. Shrestha // *Cureus*. – 2018. – V. 10. – № 7. – P. e3032.
 190. Ansu Baidoo, V. Associations between circadian disruption and cardiometabolic disease risk: A review / V. Ansu Baidoo, K.L. Knutson // *Obesity*. – 2023. – V. 31. – № 3. – P. 615-624.
 191. Aoun, C. The cognitive, behavioral, and emotional aspects of eating habits and association with impulsivity, chronotype, anxiety, and depression: a cross-sectional study / C. Aoun, L. Nassar, S. Soumi, N. El Osta, T. Papazian, L. Rabbaa Khabbaz // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2019. – V. 13.
 192. Aparicio, S. Chrononutrition: Use of dissociated day/night infant milk formulas to improve the development of the wake-sleep rhythms. Effects of tryptophan / S. Aparicio, C. Garau, S. Esteban, M.C. Nicolau, M. Rivero, R.V. Rial // *Nutritional Neuroscience*. – 2007. – V. 10. – № 3-4. – P. 137-143.
 193. Arch, J.R.S. Some mathematical and technical issues in the measurement and interpretation of open-circuit indirect calorimetry in small animals / J.R.S. Arch, D. Hislop, S.J.Y. Wang, J.R. Speakman // *International Journal of Obesity*. – 2006. – V. 30. – № 9. – P. 1322-1331.
 194. Arendt, J. Melatonin as a chronobiotic / J. Arendt, D.J. Skene // *Sleep Medicine Reviews*. – 2005. – V. 9. – № 1. – P. 25-39.
 195. Arnetz, B.B. Lifestyle and psychosocial factors associated with maintenance of normal body mass index in college students: a cross sectional study / B.B. Arnetz,

- T.N. Templin, K.-L.C. Jen, S. Sudan, J.E. Arnetz // BMC research notes. – 2020. – V. 13. – № 1. – P. 516.
196. Arora, T. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents / T. Arora, S. Taheri // International Journal of Obesity. – 2015. – V. 39. – № 1. – P. 39-44.
 197. Asher, G. Time for food: the intimate interplay between nutrition, metabolism, and the circadian clock / G. Asher, P. Sassone-Corsi // Cell. – 2015. – V. 161. – Time for food. – № 1. – P. 84-92.
 198. Asterholm, I.W. Metabolic jet lag when the fat clock is out of sync / I.W. Asterholm, P.E. Scherer // Nature Medicine. – 2012. – V. 18. – № 12. – P. 1738-1740.
 199. Attia, S.M. White adipose tissue as a target for cadmium toxicity / S.M. Attia, S.C. Das, K. Varadharajan, H.A. Al-Naemi // Frontiers in Pharmacology. – 2022. – V. 13. – P. 1010817.
 200. Au, J. The relationship between chronotype and depressive symptoms: A meta-analysis / J. Au, J. Reece // Journal of Affective Disorders. – 2017. – V. 218. – P. 93-104.
 201. Ávila-Román, J. Phenolic compounds and biological rhythms: Who takes the lead? / J. Ávila-Román, J.R. Soliz-Rueda, F.I. Bravo, G. Aragonès, M. Suárez, A. Arola-Arnal, M. Mulero, M.-J. Salvadó, L. Arola, C. Torres-Fuentes, B. Muguerza // Trends in Food Science & Technology. – 2021. – V. 113. – P. 77-85.
 202. Azad, M.C. Sleep disturbances among medical students: a global perspective / M.C. Azad, K. Fraser, N. Rumana, A.F. Abdullah, N. Shahana, P.J. Hanly, T.C. Turin // Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine. – 2015. – V. 11. – № 1. – P. 69-74.
 203. Bae, S.A. At the interface of lifestyle, behavior, and circadian rhythms: metabolic implications / S.A. Bae, M.Z. Fang, V. Rustgi, H. Zarbl, I.P. Androulakis // Frontiers in Nutrition. – 2019. – V. 6. – Art. 132. – P. 1-17
 204. Baehr, E.K. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: with an emphasis on morningness-eveningness / E.K. Baehr, W. Revelle, C.I. Eastman // Journal of Sleep Research. – 2000. – V. 9. – № 2. – P. 117-127.
 205. Bailey, M. Sex differences in circadian timing systems: implications for disease. / M. Bailey, R. Silver // Frontiers in neuroendocrinology. – 2014. – V. 35. – № 1. – P. 111-139.
 206. Bailey, R.L. Frequency of eating in the US population: a narrative review of the 2020 dietary guidelines advisory committee report / R.L. Bailey, H.J. Leidy, R.D. Mattes, S.B. Heymsfield, C.J. Boushey, N. Ahluwalia, A.E. Cowan, T. Pannucci, A.J. Moshfegh, J.D. Goldman, D.G. Rhodes, E.E. Stookey, J. de Jesus, K.O. Casavale // Current Developments in Nutrition. – 2022. – V. 6. № 9. – P. nzac132.

207. Bailey, S.L. Circadian rhythmicity of cortisol and body temperature: morningness-eveningness effects. / S.L. Bailey, M.M. Heitkemper // *Chronobiology international*. – 2001. – V. 18. – № 2. – P. 249-261.
208. Bakr, S. Lead (Pb) and cadmium (Cd) blood levels and potential hematological health risk among inhabitants of the claimed hazardous region around Qaroun Lake in Egypt / S. Bakr, M.A. Sayed, K.M. Salem, E.M. Morsi, M. Masoud, E.M. Ezzat // *BMC public health*. – 2023. – V. 23. – № 1. – P. 1071.
209. Baron, K.G. Role of sleep timing in caloric intake and BMI / K.G. Baron, K.J. Reid, A.S. Kern, P.C. Zee // *Obesity*. – 2011. – V. 19. – № 7. – P. 1374-1381.
210. Barrea, L. The clock diet: a practical nutritional guide to manage obesity through chrononutrition / L. Barrea, E. Frias-Toral, S. Aprano, B. Castellucci, G. Pugliese, D. Rodriguez-Veintimilla, G. Vitale, D. Gentilini, A. Colao, S. Savastano, G. Muscogiuri // *Minerva Medica*. – 2022. – V. 113. – № 1. – P. 172-188.
211. Barrington, W.E. Eating occasions, obesity and related behaviors in working adults: does it matter when you snack? / W.E. Barrington, S.A.A. Beresford // *Nutrients*. – 2019. – V. 11. – № 10. – P. 2320.
212. Bartel, K.A. Protective and risk factors for adolescent sleep: a meta-analytic review / K.A. Bartel, M. Gradisar, P. Williamson // *Sleep Medicine Reviews*. – 2015. – V. 21. – Protective and risk factors for adolescent sleep. – P. 72-85.
213. Bauducco, S. Chronotype, circadian rhythms and mood / S. Bauducco, C. Richardson, M. Gradisar // *Current Opinion in Psychology*. – 2020. – V. 34. – P. 77-83.
214. Bayramoğlu Akkoyun, M. The effect of astaxanthin and cadmium on rat erythrocyte G6PD, 6PGD, GR, and TrxR enzymes activities in vivo and on rat erythrocyte 6PGD enzyme activity in vitro / M. Bayramoğlu Akkoyun, A.Ş. Bengü, Y. Temel, H.T. Akkoyun, S. Ekin, M. Ciftci // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2018. – V. 32. – № 8. – P. e22170.
215. Bazzani, A. Late chronotypes, late mealtimes. Chrononutrition and sleep habits during the COVID-19 lockdown in Italy / A. Bazzani, S. Marantonio, G. Andreozzi, V. Lorenzoni, S. Bruno, F. Cruz-Sanabria, P. d'Ascanio, G. Turchetti, U. Faraguna // *Appetite*. – 2022. – V. 172. – P. 105951.
216. Beardsworth, A. Women, men and food: the significance of gender for nutritional attitudes and choices / A. Beardsworth, A. Bryman, T. Keil, J. Goode, C. Haslam, E. Lancashire // *British Food Journal*. – 2002. – V. 104. – № 7. – P. 470-491.
217. Bechtold, D.A. Energy-responsive timekeeping / D.A. Bechtold // *Journal of Genetics*. – 2008. – V. 87. – № 5. – P. 447-458.
218. Beebe, D.W. Dietary intake following experimentally restricted sleep in adolescents / D.W. Beebe, S. Simon, S. Summer, S. Hemmer, D. Strotman, L.M. Dolan // *Sleep*. – 2013. – V. 36. – № 6. – P. 827-834.

219. Begemann, K. Snack timing affects tissue clock and metabolic responses in male mice / K. Begemann, H. Oster // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – V. 9. – P. 956641.
220. Belingheri, M. Sleep disorders and night-shift work in nursing students: a cross-sectional study / M. Belingheri, M. Luciani, D. Ausili, M.E. Paladino, S. Di Mauro, G. De Vito, M.A. Riva // *La Medicina Del Lavoro*. – 2022. – V. 113. – № 1. – P. e2022003.
221. Bell, R.R. Effect of cadmium on blood glucose level in the rat / R.R. Bell, J.L. Early, V.K. Nonavinakere, Z. Mallory // *Toxicology Letters*. – 1990. – V. 54. – № 2-3. – P. 199-205.
222. Bellisle, F. Meal frequency and energy balance / F. Bellisle, R. McDevitt, A.M. Prentice // *The British Journal of Nutrition*. – 1997. – V. 77 S1. – P. S57-70.
223. Benstaali, C. Circadian rhythms of body temperature and motor activity in rodents their relationships with the light-dark cycle / C. Benstaali, A. Mailloux, A. Bogdan, A. Auzéby, Y. Touitou // *Life Sciences*. – 2001. – V. 68. – № 24. – P. 2645-2656.
224. Berridge, K.C. Dissecting components of reward: 'liking', 'wanting', and learning / K.C. Berridge, T.E. Robinson, J.W. Aldridge // *Current Opinion in Pharmacology*. – 2009. – V. 9. – № 1. – P. 65-73.
225. Berthelsen, M. Shift schedules, work factors, and mental health among onshore and offshore workers in the Norwegian petroleum industry / M. Berthelsen, S. Pallesen, B. Bjorvatn, S. Knardahl // *Industrial Health*. – 2015. – V. 53. – № 3. – P. 280-292.
226. Berthoud, H.-R. Blaming the brain for obesity: integration of hedonic and homeostatic mechanisms / H.-R. Berthoud, H. Münzberg, C.D. Morrison // *Gastroenterology*. – 2017. – V. 152. – № 7. – P. 1728-1738.
227. Bhattacharya, S. The Role of Probiotics in the Amelioration of Cadmium Toxicity / S. Bhattacharya. – 2020. – № January. – P. 440-444.
228. Bodur, M. Do sleep quality and caffeine consumption mediate the relationship between late chronotype and body mass index? / M. Bodur, B. Baspinar, A.Ö. Özçelik // *Food & Function*. – 2021. – V. 12. – № 13. – P. 5959-5966.
229. Boini, S. What do we know about the effect of night-shift work on cardiovascular risk factors? An umbrella review / S. Boini, E. Bourgkard, J. Ferrières, Y. Esquirol // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – V. 10. – P. 1034195.
230. Boivin, D.B. Diurnal and circadian variation of sleep and alertness in men vs. naturally cycling women / D.B. Boivin, A. Shechter, P. Boudreau, E.A. Begum, N.M.K. Ng Ying-Kin // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2016. – V. 113. – № 39. – P. 10980-10985.
231. Borbely, A.A. A two process model of sleep regulation / A.A. Borbély // *Human Neurobiology*. – 1982. – V. 1. – № 3. – P. 195-204.
232. Borbely, A. The two-process model of sleep regulation: Beginnings and outlook / A. Borbély // *Journal of Sleep Research*. – 2022. – V. 31. – № 4. – P. e13598.

233. Borbely, A.A. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal / A.A. Borbély, S. Daan, A. Wirz-Justice, T. Deboer // *Journal of Sleep Research*. – 2016. – V. 25. – № 2. – P. 131-143.
234. Borisenkov, M.F. Circadian rhythm of the antioxidant system depends on chronotype / M.F. Borisenkov // *Biological Rhythm Research*. – 2012. – V. 43. – № 4. – P. 459-460.
235. Borisenkov, M. Weekly changes in the amplitude of the circadian rhythm of total antioxidant activity of human saliva / M. Borisenkov // *Biological Rhythm Research*. – 2015. – V. 46. – № 5. – P. 613–615.
236. Borisenkov, M.F. Food preferences and YFAS/YFAS-C scores in schoolchildren and university students / M.F. Borisenkov, T.A. Tserne, S.V. Popov, L.A. Bakutova, A.A. Pecherkina, O.I. Dorogina, E.A. Martinson, V.I. Vetosheva, D.G. Gubin, S.V. Solovieva, E.F. Turovinina, E.E. Symaniuk // *Eating and weight disorders: EWD*. – 2021. – V. 26. – № 7. – P. 2333-2343.
237. Borisenkov, M.F. The Association between melatonin-containing foods consumption and students' sleep-wake rhythm, psychoemotional, and anthropometric characteristics: a semi-quantitative analysis and hypothetical application / M.F. Borisenkov, S.V. Popov, V.V. Smirnov, E.A. Martinson, S.V. Solovieva, L.A. Danilova, D.G. Gubin // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 15. – P. 3302.
238. Bouillon-Minois, J.-B. Leptin as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis / J.-B. Bouillon-Minois, M. Trousselard, D. Thivel, A.C. Benson, J. Schmidt, F. Moustafa, D. Bouvier, F. Dutheil // *Nutrients*. – 2021. – V. 13. – № 10. – P. 3350.
239. Branca, J.J.V. Cadmium-induced oxidative stress: focus on the central nervous system / J.J.V. Branca, C. Fiorillo, D. Carrino, F. Paternostro, N. Taddei, M. Gulisano, A. Pacini, M. Becatti // *Antioxidants*. – 2020. – V. 9. – № 6. – P. 492.
240. Brancato, D.J. Cadmium levels in hair and other tissues during continuous cadmium intake / D.J. Brancato, A.L. Picchioni, L. Chin // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. – 1976. – V. 2. – № 2. – P. 351-359.
241. Brown, S.A. (Re)inventing the circadian feedback loop / S.A. Brown, E. Kowalska, R. Dallmann // *Developmental Cell*. – 2012. – V. 22. – № 3. – P. 477-487.
242. Budkevich, R.O. Effects of high fructose diet on body weight gain in rats in relation to emotional stress tolerance / R.O. Budkevich, Y.S. Gatina, E.V. Budkevich // *Medical News of North Caucasus*. – 2015. – V. 10. – № 3. – P. 306-307.
243. 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. – V. 12. – № 3.

244. Budkevich, R.O. Nutritional status of polluted region: Evaluating student food diary / R.O. Budkevich, E.V. Budkevich, I.A. Evdokimov, T.N. Banschikova, O.E. Bakumenko, E.L. Tinkova. – IOP Publishing Ltd, 2020. –P. 012021.
245. 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 // *Chronobiology International*. – 2021. – V. 38. – № 7. – P. 1032-1041.
246. Buhler, D.R. Cadmium absorption and tissue distribution in rats provided low concentrations of cadmium in food or drinking water / D.R. Buhler, D.C. Wright, K.L. Smith, I.J. Tinsley // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. – 1981. – V. 8. – № 1-2. – P. 185-197.
247. Bullock, B. An Interdisciplinary Perspective on the Association Between Chronotype and Well-being / B. Bullock // *The Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2019. – V. 92. – № 2. – P. 359-364.
248. Burke, T.M. Effects of caffeine on the human circadian clock in vivo and in vitro / T.M. Burke, R.R. Markwald, A.W. McHill, E.D. Chinoy, J.A. Snider, S.C. Bessman, C.M. Jung, J.S. O'Neill, K.P. Wright // *Science Translational Medicine*. – 2015. – V. 7. – № 305. – P. 305ra146.
249. Byrne, J.E.M. Diurnal rhythms in psychological reward functioning in healthy young men: 'Wanting', liking, and learning / J.E.M. Byrne, G. Murray // *Chronobiology International*. – 2017. – V. 34. – Diurnal rhythms in psychological reward functioning in healthy young men. – № 2. – P. 287-295.
250. Cable, J. Sleep and circadian rhythms: pillars of health-a Keystone Symposia report / J. Cable, E. Schernhammer, E.C. Hanlon, C. Vetter, J. Cedernaes, N. Makarem, H.S. Dashti, A. Shechter, C. Depner, A. Ingiosi, C. Blume, X. Tan, E. Gottlieb, C. Benedict, E. Van Cauter, M.-P. St-Onge // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2021. – V. 1506. – № 1. – P. 18-34.
251. Caci, H. Comparing three morningness scales: age and gender effects, structure and cut-off criteria. / H. Caci, O. Deschaux, A. Adan, V. Natale // *Sleep medicine*. – 2009. – V. 10. – № 2. – P. 240-5.
252. Cain, S.W. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans / S.W. Cain, C.F. Dennison, J.M. Zeitzer, A.M. Guzik, S.B.S. Khalsa, N. Santhi, M.W. Schoen, C.A. Czeisler, J.F. Duffy // *Journal of Biological Rhythms*. – 2010. – V. 25. – № 4. – P. 288-296.
253. Caliandro, R. Social jetlag and related risks for human health: A timely review / R. Caliandro, A.A. Streng, L.W.M. van Kerkhof, G.T.J. van der Horst, I. Chaves // *Nutrients*. – 2021. – V. 13. – № 12. – P. 1-15.

254. Campbell, I. Light as a modulator of non-image-forming brain functions-positive and negative impacts of increasing light availability / I. Campbell, R. Sharifpour, G. Vandewalle // *Clocks & Sleep*. – 2023. – V. 5. – № 1. – P. 116-140.
255. Cano, P. Effect of a high-fat diet on 24-h pattern of circulating levels of prolactin, luteinizing hormone, testosterone, corticosterone, thyroid-stimulating hormone and glucose, and pineal melatonin content, in rats / P. Cano, V. Jiménez-Ortega, A. Larrad, C.F. Reyes Toso, D.P. Cardinali, A.I. Esquifino // *Endocrine*. – 2008. – V. 33. – № 2. – P. 118-125.
256. Cao, M. Understanding light pollution: Recent advances on its health threats and regulations / M. Cao, T. Xu, D. Yin // *Journal of Environmental Sciences*. – 2023. – V. 127. – P. 589-602.
257. Carasso, S. Metagenomic analysis reveals the signature of gut microbiota associated with human chronotypes / S. Carasso, B. Fishman, L.S. Lask, T. Shochat, N. Geva-Zatorsky, E. Tauber // *FASEB Journal*. – 2021. – V. 35. – № 11. – P. 1-8.
258. Caride, A. Cadmium chronotoxicity at pituitary level: effects on plasma ACTH, GH, and TSH daily pattern / A. Caride, B. Fernández-Pérez, T. Cabaleiro, M. Tarasco, A.I. Esquifino, A. Lafuente // *Journal of Physiology and Biochemistry*. – 2010. – V. 66. – № 3. – P. 213-220.
259. Caron, A. Neuronal systems and circuits involved in the control of food intake and adaptive thermogenesis / A. Caron, D. Richard // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2017. – V. 1391. – № 1. – P. 35-53.
260. Carskadon, M.A. Sleep in adolescents: the perfect storm / M.A. Carskadon // *Pediatric Clinics of North America*. – 2011. – V. 58. – № 3. – P. 637-647.
261. Castaldelli-Maia, J.M. Urbanicity and alcohol use epidemiology in the 21st century / J.M. Castaldelli-Maia // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2023. – V. 36. – № 3. – P. 243-248.
262. Castelli, L. Effect of chronotype on academic achievement in a sample of Italian University students: An update on sex effect / L. Castelli, L. Galasso, A. Mulè, A. Caumo, E. Roveda, A. Montaruli // *Chronobiology International*. – 2022. – V. 39. – № 5. – P. 613-615.
263. Cedernaes, J. Neurogenetic basis for circadian regulation of metabolism by the hypothalamus / J. Cedernaes, N. Waldeck, J. Bass // *Genes & Development*. – 2019. – V. 33. – № 17-18. – P. 1136-1158.
264. Ch, R. Rhythmic glucose metabolism regulates the redox circadian clockwork in human red blood cells / R. Ch, G. Rey, S. Ray, P.K. Jha, P.C. Driscoll, M.S. Dos Santos, D.M. Malik, R. Lach, A.M. Weljie, J.I. MacRae, U.K. Valekunja, A.B. Reddy // *Nature Communications*. – 2021. – V. 12. – № 1.

265. Cha, M.C. High-fat diet feeding reduces the diurnal variation of plasma leptin concentration in rats / M.C. Cha, C.J. Chou, C.N. Boozer // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2000. – V. 49. – № 4. – P. 503-507.
266. Challet, E. The circadian regulation of food intake / E. Challet // *Nature Reviews. Endocrinology*. – 2019. – V. 15. – № 7. – P. 393-405.
267. Chamorro, R. When should I eat: A circadian view on food intake and metabolic regulation / R. Chamorro, C. Jouffe, H. Oster, N.H. Uhlénhaut, S.M. Meyhöfer // *Acta Physiologica*. – 2023. – V. 237. – № 3. – P. e13936.
268. Chamorro, R. Meal timing and macronutrient composition modulate human metabolism and reward-related drive to eat / R. Chamorro, S. Kannenberg, B. Wilms, C. Kleinerüschkamp, S. Meyhöfer, S.Q. Park, H. Lehnert, H. Oster, S.M. Meyhöfer // *Nutrients*. – 2022. – V. 14. – № 3. – P. 562.
269. Chaput, J.-P. Sleep duration and health in adults: an overview of systematic reviews / J.-P. Chaput, C. Dutil, R. Featherstone, R. Ross, L. Giangregorio, T.J. Saunders, I. Janssen, V.J. Poitras, M.E. Kho, A. Ross-White, J. Carrier // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. – 2020. – V. 45. – № 10 (S2). – P. S218-S231.
270. Charkiewicz, A.E. Cadmium toxicity and health effects-a brief summary / A.E. Charkiewicz, W.J. Omeljaniuk, K. Nowak, M. Garley, J. Nikliński // *Molecules*. – 2023. – V. 28. – № 18. – P. 6620.
271. Chauhan, S. Beyond sleep: A multidimensional model of chronotype / S. Chauhan, R. Norbury, K.C. Faßbender, U. Ettinger, V. Kumari // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2023. – V. 148. – Beyond sleep. – P. 105114.
272. Chen, K. Association of blood metals with anxiety among adults: A nationally representative cross-sectional study / K. Chen, M. Tan, Y. Li, S. Song, X. Meng // *Journal of Affective Disorders*. – 2024. – V. 351. – P. 948-955.
273. Chen, M. The causal relationship between the morning chronotype and the gut microbiota: a bidirectional two-sample mendelian randomization study / M. Chen, Z. Wang, D.S. Tan, X. Wang, Z. Ye, Z. Xie, D. Zhang, D. Wu, Y. Zhao, Y. Qu, Y. Jiang // *Nutrients*. – 2023. – V. 16. – № 1. – P. 46.
274. Chen, X. Lactulose: an indirect antioxidant ameliorating inflammatory bowel disease by increasing hydrogen production / X. Chen, Q. Zuo, Y. Hai, X.J. Sun // *Medical Hypotheses*. – 2011. – V. 76. – Lactulose. – № 3. – P. 325-327.
275. Chen, Y.-E. Chrononutrition during Pregnancy and Its Association with Maternal and Offspring Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Ramadan and Non-Ramadan Studies / Y.-E. Chen, S.L. Loy, L.-W. Chen // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – № 3. – P. 756.

276. Chirinos-Peinado, D.M. Lead and cadmium blood levels and transfer to milk in cattle reared in a mining area / D.M. Chirinos-Peinado, J.I. Castro-Bedriñana // *Heliyon*. – 2020. – V. 6. – № 3. – P. e03579.
277. Cho, Y. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment / Y. Cho, S.-H. Ryu, B.R. Lee, K.H. Kim, E. Lee, J. Choi // *Chronobiology International*. – 2015. – V. 32. – № 9. – P. 1294-1310.
278. Choi, H. Gut microbiota as a transducer of dietary cues to regulate host circadian rhythms and metabolism / H. Choi, M.C. Rao, E.B. Chang // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2021 18:10. – 2021. – V. 18. – № 10. – P. 679-689.
279. Chowdhury, A.I. Prevalence of insomnia among university students in South Asian Region: a systematic review of studies / A.I. Chowdhury, S. Ghosh, M.F. Hasan, K.A.S. Khandakar, F. Azad // *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*. – 2021. – V. 61. – № 4. – P. E525-E529.
280. Chun, S.-H. Characterization of macrophage stimulating compound in glycated whey protein concentrate / S.-H. Chun, H.H. Kim, Y. Kim, K.-W. Lee // *Food Science and Biotechnology*. – 2020. – V. 29. – № 8. – P. 1113-1123.
281. Ciesielski, T. Associations between cadmium exposure and neurocognitive test scores in a cross-sectional study of US adults / T. Ciesielski, D.C. Bellinger, J. Schwartz, R. Hauser, R.O. Wright // *Environmental Health: A Global Access Science Source*. – 2013. – V. 12. – P. 13.
282. Codoñer-Franch, P. Circadian disruption and mental health: the chronotherapeutic potential of microbiome-based and dietary strategies / P. Codoñer-Franch, M. Gombert, J. Martínez-Raga, M.C. Cenit // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V. 24. – № 8. – P. 7579.
283. Coleman, D.N. Amino acids and the regulation of oxidative stress and immune function in dairy cattle / D.N. Coleman, V. Lopreiato, A. Alharthi, J.J. Looor // *Journal of Animal Science*. – 2020. – V. 98. – № S1. – P. S175-S193.
284. Coles, M.E. Sleep, Circadian Rhythms, and Anxious Traits / M.E. Coles, J.R. Schubert, J.A. Nota // *Current Psychiatry Reports*. – 2015. – V. 17. – № 9. – P. 73.
285. Coll, A.P. The hormonal control of food intake / A.P. Coll, I.S. Farooqi, S. O'Rahilly // *Cell*. – 2007. – V. 129. – № 2. – P. 251-262.
286. Comperatore, C.A. Circadian rhythm desynchronization, jet lag, shift lag, and coping strategies / C.A. Comperatore, G.P. Krueger // *Occupational Medicine*. – 1990. – V. 5. – № 2. – P. 323-341.
287. Coogan, A.N. A systematic review of circadian function, chronotype and chronotherapy in attention deficit hyperactivity disorder / A.N. Coogan, N.M. McGowan // *Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*. – 2017. – V. 9. – № 3. – P. 129-147.

288. Cornelissen, G. When You Eat Matters: 60 Years of Franz Halberg's Nutrition Chronomics / G. Cornelissen // *The Open Nutraceuticals Journal*. – 2012. – V. 5. – № 1. – P. 16-44.
289. Cornelissen, G. Cosinor-based rhythmometry / G. Cornelissen // *Theoretical Biology & Medical Modelling*. – 2014. – V. 11. – P. 16.
290. Correa-Rodríguez, M. Assessment of dietary intake in Spanish university students of health sciences / M. Correa-Rodríguez, G. Pocovi, J. Schmidt-RioValle, E. González-Jiménez, B. Rueda-Medina // *Endocrinología, Diabetes Y Nutrición*. – 2018. – V. 65. – № 5. – P. 265-273.
291. Cory-Slechta, D.A. Aversiveness of cadmium in solution / D.A. Cory-Slechta, B. Weiss // *Neurotoxicology*. – 1981. – V. 2. – № 4. – P. 711-724.
292. Costa, G. Sleep deprivation due to shift work / G. Costa // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2015. – V. 131. – P. 437-446.
293. Cousins, R.J. Biomedical responses of rats to chronic exposure to dietary cadmium fed in ad libitum and equalized regimes / R.J. Cousins, K.S. Squibb, S.L. Feldman, A. de Bari, B.L. Silbon // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. – 1977. – V. 2. – № 4. – P. 929-943.
294. Coutinho, G.B.F. Influence of environmental exposure to steel waste on endocrine dysregulation and PER3 gene polymorphisms / G.B.F. Coutinho, M. de F.R. Moreira, F.M. Fischer, M.C.R. Dos Santos, L.F. Feitosa, S.V. de Azevedo, R.M. Borges, M. Nascimento-Sales, M.A. Christoffolete, M.S. Santa-Marinha, D. Valente, L.R. Teixeira // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – V. 20. – № 6. – P. 4760.
295. Cox, R.C. Differential associations between chronotype, anxiety, and negative affect: A structural equation modeling approach / R.C. Cox, B.O. Olatunji // *Journal of Affective Disorders*. – 2019. – V. 257. – P. 321-330.
296. Cox, R.C. Diurnal variation in anxiety and activity is influenced by chronotype and probable anxiety-related disorder status / R.C. Cox, K.P. Wright, J. Axelsson, L.J.T. Balter // *Psychiatry Research*. – 2024. – V. 338. – P. 116006.
297. Crispim, C.A. New perspectives on chrononutrition / C.A. Crispim, M.C. Mota // *Biological Rhythm Research*. – 2018. – V. 50. – № 1. – P. 63-77.
298. Crosby, P. Insulin/IGF-1 drives PERIOD synthesis to entrain circadian rhythms with feeding time / P. Crosby, R. Hamnett, M. Putker, N.P. Hoyle, M. Reed, C.J. Karam, E.S. Maywood, A. Stangherlin, J.E. Chesham, E.A. Hayter, L. Rosenbrier-Ribeiro, P. Newham, H. Clevers, D.A. Bechtold, J.S. O'Neill // *Cell*. – 2019. – V. 177. – № 4. – P. 896-909.e20.
299. Crowley, S.J. Modifications to weekend recovery sleep delay circadian phase in older adolescents / S.J. Crowley, M.A. Carskadon // *Chronobiology International*. – 2010. – V. 27. – № 7. – P. 1469-1492.

300. Crowley, S.J. A longitudinal assessment of sleep timing, circadian phase, and phase angle of entrainment across human adolescence. / S.J. Crowley, E. Van Reen, M.K. LeBourgeois, C. Acebo, L. Tarokh, R. Seifer, D.H. Barker, M.A. Carskadon // *PloS one*. – 2014. – V. 9. – № 11. – P. e112199.
301. Cruz-Sanabria, F. Melatonin as a chronobiotic with sleep-promoting properties / F. Cruz-Sanabria, C. Carmassi, S. Bruno, A. Bazzani, M. Carli, M. Scarselli, U. Faraguna // *Current Neuropharmacology*. – 2023. – V. 21. – № 4. – P. 951-987.
302. Cubero, J. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle / J. Cubero, D. Narciso, P. Terrón, R. Rial, S. Esteban, M. Rivero, H. Parvez, A.B. Rodríguez, C. Barriga // *Neuro Endocrinology Letters*. – 2007. – V. 28. – № 4. – P. 360-366.
303. Damiola, F. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus / F. Damiola, N. Le Minh, N. Preitner, B. Kornmann, F. Fleury-Olela, U. Schibler // *Genes & Development*. – 2000. – V. 14. – № 23. – P. 2950-2961.
304. Das, S. Effect of cadmium chloride on secretion of 17 β -estradiol by the ovarian follicles of common carp, *Cyprinus carpio* / S. Das, D. Mukherjee // *General and Comparative Endocrinology*. – 2013. – V. 181. – P. 107-114.
305. Dashtbanei, S. A mixture of multi-strain probiotics (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus helveticus*, and *Lactobacillus casei*) had anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-oxidative effects in oxidative injuries induced by cadmium in small intestine and lung / S. Dashtbanei, Z. Keshtmand // *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. – 2023. – V. 15. – № 2. – P. 226-238.
306. Davidson, A.J. Lesion studies targeting food-anticipatory activity / A.J. Davidson // *The European Journal of Neuroscience*. – 2009. – V. 30. – № 9. – P. 1658-1664.
307. Davis, R. The impact of meal timing on risk of weight gain and development of obesity: a review of the current evidence and opportunities for dietary intervention / R. Davis, M. Rogers, A.M. Coates, G.K.W. Leung, M.P. Bonham // *Current Diabetes Reports*. – 2022. – V. 22. – № 4. – P. 147-155.
308. Dawson, D. Chronobiotics - Drugs that shift rhythms / D. Dawson, S.M. Armstrong // *Pharmacology and Therapeutics*. – 1996. – V. 69. – № 1. – P. 15-36.
309. De Pasquale, C. Sleep hygiene - What do we mean? A bibliographic review / C. De Pasquale, M. El Kazzi, K. Sutherland, A.E. Shriane, G.E. Vincent, P.A. Cistulli, Y.S. Bin // *Sleep Medicine Reviews*. – 2024. – V. 75. – P. 101930.
310. Deliens, T. Changes in weight and body composition across five years at university: A prospective observational study / T. Deliens, B. Deforche, L. Chapelle, P. Clarys // *PloS One*. – 2019. – V. 14. – № 11. – P. e0225187.

311. Delpino, F.M. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis / F.M. Delpino, L.M. Figueiredo // *Nutrition*. – 2021. – V. 91-92. – P. 111399.
312. 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, A.I. Okolelova // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2021. – V. 208. – P. 111683.
313. Demeuse, J.J. Development and validation of an ultrasensitive LC-MS/MS method for the quantification of melatonin in human saliva / J.J. Demeuse, C. Calaprice, L.C. Huyghebaert, M. Rechchad, S. Peeters, E. Cavalier, C. Le Goff // *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. – 2023. – V. 34. – № 6. – P. 1056-1064.
314. DePoy, L.M. Neural mechanisms of circadian regulation of natural and drug reward / L.M. DePoy, C.A. McClung, R.W. Logan // *Neural Plasticity*. – 2017. – V. 2017. – P. 5720842.
315. Dhami, M.S. Chronotoxicity as related to chronobiology / M.S. Dhami, M. Menon, D.V. Parke, M.F. Dhami, M. Afzal // *Drug Metabolism and Drug Interactions*. – 1997. – V. 13. – № 4. – P. 231-260.
316. Di Milia, L. Reviewing the psychometric properties of contemporary circadian typology measures / L. Di Milia, A. Adan, V. Natale, C. Randler // *Chronobiology International*. – 2013. – V. 30. – № 10. – P. 1261-1271.
317. Dibner, C. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks / C. Dibner, U. Schibler, U. Albrecht // *Annual Review of Physiology*. – 2010. – V. 72. – P. 517-549.
318. Djurasevic, S. The protective effects of probiotic bacteria on cadmium toxicity in rats / S. Djurasevic, A. Jama, N. Jasnic, P. Vujovic, M. Jovanovic, D. Mitic-Culafic, J. Knezevic-Vukcevic, M. Cakic-Milosevic, K. Ilijevic, J. Djordjevic // *Journal of Medicinal Food*. – 2017. – V. 20. – № 2. – P. 189-196.
319. Dmítrzak-Węglarz, M. Chronotype and sleep quality as a subphenotype in association studies of clock genes in mood disorders / M. Dmítrzak-Węglarz, J. Pawlak, M. Wiłkość, I. Miechowicz, M. Maciukiewicz, W. Ciarkowska, D. Zaremba, J. Hauser // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. – 2016. – V. 76. – № 1. – P. 32-42.
320. Dobrowolska, B. Night shifts as a learning experience among nursing students across Europe: Findings from a cross-sectional survey / B. Dobrowolska, A. Zec, J. Tosoratti, M. Machul, A. Pokorná, C. Nascimento, S. Ferrão, K. Ziakova, A. Solgajova, L. Rybarova, I. Achil, A. Palese // *Nurse Education Today*. – 2020. – V. 90. – P. 104441.
321. Döhler, K.D. Circadian fluctuations of serum hormone levels in prepubertal male and female rats / K.D. Döhler, W. Wuttke // *Acta Endocrinologica*. – 1976. – V. 83. – № 2. – P. 269-279.

322. 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, A.O. Taranov, P.A. Slominsky, V.A. Vavilin, I.D. Ivanov, A.V. Popov, V.V. Nechunaev, R.I. Aïzman, E.V. Budkevich, R.O. Budkevich, O.G. Donskaya, A.A. Putilov // *Biological Rhythm Research*. – 2017. – V. 48. – № 4. – P. 531-540.
323. 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, A.O. Taranov, P.A. Slominsky, T.V. Tupitsina, I.D. Ivanov, V.A. Vavilin, V.V. Nechunaev, S.N. Kolomeichuk, A.V. Morozov, E.V. Budkevich, R.O. Budkevich, V.V. Dementienko, D.S. Sveshnikov, O.G. Donskaya, A.A. Putilov // *Biological Rhythm Research*. – 2018. – V. 49. – № 4. – P. 622-642.
324. Duffy, J.F. Sex difference in the near-24-hour intrinsic period of the human circadian timing system / J.F. Duffy, S.W. Cain, A.-M. Chang, A.J.K. Phillips, M.Y. Münch, C. Gronfier, J.K. Wyatt, D.-J. Dijk, K.P. Wright, C.A. Czeisler // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – V. 108. – № S3. – P. 15602-15608.
325. Duffy, J.F. Relationship of endogenous circadian melatonin and temperature rhythms to self-reported preference for morning or evening activity in young and older people / J.F. Duffy, D.J. Dijk, E.F. Hall, C.A. Czeisler // *Journal of Investigative Medicine*. – 1999. – V. 47. – № 3. – P. 141-150.
326. Dufoo-Hurtado, E. Naturally-derived chronobiotics in chrononutrition / E. Dufoo-Hurtado, A. Wall-Medrano, R. Campos-Vega // *Trends in Food Science and Technology*. – 2020. – V. 95. – P. 173-182.
327. Duggan, K.A. Personality and Healthy Sleep: The Importance of Conscientiousness and Neuroticism / K.A. Duggan, H.S. Friedman, E.A. McDevitt, S.C. Mednick // *PLoS ONE*. – 2014. – V. 9. – № 3. – P. e90628.
328. Dulińska, I. Stiffness of normal and pathological erythrocytes studied by means of atomic force microscopy / I. Dulińska, M. Targosz, W. Strojny, M. Lekka, P. Czuba, W. Balwierz, M. Szymoński // *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. – 2006. – V. 66. – № 1-3. – P. 1-11.
329. Dyar, K.A. Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock / K.A. Dyar, S. Ciciliot, L.E. Wright, R.S. Biensø, G.M. Tagliazucchi, V.R. Patel, M. Forcato, M.I.P. Paz, A. Gudiksen, F. Solagna, M. Albiero, I. Moretti, K.L. Eckel-Mahan, P. Baldi, P. Sassone-Corsi, R. Rizzuto, S. Bicciato, H. Pilegaard, B. Blaauw [et al.] // *Molecular Metabolism*. – 2014. – V. 3. – № 1. – P. 29-41.

330. Egalini, F. Endocrine disrupting chemicals: effects on pituitary, thyroid and adrenal glands / F. Egalini, L. Marinelli, M. Rossi, G. Motta, N. Prencipe, R. Rossetto Giaccherino, L. Pagano, S. Grottoli, R. Giordano // *Endocrine*. – 2022. – V. 78. – № 3. – P. 395-405.
331. Ekiz Erim, S. The relationship between chronotype and obesity: A systematic review / S. Ekiz Erim, H. Sert // *Chronobiology International*. – 2023. – V. 40. – № 4. – P. 529-541.
332. Elarbaoui, M. Supply of energy and selected nutrients in meals consumed by Moroccan students at home and on a university campus / M. Elarbaoui, A. Jafri, H. Makhlouki, B. Ellahi, A. Derouiche // *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*. – 2022. – V. 73. – № 3. – P. 285-291.
333. Elkhadragy, M.F. Protective Effects of *Fragaria ananassa* Extract Against Cadmium Chloride-Induced Acute Renal Toxicity in Rats / M.F. Elkhadragy, E.M. Al-Olayan, A.A. Al-Amiery, A.E. Abdel Moneim // *Biological Trace Element Research*. – 2018. – V. 181. – № 2. – P. 378-387.
334. Enriquez, J.P. Snacking consumption among adults in the united states: a scoping review / J.P. Enriquez, E. Gollub // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – № 7. – P. 1596.
335. Epel, E. Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior / E. Epel, R. Lapidus, B. McEwen, K. Brownell // *Psychoneuroendocrinology*. – 2001. – V. 26. – № 1. – P. 37-49.
336. Esquifino, A.I. d24-hour changes in circulating prolactin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone in male rats subjected to social isolation / A.I. Esquifino, F. Chacón, V. Jimenez, C.F. Reyes Toso, D.P. Cardinali // *Journal of Circadian Rhythms*. – 2004. – V. 2. – № 1. – P. 1.
337. Evans, S.L. Evening preference correlates with regional brain volumes in the anterior occipital lobe / S.L. Evans, M.A. Leocadio-Miguel, T.P. Taporoski, L.M. Gomez, A. Horimoto, E. Alkan, F. Beijamini, M. Pedrazzoli, K.L. Knutson, J.E. Krieger, H.P. Vallada, A. Sterr, A.C. Pereira, A.B. Negrão, M. von Schantz // *Chronobiology International*. – 2021. – V. 38. – № 8. – P. 1135-1142.
338. Fabbian, F. Chronotype, gender and general health / F. Fabbian, B. Zucchi, A. De Giorgi, R. Tiseo, B. Boari, R. Salmi, R. Cappadona, G. Giancesini, E. Bassi, F. Signani, V. Raparelli, S. Basili, R. Manfredini // *Chronobiology International*. – 2016. – V. 33. – № 7. – P. 863-882.
339. Facer-Childs, E.R. Circadian phenotype impacts the brain's resting-state functional connectivity, attentional performance, and sleepiness / E.R. Facer-Childs, B.M. Campos, B. Middleton, D.J. Skene, A.P. Bagshaw // *Sleep*. – 2019. – V. 42. – № 5. – P. zsz033.
340. Fagiani, F. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases / F. Fagiani, D. Di Marino, A. Romagnoli, C. Travelli, D.

- Voltan, L. Di Cesare Mannelli, M. Racchi, S. Govoni, C. Lanni // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2022. – V. 7. – № 1. – P. 41.
341. Farag, M.R. Erythrocytes as a biological model for screening of xenobiotics toxicity / M.R. Farag, M. Alagawany // *Chemico-Biological Interactions*. – 2018. – V. 279. – P. 73-83.
342. Farhat, G. Inadequacies of micronutrient intake in normal weight and overweight young adults aged 18-25 years: a cross-sectional study / G. Farhat, E. Lees, C. Macdonald-Clarke, F. Amirabdollahian // *Public Health*. – 2019. – V. 167. – P. 70-77.
343. Faris, M.E. Eating habits are associated with subjective sleep quality outcomes among university students: findings of a cross-sectional study / M.E. Faris, M.V. Vitiello, D.N. Abdelrahim, L. Cheikh Ismail, H.A. Jahrami, S. Khaleel, M.S. Khan, A.Z. Shakir, A.M. Yusuf, A.A. Masaad, A.S. Bahammam // *Sleep & Breathing*. – 2022. – V. 26. – № 3. – P. 1365-1376.
344. Fenton, S. The influence of sleep health on dietary intake: a systematic review and meta-analysis of intervention studies / S. Fenton, T.L. Burrows, J.A. Skinner, M.J. Duncan // *Journal of Human Nutrition and Dietetics: The Official Journal of the British Dietetic Association*. – 2021. – V. 34. – № 2. – P. 273-285.
345. Fernandes, J.C. Effects of chitooligosaccharides on human red blood cell morphology and membrane protein structure / J.C. Fernandes, P. Eaton, H. Nascimento, L. Belo, S. Rocha, R. Vitorino, F. Amado, J. Gomes, A. Santos-Silva, M.E. Pintado, F.X. Malcata // *Biomacromolecules*. – 2008. – V. 9. – № 12. – P. 3346-3352.
346. Fietze, I. Effect of the first night shift period on sleep in young nurse students / I. Fietze, K. Knoop, M. Glos, M. Holzhausen, J.G. Peter, T. Penzel // *European Journal of Applied Physiology*. – 2009. – V. 107. – № 6. – P. 707-714.
347. Filippini, T. Cadmium exposure and risk of diabetes and prediabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis / T. Filippini, L.A. Wise, M. Vinceti // *Environment International*. – 2022. – V. 158. – P. 106920.
348. Finger, A.-M. Coupled network of the circadian clocks: a driving force of rhythmic physiology / A.-M. Finger, C. Dibner, A. Kramer // *FEBS letters*. – 2020. – V. 594. – № 17. – P. 2734-2769.
349. Final review of scientific information on cadmium | UNEP - UN Environment Programme. – 2010.
350. Flanagan, A. Chrono-nutrition: From molecular and neuronal mechanisms to human epidemiology and timed feeding patterns / A. Flanagan, D.A. Bechtold, G.K. Pot, J.D. Johnston // *Journal of Neurochemistry*. – 2021. – V. 157. – № 1. – P. 53-72.

351. Franzago, M. Chrono-nutrition: circadian rhythm and personalized nutrition / M. Franzago, E. Alessandrelli, S. Notarangelo, L. Stuppia, E. Vitacolonna // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V. 24. – № 3. – P. 2571.
352. Frazier, K. Intersection of the gut microbiome and circadian rhythms in metabolism / K. Frazier, E.B. Chang // *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. – 2020. – V. 31. – № 1. – P. 25-36.
353. Freire, C. Reference values of cadmium, arsenic and manganese in blood and factors associated with exposure levels among adult population of Rio Branco, Acre, Brazil / C. Freire, R.J. Koifman, D. Fujimoto, V.C. de Oliveira Souza, F. Barbosa, S. Koifman // *Chemosphere*. – 2015. – V. 128. – P. 70-78.
354. Froy, O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals / O. Froy // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2007. – V. 28. – № 2-3. – P. 61-71.
355. Fuller, P.M. Standards of evidence in chronobiology: A response / P.M. Fuller, J. Lu, C.B. Saper // *Journal of Circadian Rhythms*. – 2009. – V. 7. – P. 9.
356. G Allam, N. Protective efficacy of streptococcus thermophilus against acute cadmium toxicity in mice / N. G Allam, E.M. M Ali, S. Shabanna, E. Abd-Elrahman // *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*. – 2018. – V. 17. – № 2. – P. 695-707.
357. Gaarde, J. So much to do before I sleep: investigating adolescent-perceived barriers and facilitators to sleep / J. Gaarde, L.T. Hoyt, E.J. Ozer, J. Maslowsky, J. Deardorff, C.K. Kyauk // *Youth & Society*. – 2020. – V. 52. – № 4. – P. 592-617.
358. Gailer, J. Toward a mechanism-driven integrated framework to link human exposure to multiple toxic metal(loid) species with environmental diseases / J. Gailer // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – V. 25. – № 6. – P. 3393.
359. Gallego-Gómez, J.I. Relationship between sleep habits and academic performance in university Nursing students / J.I. Gallego-Gómez, M.T.R. González-Moro, J.M.R. González-Moro, T. Vera-Catalán, S. Balanza, A.J. Simonelli-Muñoz, J.M. Rivera-Caravaca // *BMC nursing*. – 2021. – V. 20. – № 1. – P. 100.
360. Gambardella, P. Individual housing modulates daily rhythms of hypothalamic catecholaminergic system and circulating hormones in adult male rats / P. Gambardella, A.M. Greco, R. Sticchi, R. Bellotti, G. Di Renzo // *Chronobiology International*. – 1994. – V. 11. – № 4. – P. 213-221.
361. Garaulet, M. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness / M. Garaulet, P. Gómez-Abellán, J.J. Alburquerque-Béjar, Y.-C. Lee, J.M. Ordovás, F. a. J.L. Scheer // *International Journal of Obesity*. – 2013. – V. 37. – № 4. – P. 604-611.
362. Garaulet, M. Evening types as determined by subjective and objective measures are more emotional eaters / M. Garaulet, B. Vizmanos, T. Muela, A. Betancourt-Núñez, M.-Á. Bonmatí-Carrión, C. Vetter, H.S. Dashti, R. Saxena, F.A.J.L. Scheer // *Obesity*. – 2023. – V. 31. – № 5. – P. 1192-1203.

363. Garcia-Banda, G. Neuroticism and cortisol: pinning down an expected effect / G. Garcia-Banda, K. Chelley, J. Fornes, G. Perez, M. Servera, P. Evans // *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*. – 2014. – V. 91. – № 2. – P. 132-138.
364. Gasperoni, F. The Innate Chronotoxicity hypothesis: an ubiquitous physiological flaw both unnoticed and inevitable. Could circadian rhythm be an evolutionary mismatch? / F. Gasperoni // *Clinica Terapeutica*. – 2022. – V. 173. – № 1. – P. 67-78.
365. Gautam, A. Structural characterization of toxicologically relevant Cd²⁺-L-cysteine complexes / A. Gautam, A. Gomez, E. Mendoza Rengifo, G.N. George, I.J. Pickering, J. Gailer // *Toxics*. – 2023. – V. 11. – № 4. – P. 294.
366. Gervais, L. Presence of cadmium in the saliva of adult male workers / L. Gervais, Y. Lacasse, J. Brodeur, A. P'an // *Toxicology Letters*. – 1981. – V. 8. – № 1-2. – P. 63-66.
367. Gibson, M. A systematic review of the relationship between night shift work and oxidative stress / M. Gibson // *Chronobiology International*. – 2022. – V. 39. – № 2. – P. 285-298.
368. Godt, J. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health / J. Godt, F. Scheidig, C. Grosse-Siestrup, V. Esche, P. Brandenburg, A. Reich, D.A. Groneberg // *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. – 2006. – V. 1. – P. 22.
369. Goel, N. Cellular and serotonergic correlates of habituated neuroendocrine responses in male and female rats / N. Goel, T.J. Philippe, J. Chang, M.E. Koblanski, V. Viau // *Psychoneuroendocrinology*. – 2022. – V. 136. – P. 105599.
370. Gomes Domingos, A.L. Melatonin intake and potential chronobiological effects on human health / A.L. Gomes Domingos, H.H.M. Hermsdorff, J. Bressan // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2019. – V. 59. – № 1. – P. 133-140.
371. González-Torres, S. Food consumption and metabolic risks in young university students / S. González-Torres, N. González-Silva, Á. Pérez-Reyes, L.M. Anaya-Esparza, S. Sánchez-Enríquez, P.N. Vargas-Becerra, Z. Villagrán, M.R. García-García // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – V. 19. – № 1. – P. 449.
372. Gopalakrishnan, S. Only time will tell: the interplay between circadian clock and metabolism / S. Gopalakrishnan, N.N. Kannan // *Chronobiology International*. – 2021. – V. 38. – № 2. – P. 149-167.
373. Gross, L. Central and peripheral signals set the circadian liver clock / L. Gross // *PLoS biology*. – 2007. – V. 5. – № 2. – P. e50.
374. Grosser, L. Cortisol and shiftwork: A scoping review / L. Grosser, S. Knayfati, C. Yates, J. Dorrian, S. Banks // *Sleep Medicine Reviews*. – 2022. – V. 64. – P. 101581.
375. Grossi, G. Associations between financial strain and the diurnal salivary cortisol secretion of long-term unemployed individuals / G. Grossi, A. Perski, U. Lundberg,

- J. Soares // Integrative Physiological and Behavioral Science: The Official Journal of the Pavlovian Society. – 2001. – V. 36. – № 3. – P. 205-219.
376. Guan, Q. Mechanisms of melatonin in obesity: a review / Q. Guan, Z. Wang, J. Cao, Y. Dong, Y. Chen // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – V. 23. – № 1. – P. 218.
377. Guenther, K. Linking morningness with healthy eating behaviors: the mediating role of time perspectives / K. Guenther, M. Stolarski. – 2021. – V. 52. – № 10. – P. 1618-1630.
378. Gündoğdu, Ü. Anxiety, depression, stress, sleep disorders and night eating syndrome in adolescents: an internet survey / Ü. Gündoğdu // Deviant Behavior. – 2023. – № 44(11). – P. 1585-1597.
379. Gutman, R. Editorial: circadian desynchrony: consequences, mechanisms, and open issues / R. Gutman, J.S. Pendergast, W. Nakamura, S. Kojima // Frontiers in Physiology. – 2023. – V. 14. – Editorial. – P. 1177643.
380. Haarhuis, J.E. Probiotics, prebiotics and postbiotics for better sleep quality: a narrative review / J.E. Haarhuis, A. Kardinaal, G. a. M. Kortman // Beneficial Microbes. – 2022. – V. 13. – № 3. – P. 169-182.
381. Häfner, S. Sleep disturbances and depressed mood: a harmful combination associated with increased leptin levels in women with normal weight / S. Häfner, J. Baumert, R.T. Emeny, M.E. Lacruz, B. Thorand, C. Herder, W. Koenig, R. Rupperecht, K.H. Ladwig // Biological Psychology. – 2012. – V. 89. – № 1. – P. 163-169.
382. Hagenauer, M.H. The neuroendocrine control of the circadian system: adolescent chronotype. / M.H. Hagenauer, T.M. Lee // Frontiers in neuroendocrinology. – 2012. – V. 33. – № 3. – P. 211-29.
383. Haider, S. Short term cadmium administration dose dependently elicits immediate biochemical, neurochemical and neurobehavioral dysfunction in male rats / S. Haider, L. Anis, Z. Batool, I. Sajid, F. Naqvi, S. Khaliq, S. Ahmed // Metabolic Brain Disease. – 2015. – V. 30. – № 1. – P. 83-92.
384. Hajak, G. No evidence for a physiological coupling between melatonin and glucocorticoids / G. Hajak, A. Rodenbeck, H.D. Ehrental, S. Leonard, D. Wedekind, G. Sengos, D. Zhou, G. Huether // Psychopharmacology. – 1997. – V. 133. – № 4. – P. 313-322.
385. Halberg, F. Physiologic 24-hour periodicity; general and procedural considerations with reference to the adrenal cycle / F. Halberg // Internationale Zeitschrift Fur Vitaminforschung. Beiheft. – 1959. – V. 10. – P. 225-296.
386. Halberg, F. Some aspects of the chronobiology of nutrition: more work is needed on 'when to eat' / F. Halberg // The Journal of Nutrition. – 1989. – V. 119. – Some aspects of the chronobiology of nutrition. – № 3. – P. 333-343.

387. Halbreich, U. Impact of urbanization on mental health and well being / U. Halbreich // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2023. – V. 36. – № 3. – P. 200-205.
388. Hall, L. Breakfast skipping, anxiety, exercise, and soda consumption are associated with diet quality in mexican college students / L. Hall, L.M. Tejada-Tayabas, J. Monárrez-Espino // *Ecology of Food and Nutrition*. – 2017. – V. 56. – № 3. – P. 218-237.
389. Hanin, Y. A cross-cultural study of personality: Russia and England / Y. Hanin, S.B.G. Eysenck, H.J. Eysenck, P. Barrett // *Personality and Individual Differences*. – 1991. – V. 12. – № 3. – P. 265-271.
390. Haro, D. Nutritional regulation of gene expression: carbohydrate-, fat- and amino acid-dependent modulation of transcriptional activity / D. Haro, P.F. Marrero, J. Relat // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – V. 20. – № 6. – P. 1386.
391. Hebl, J.T. Work around the clock: how work hours induce social jetlag and sleep deficiency / J.T. Hebl, J. Velasco, A.W. McHill // *Clinics in Chest Medicine*. – 2022. – V. 43. – № 2. – P. 249-259.
392. Hernandez, A.F.J. Sleep disturbances during shift work / A.F.J. Hernandez, R.L.S. Bautista, C.C. Tan // *Sleep Medicine Clinics*. – 2022. – V. 17. – № 1. – P. 1-10.
393. Hershner, S.D. Causes and consequences of sleepiness among college students. / S.D. Hershner, R.D. Chervin // *Nature and science of sleep*. – 2014. – V. 6. – P. 73-84.
394. Hida, A. Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder / A. Hida, S. Kitamura, Y. Katayose, M. Kato, H. Ono, H. Kadotani, M. Uchiyama, T. Ebisawa, Y. Inoue, Y. Kamei, M. Okawa, K. Takahashi, K. Mishima // *Scientific Reports*. – 2014. – V. 4. – P. 1-6.
395. Hittle, B.M. Identifying shift worker chronotype: implications for health / B.M. Hittle, G.L. Gillespie // *Industrial Health*. – 2018. – V. 56. – № 6. – P. 512-523.
396. Hohor, S. Impaired melatonin secretion, oxidative stress and metabolic syndrome in night shift work / S. Hohor, C. Mandanach, A. Maftai, C.A. Zugravu, M.R. Oțelea // *Antioxidants*. – 2023. – V. 12. – № 4. – P. 959.
397. Horne, C.M. Exploring the effect of chronotype on hippocampal volume and shape: A combined approach / C.M. Horne, R. Norbury // *Chronobiology International*. – 2018. – V. 35. – № 7. – P. 1027-1033.
398. Horne, C.M. Late chronotype is associated with enhanced amygdala reactivity and reduced fronto-limbic functional connectivity to fearful versus happy facial expressions / C.M. Horne, R. Norbury // *NeuroImage*. – 2018. – V. 171. – P. 355-363.
399. Horne, J.A. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms / J.A. Horne, O. Ostberg // *International Journal of Chronobiology*. – 1976. – V. 4. – № 2. – P. 97-110.

400. Howarth, N.C. Eating patterns and dietary composition in relation to BMI in younger and older adults / N.C. Howarth, T.T.-K. Huang, S.B. Roberts, B.-H. Lin, M.A. McCrory // *International Journal of Obesity*. – 2007. – V. 31. – № 4. – P. 675-684.
401. Howell, M.J. A review of nighttime eating disorders / M.J. Howell, C.H. Schenck, S.J. Crow // *Sleep Medicine Reviews*. – 2009. – V. 13. – № 1. – P. 23-34.
402. Hryntsova, N. A Response of the Pineal Gland in Sexually Mature Rats under Long-term Exposure to Heavy Metal Salts / N. Hryntsova, I. Hodorová, J. Mikhaylik, A. Romanyuk // *Prague Medical Report*. – 2022. – V. 123. – № 4. – P. 225-242.
403. Huang, J.Q. Health benefits of dietary chronobiotics: Beyond resynchronizing internal clocks / J.Q. Huang, M. Lu, C.T. Ho // *Food and Function*. – 2021. – V. 12. – № 14. – P. 6136-6156.
404. Huang, K. Multigenerational mistimed feeding drives circadian reprogramming with an impaired unfolded protein response / K. Huang, T. Zhang, W. Zhang, Y. Gu, P. Yu, L. Sun, Z. Liu, T. Wang, Y. Xu // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – V. 14. – P. 1157165.
405. Humphreys, S. The unethical use of BMI in contemporary general practice / S. Humphreys // *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*. – 2010. – V. 60. – № 578. – P. 696-697.
406. Hyldelund, N.B. The relationship between social anhedonia and perceived pleasure from food-an exploratory investigation on a consumer segment with depression and anxiety / N.B. Hyldelund, D.V. Byrne, R.C.K. Chan, B.V. Andersen // *Foods*. – 2022. – V. 11. – № 22. – P. 3659.
407. Hyldelund, N.B. Is stress taking the pleasure out of food?-a characterization of the food pleasure profiles, appetite, and eating behaviors of people with chronic stress / N.B. Hyldelund, C. Frederiksen, D.V. Byrne, B.V. Andersen // *Foods*. – 2022. – V. 11. – № 13. – P. 1980.
408. Ibrahim, F. Probiotic bacteria as potential detoxification tools: assessing their heavy metal binding isotherms / F. Ibrahim, T. Halttunen, R. Tahvonen, S. Salminen // *Canadian Journal of Microbiology*. – 2006. – V. 52. – № 9. – P. 877-885.
409. Iesanu, M.I. Melatonin-microbiome two-sided interaction in dysbiosis-associated conditions / M.I. Iesanu, C.D.M. Zahiu, I.-A. Dogaru, D.M. Chitimus, G.G. Pircalabioru, S.E. Voiculescu, S. Isac, F. Galos, B. Pavel, S.M. O'Mahony, A.-M. Zagrean // *Antioxidants*. – 2022. – V. 11. – № 11. – P. 2244.
410. Irazoqui, J.M. Enzymes for production of whey protein hydrolysates and other value-added products / J.M. Irazoqui, G.M. Santiago, M.E. Mainez, A.F. Amadio, M.F. Eberhardt // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2024. – V. 108. – № 1. – P. 354.

411. Israel, M. Obesity in medical students and its correlation with sleep patterns and sleep duration / M. Israel, U. Patil, S. Shinde, V.M. Ruikar // *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2016. – V. 60. – № 1. – P. 38-44.
412. Jafarpour, D. Protective effects of synbiotic diets of *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus plantarum* and inulin against acute cadmium toxicity in rats / D. Jafarpour, S.S. Shekarforoush, H.R. Ghaisari, S. Nazifi, J. Sajedianfard, M.H. Eskandari // *BMC complementary and alternative medicine*. – 2017. – V. 17. – № 1. – P. 291.
413. Jahrami, H. Predictors of excessive daytime sleepiness in medical students: a meta-regression / H. Jahrami, H. Alshomili, N. Almannai, N. Althani, A. Aloffi, H. Algahtani, C.A. Brown // *Clocks & Sleep*. – 2019. – V. 1. – № 2. – P. 209-219.
414. Jameel, M.K. Effect of various physical stress models on serum cortisol level in wistar rats / M.K. Jameel, A.R. Joshi, J. Dawane, M. Padwal, A. Joshi, V.A. Pandit, R. Melinkeri // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. – 2014. – V. 8. – № 3. – P. 181-183.
415. Jeong, S. From microbes to molecules: a review of microbial-driven antioxidant peptide generation / S. Jeong, J.H. Jung, K.W. Jung, S. Ryu, S. Lim // *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. – 2024. – V. 40. – № 1. – P. 1-26.
416. Jiang, X. -l. A systematic review of studies on the prevalence of insomnia in university students / X. -l Jiang, X. -y Zheng, J. Yang, C. -p Ye, Y. -y Chen, Z. -g Zhang, Z. -j Xiao // *Public Health*. – 2015. – V. 129. – № 12. – P. 1579-1584.
417. Jiménez-Ortega, V. Cadmium as an endocrine disruptor: Correlation with anterior pituitary redox and circadian clock mechanisms and prevention by melatonin / V. Jiménez-Ortega, P. Cano Barquilla, P. Fernández-Mateos, D.P. Cardinali, A.I. Esquifino // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2012. – V. 53. – № 12. – P. 2287-2297.
418. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M.W. Johns // *Sleep*. – 1991. – V. 14. – № 6. – P. 540-545.
419. Johns, M.W. Reliability and factor analysis of the epworth sleepiness scale / M.W. Johns // *Sleep*. – 1992. – V. 15. – № 4. – P. 376-381.
420. Johnston, J.D. Physiological links between circadian rhythms, metabolism and nutrition / J.D. Johnston // *Experimental Physiology*. – 2014. – V. 99. – № 9. – P. 1133-1137.
421. Johnston, J.D. Physiological responses to food intake throughout the day / J.D. Johnston // *Nutrition Research Reviews*. – 2014. – V. 27. – № 1. – P. 107-118.
422. Johnston, J.D. Circadian rhythms, metabolism, and chrononutrition in rodents and humans / J.D. Johnston, J.M. Ordovás, F.A. Scheer, F.W. Turek // *Advances in Nutrition*. – 2016. – V. 7. – № 2. – P. 399-406.

423. Juliana, N. Chrononutrition behavior during the COVID-19 pandemic and its relationship with body weight among college students / N. Juliana, N.I.M.F. Teng, K.F. Hairudin, W.A. Wan Abdul Fatah, S. Das // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – V. 10. – P. 1079069.
424. Jun, Y.-S. Night Eating and Nutrient Intake Status according to Residence Type in University Students / Y.-S. Jun, M.-K. Choi, Y.-J. Bae // *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. – 2015. – V. 44. – P. 216-225.
425. Kalmbach, D.A. Genetic basis of chronotype in humans: insights from three landmark GWAS / D.A. Kalmbach, L.D. Schneider, J. Cheung, S.J. Bertrand, T. Kariharan, A.I. Pack, P.R. Gehrman // *Sleep*. – 2017. – V. 40. – № 2. – P. zsw048.
426. Kalsbeek, A. Circadian control of glucose metabolism / A. Kalsbeek, S. la Fleur, E. Fliers // *Molecular Metabolism*. – 2014. – V. 3. – № 4. – P. 372-383.
427. Kanbay, M. Cardiorenal metabolic consequences of nighttime snacking: is it an innocent eating behavior? / M. Kanbay, S. Copur, A. Demiray, K.R. Tuttler // *Current Nutrition Reports*. – 2022. – V. 11. – № 2. – P. 347-353.
428. Kantermann, T. Comparing the morningness-eveningness questionnaire and munich ChronoType questionnaire to the dim light melatonin onset / T. Kantermann, H. Sung, H.J. Burgess // *Journal of Biological Rhythms*. – 2015. – V. 30. – № 5. – P. 449-453.
429. Karaca, S. The effects of flaxseed oil on cadmium-induced oxidative stress in rats / S. Karaca, G. Eraslan // *Biological Trace Element Research*. – 2013. – V. 155. – № 3. – P. 423-430.
430. Karlsson, J. Psychometric properties and factor structure of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) in obese men and women. Results from the Swedish Obese Subjects (SOS) study / J. Karlsson, L.-O. Persson, L. Sjöström, M. Sullivan // *International Journal of Obesity*. – 2000. – V. 24. – № 12. – P. 1715-1725.
431. Kaur, S. Weight status of working adults: The effects of eating misalignment, chronotype, and eating jetlag during mandatory confinement / S. Kaur, C.M. Ng, S.Y. Tang, E.Y. Kok // *Chronobiology International*. – 2023. – V. 40. – № 4. – P. 406-415.
432. Keller, L.K. [Chronotype and depression in adolescents – a review] / L.K. Keller, S. Zöschg, B. Grünewald, T. Roenneberg, G. Schulte-Körne // *Zeitschrift Fur Kinder-Und Jugendpsychiatrie Und Psychotherapie*. – 2016. – V. 44. – № 2. – P. 113-126.
433. Kennaway, D.J. A critical review of melatonin assays: Past and present / D.J. Kennaway // *Journal of Pineal Research*. – 2019. – V. 67. – A critical review of melatonin assays. – № 1. – P. e12572.
434. Kennaway, D.J. The mammalian gastro-intestinal tract is a NOT a major extra-pineal source of melatonin / D.J. Kennaway // *Journal of Pineal Research*. – 2023. – V. 75. – № 4. – P. e12906.

435. Kerkhof, L.W.M. van. Diurnal Variation of Hormonal and Lipid Biomarkers in a Molecular Epidemiology-Like Setting / L.W.M. van Kerkhof, K.C.G. Van Dycke, E.H.J.M. Jansen, P.K. Beekhof, C.T.M. van Oostrom, T. Ruskovska, N. Velickova, N. Kamcev, J.L.A. Pennings, H. van Steeg, W. Rodenburg // PLoS ONE. – 2015. – V. 10. – № 8. – P. e0135652.
436. Khabour, O.F. Plasma and saliva levels of three metals in waterpipe smokers: a case control study / O.F. Khabour, K.H. Alzoubi, N.A. Al-Sheyab, M.A. Azab, A.M. Massadeh, A.A. Alomary, T.E. Eissenberg // Inhalation Toxicology. – 2018. – V. 30. – № 6. – P. 224-228.
437. Khan, I.T. Antioxidant properties of Milk and dairy products: a comprehensive review of the current knowledge / I.T. Khan, M. Nadeem, M. Imran, R. Ullah, M. Ajmal, M.H. Jaspal // Lipids in Health and Disease. – 2019. – V. 18. – № 1. – P. 41.
438. Khan, Z. Cadmium sources, toxicity, resistance and removal by microorganisms- A potential strategy for cadmium eradication / Z. Khan, A. Elahi, D.A. Bukhari, A. Rehman // Journal of Saudi Chemical Society. – 2022. – V. 26. – № 6. – P. 101569.
439. Khosravipour, M. A systematic review and meta-analysis of the association between shift work and metabolic syndrome: The roles of sleep, gender, and type of shift work / M. Khosravipour, P. Khanlari, S. Khazaie, H. Khosravipour, H. Khazaie // Sleep Medicine Reviews. – 2021. – V. 57. – P. 101427.
440. Khramtsov, A.G. Technology development for the food industry: a conceptual model / A.G. Khramtsov, I.A. Evdokimov, A.D. Lodygin, R.O. Budkevich // Foods and Raw materials. – 2014. – V. 2. – № 1. – P. 22-26.
441. Kicali, G.D. The relationship between food addiction with psychiatric symptoms and personality traits in university students / G.D. Kicali, O.F. Uygur, A. Kandeger, O. Guler // Dusunen Adam Journal of Psychiatry and Neurological Sciences. – 2021. – V. 34. – № 2. – P. 181.
442. Kim, K. Dietary cadmium intake and sources in the US / K. Kim, M.M. Melough, T.M. Vance, H. Noh, S.I. Koo, O.K. Chun // Nutrients. – 2018. – V. 11. – № 1. – P. 2.
443. Kim, K.M. Sex differences in the association between chronotype and risk of depression / K.M. Kim, S.M. Han, K. Heo, W.-J. Kim, M.K. Chu // Scientific Reports. – 2020. – V. 10. – № 1. – P. 18512.
444. King, D.P. Molecular genetics of circadian rhythms in mammals / D.P. King, J.S. Takahashi // Annual Review of Neuroscience. – 2000. – V. 23. – P. 713-742.
445. Kirschbaum, C. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: Recent developments and applications / C. Kirschbaum, D.H. Hellhammer // Psychoneuroendocrinology. – 1994. – V. 19. – № 4. – P. 313-333.
446. Klingenberg, L. Acute sleep restriction reduces insulin sensitivity in adolescent boys / L. Klingenberg, J.-P. Chaput, U. Holmbäck, T. Visby, P. Jennum, M. Nikolic, A. Astrup, A. Sjödin // Sleep. – 2013. – V. 36. – № 7. – P. 1085-1090.

447. Knutson, K.L. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort / K.L. Knutson, M. von Schantz // *Chronobiology International*. – 2018. – V. 35. – № 8. – P. 1045-1053.
448. Ko, S.B. Night shift work, sleep quality, and obesity / S.B. Ko // *Journal of Lifestyle Medicine*. – 2013. – V. 3. – № 2. – P. 110-116.
449. Kobayashi, H. Estrogen synthesis in gastric parietal cells and secretion into portal vein / H. Kobayashi // *Anatomical Science International*. – 2020. – V. 95. – № 1. – P. 22-30.
450. Komada, Y. The effects of milk and dairy products on sleep: a systematic review / Y. Komada, I. Okajima, T. Kuwata // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – V. 17. – № 24. – P. 9440.
451. Koning, E. The concept of ‘metabolic jet lag’ in the pathophysiology of bipolar disorder: implications for research and clinical care / E. Koning, A. McDonald, A. Bambokian, F.A. Gomes, J. Vorstman, M. Berk, J. Fabe, R.S. McIntyre, R. Milev, R.B. Mansur, E. Brietzke // *CNS spectrums*. – 2023. – V. 28. – № 5. – P. 571-580.
452. Konttinen, H. Morningness-eveningness, depressive symptoms, and emotional eating: a population-based study / H. Konttinen, E. Kronholm, T. Partonen, N. Kanerva, S. Männistö, A. Haukkala // *Chronobiology International*. – 2014. – V. 31. – № 4. – P. 554-563.
453. Konuk, N. Night eating syndrome frequency among university students: Association with impulsivity, depression, and anxiety / N. Konuk // *Bulletin of Clinical Psychopharmacology*. – 2016. – Night eating syndrome frequency among university students.
454. Kripke, D.F. Circadian polymorphisms in night owls, in bipolars, and in non-24-hour sleep cycles / D.F. Kripke, W.T. Klimecki, C.M. Nievergelt, K.M. Rex, S.S. Murray, T. Shekhtman, G.J. Tranah, R.T. Loving, H.J. Lee, M.K. Rhee, F.F. Shadan, J. Steven Poceta, S.M. Jamil, L.E. Kline, J.R. Kelsoe // *Psychiatry Investigation*. – 2014. – V. 11. – № 4. – P. 345-362.
455. Kuhlman, S.J. Introduction to chronobiology / S.J. Kuhlman, L.M. Craig, J.F. Duffy // *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. – 2018. – V. 10. – № 9. – P. a033613.
456. Kumar, N. Efficacy of indigenous probiotic *Lactobacillus* strains to reduce cadmium bioaccessibility - An in vitro digestion model / N. Kumar, V. Kumar, R. Panwar, C. Ram // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2017. – V. 24. – № 2. – P. 1241-1250.
457. Kunimoto, M. Vesicle release from rat red cell ghosts and increased association of cell membrane proteins with cytoskeletons induced by cadmium / M. Kunimoto, T. Miura // *Biochimica Et Biophysica Acta*. – 1985. – V. 816. – № 1. – P. 37-45.

458. Laakso, M.L. Twenty-four-hour patterns of pineal melatonin and pituitary and plasma prolactin in male rats under 'natural' and artificial lighting conditions / M.L. Laakso, T. Porkka-Heiskanen, A. Alila, M. Peder, G. Johansson // *Neuroendocrinology*. – 1988. – V. 48. – № 3. – P. 308-313.
459. Labyak, S.E. Rhythm chronotypes in a diurnal rodent, *Octodon degus* / S.E. Labyak, T.M. Lee, N. Goel // *The American Journal of Physiology*. – 1997. – V. 273. – № 3 Pt 2. – P. R1058-1066.
460. Lafuente, A. Cadmium effects on hypothalamic activity and pituitary hormone secretion in the male / A. Lafuente, A.I. Esquifino // *Toxicology Letters*. – 1999. – V. 110. – № 3. – P. 209-218.
461. Lafuente, A. Effects of subchronic alternating cadmium exposure on dopamine turnover and plasma levels of prolactin, GH and ACTH / A. Lafuente, N. Márquez, D. Pazo, A.I. Esquifino // *Biometals: An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*. – 2000. – V. 13. – № 1. – P. 47-55.
462. Lafuente, A. Cadmium effects on dopamine turnover and plasma levels of prolactin, GH and ACTH / A. Lafuente, N. Márquez, D. Pazo, A.I. Esquifino // *Journal of Physiology and Biochemistry*. – 2001. – V. 57. – № 3. – P. 231-236.
463. Lafuente, A. Oral cadmium exposure throughout puberty does not inhibit secretion of prolactin, GH and ACTH through dopamine metabolism changes in male rat / A. Lafuente, A. González-Carracedo, N. Márquez, D. Pazo, A.I. Esquifino // *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements*. – 2002. – V. 16. – № 4. – P. 249-254.
464. Lafuente, A. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? / A. Lafuente, P. Cano, A. Esquifino // *Biometals: An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*. – 2003. – V. 16. – № 2. – P. 243-250.
465. Lafuente, A. Effect of cadmium on 24-h variations in hypothalamic dopamine and serotonin metabolism in adult male rats / A. Lafuente, A. González-Carracedo, A. Romero, A.I. Esquifino // *Experimental Brain Research*. – 2003. – V. 149. – № 2. – P. 200-206.
466. Lafuente, A. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels / A. Lafuente, A. González-Carracedo, A. Romero, P. Cano, A.I. Esquifino // *Toxicology Letters*. – 2004. – V. 146. – № 2. – P. 175-182.
467. Lafuente, A. Toxic effects of cadmium on GABA and taurine content in different brain areas of adult male rats / A. Lafuente, A. González-Carracedo, T. Cabaleiro, A. Romero, A.I. Esquifino // *Journal of Physiology and Biochemistry*. – 2005. – V. 61. – № 3. – P. 439-446.

468. Lafuente, A. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches / A. Lafuente // *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*. – 2013. – V. 59. – P. 395-404.
469. Lajunen, T. Sex-free and sex-related components of the eysenck personality questionnaire (EPQ) neuroticism scale among finnish and turkish students / T. Lajunen // *Soc. Sci.* – 2018. – V. 7. – № 38.
470. Lamia, K.A. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock / K.A. Lamia, K.-F. Storch, C.J. Weitz // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2008. – V. 105. – № 39. – P. 15172-15177.
471. Laska, M.N. Situational characteristics of young adults' eating occasions: a real-time data collection using Personal Digital Assistants / M.N. Laska, D. Graham, S.G. Moe, L. Lytle, J. Fulkerson // *Public Health Nutrition*. – 2011. – V. 14 – № 3. – P. 472-479.
472. Lau, E.Y.Y. 'Social jetlag' in morning-type college students living on campus: implications for physical and psychological well-being / E.Y.Y. Lau, M.L. Wong, E.C.W. Ng, C.H. Hui, S.F. Cheung, D.S.Y. Mok // *Chronobiology International*. – 2013. – V. 30. — № 7. – P. 910-918.
473. Lauwerys, R. Significance of cadmium concentration in blood and in urine in workers exposed to cadmium / R. Lauwerys, H. Roels, M. Regniers, J.P. Buchet, A. Bernard, A. Goret // *Environmental Research*. – 1979. – V. 20. – № 2. – P. 375-391.
474. Lauzon, B. de. The Three-Factor Eating Questionnaire-R18 is able to distinguish among different eating patterns in a general population. / B. de Lauzon, M. Romon, V. Deschamps, L. Lafay, J.-M. Borys, J. Karlsson, P. Ducimetière, M.A. Charles // *The Journal of nutrition*. – 2004. – V. 134. – № 9. – P. 2372-80.
475. Lecic-Tosevski, D. Is urban living good for mental health? / D. Lecic-Tosevski // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – V. 32. – № 3. – P. 204-209.
476. Ledda, C. Exposure to toxic heavy metals can influence homocysteine metabolism? / C. Ledda, E. Cannizzaro, P. Lovreglio, E. Vitale, A. Stufano, A. Montana, G. Li Volti, V. Rapisarda // *Antioxidants*. – 2019. – V. 9. – № 1. – P. 30.
477. Lee, J.Y. A Tribute to Franz Halberg, MD / J.Y. Lee, M.S. Lee, J.S. Lee, F.E. Halberg, J. Halberg, O. Schwartzkopff, G. Cornélissen // *Hypertension*. – 2015. – V. 66. – № 6. – P. 1090-1092.
478. Leech, R.M. Temporal eating patterns: associations with nutrient intakes, diet quality, and measures of adiposity / R.M. Leech, A. Timperio, K.M. Livingstone, A. Worsley, S.A. McNaughton // *The American Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – V. 106. – № 4. – P. 1121-1130.

479. Leech, R.M. Understanding meal patterns: definitions, methodology and impact on nutrient intake and diet quality / R.M. Leech, A. Worsley, A. Timperio, S.A. McNaughton // *Nutrition Research Reviews*. – 2015. – V. 28. – № 1. – P. 1-21.
480. Leech, R.M. Temporal eating patterns: a latent class analysis approach / R.M. Leech, A. Worsley, A. Timperio, S.A. McNaughton // *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. – 2017. – V. 14. – № 1. – P. 3.
481. Legret, M. Heavy metal deposition and soil pollution along two major rural highways / M. Legret, C. Pagotto // *Environmental Technology*. – 2006. – V. 27. – № 3. – P. 247-254.
482. Leidy, H.J. The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies / H.J. Leidy, W.W. Campbell // *The Journal of Nutrition*. – 2011. – V. 141. – № 1. – P. 154-157.
483. LeSauter, J. Stomach ghrelin-secreting cells as food-entrainable circadian clocks / J. LeSauter, N. Hoque, M. Weintraub, D.W. Pfaff, R. Silver // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – V. 106. – № 32. – P. 13582-13587.
484. Li, H. Influence of mental stress and environmental toxins on circadian clocks: Implications for redox regulation of the heart and cardioprotection / H. Li, A.B. Kilgallen, T. Münzel, E. Wolf, S. Lecour, R. Schulz, A. Daiber, L.W. Van Laake // *British Journal of Pharmacology*. – 2020. – V. 177. – № 23. – P. 5393-5412.
485. Li, Y. Effects of factors related to shift work on depression and anxiety in nurses / Y. Li, Y. Wang, X. Lv, R. Li, X. Guan, L. Li, J. Li, Y. Cao // *Frontiers in Public Health*. – 2022. – V. 10. – P. 926988.
486. Lijnen, P. Effect of cadmium on transmembrane Na⁺ and K⁺ transport systems in human erythrocytes / P. Lijnen, J. Staessen, R. Fagard, A. Amery // *British Journal of Industrial Medicine*. – 1991. – V. 48. – № 6. – P. 392-398.
487. Lindmark-Månsson, H. Antioxidative factors in milk / H. Lindmark-Månsson, B. Åkesson // *British Journal of Nutrition*. – 2000. – V. 84. – № SUPPL. 1. – P. 103-110
488. Liu, H. Mood status response to physical activity and its influence on performance: are chronotype and exercise timing affect? / H. Liu, J. Liang, K. Wang, T. Zhang, S. Liu, J. Luo // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – V. 20. – № 4. – P. 2822.
489. Liu, J. Environmental exposures and sleep outcomes: A review of evidence, potential mechanisms, and implications / J. Liu, L. Ghastine, P. Um, E. Rovit, T. Wu // *Environmental Research*. – 2021. – V. 196. – P. 110406.
490. Liu, S. Environmental cadmium exposure alters the internal microbiota and metabolome of Sprague-Dawley rats / S. Liu, X. Deng, Z. Li, W. Zhou, G. Wang, J. Zhan, B. Hu // *Frontiers in Veterinary Science*. – 2023. – V. 10. – P. 1219729.

491. Lopes, T.S. Misreport of energy intake assessed with food records and 24-h recalls compared with total energy expenditure estimated with DLW / T.S. Lopes, R.R. Luiz, D.J. Hoffman, E. Ferriolli, K. Pfrimer, A.S. Moura, R. Sichieri, R.A. Pereira // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2017. – V. 71. – № 5. – P. 680.
492. Lotti, S. Circadian rhythms, gut microbiota, and diet: Possible implications for health / S. Lotti, M. Dinu, B. Colombini, A. Amedei, F. Sofi // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2023. – V. 33. – № 8. – P. 1490-1500.
493. Lu, S.C. Glutathione synthesis / S.C. Lu // *Biochimica Et Biophysica Acta*. – 2013. – V. 1830. – № 5. – P. 3143-3153.
494. Luz, C.S. da S. Association of Meal Timing with Sleep Quality and Anxiety According to Chronotype: A Study of University Students / C.S. da S. Luz, A.E.T.P. da Fonseca, J.S. Santos, J.F. Araujo, L.L. Duarte, C.R. de C. Moreno // *Clocks & Sleep*. – 2024. – V. 6. – № 1. – P. 156-169.
495. Lv, Z. Molecular mechanisms of cadmium-induced cytotoxicity in human ovarian granulosa cells identified using integrated omics / Z. Lv, J. Hu, M. Huang, G. Pan, G. Xu, M. Yang // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2024. – V. 272. – № 1. – P. 116026.
496. Mäkelä, J. Nordic meals: methodological notes on a comparative survey / J. Mäkelä, U. Kjaernes, M. Pipping Ekström, E. L'orange Fürst, J. Gronow, L. Holm // *Appetite*. – 1999. – V. 32. – Nordic meals. – № 1. – P. 73-79.
497. Makris, K.C. Desynchronized circadian clock and exposures to xenobiotics are associated with differentiated disease phenotypes: The interface of desynchronized circadian clock and exposures to xenobiotics would lead to adverse response and recovery / K.C. Makris // *BioEssays*. – 2021. – V. 43. – № 11. – P. 1-10.
498. Makris, K.C. Chrono-modulated effects of external stressors on oxidative stress and damage in humans: A scoping review on night shift work / K.C. Makris, B. Heibati, S.Z. Narui // *Environment International*. – 2023. – V. 178. – P. 108048.
499. Man, A.W.C. The roles of gut microbiota and circadian rhythm in the cardiovascular protective effects of polyphenols / A.W.C. Man, N. Xia, A. Daiber, H. Li // *British Journal of Pharmacology*. – 2020. – V. 177. – № 6. – P. 1278-1293.
500. Manganaro, S. The Need for Antiepileptic Drug Chronotherapy to Treat Selected Childhood Epilepsy Syndromes and Avert the Harmful Consequences of Drug Resistance / S. Manganaro, T. Loddenkemper, A. Rotenberg // *Journal of Central Nervous System Disease*. – 2017. – V. 9. – Art. 1179573516685883. – P. 1-13
501. Marco, A. de. A systematic review of genetic polymorphisms associated with bipolar disorder comorbid to substance abuse / A. de Marco, G. Scozia, L. Manfredi, D. Conversi // *Genes*. – 2022. – V. 13. – № 8. – P. 1303.

502. Marcoen, N. Individual differences in subjective circadian flexibility / N. Marcoen, M. Vandekerckhove, D. Neu, N. Pattyn, O. Mairesse // *Chronobiology International*. – 2015. – V. 32. – № 9. – P. 1246-1253.
503. Marot, L.P. Impact of nighttime food consumption and feasibility of fasting during night work: a narrative review / L.P. Marot, T. do V.C. Lopes, L.C.T. Balieiro, C.A. Crispim, C.R.C. Moreno // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – № 11. – P. 2570.
504. Marot, L.P. Eating duration throughout a rotating shift schedule: a case study / L.P. Marot, D.E. Rosa, T. do V.C. Lopes, C.R. de C. Moreno, C.A. Crispim // *Journal of the American College of Nutrition*. – 2021. – V. 40. – № 7. – P. 624-631.
505. Martorell-Barceló, M. Chronotypes-personality behavioural syndromes in wild marine fish / M. Martorell-Barceló, M. Signaroli, M. Barcelo-Serra, A. Lana, E. Aspillaga, A. Grau, R. Arlinghaus, J. Alós // *Scientific Reports*. – 2023. – V. 13. – № 1. – P. 20281.
506. Martynhak, B.J. Does the chronotype classification need to be updated? Preliminary findings / B.J. Martynhak, F.M. Louzada, M. Pedrazzoli, J.F. Araujo // *Chronobiology International*. – 2010. – V. 27. – № 6. – P. 1329-1334.
507. Massoud, R. Lead and cadmium biosorption from milk by *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 / R. Massoud, K. Khosravi-Darani, A. Sharifan, G. Asadi, A. Zoghi // *Food Science & Nutrition*. – 2020. – V. 8. – № 10. – P. 5284-5291.
508. Mastin, D.F. Assessment of sleep hygiene using the Sleep Hygiene Index / D.F. Mastin, J. Bryson, R. Corwyn // *Journal of Behavioral Medicine*. – 2006. – V. 29. – № 3. – P. 223-227.
509. Matsushita, M. Anxiety, neuroticism and oxidative stress: cross-sectional study in non-smoking college students / M. Matsushita, T. Kumano-Go, N. Suganuma, H. Adachi, S. Yamamura, H. Morishima, Y. Shigedo, A. Mikami, M. Takeda, Y. Sugita // *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. – 2010. – V. 64. – № 4. – P. 435-441.
510. Maukonen, M. Chronotype differences in timing of energy and macronutrient intakes: A population-based study in adults / M. Maukonen, N. Kanerva, T. Partonen, E. Kronholm, H. Tapanainen, J. Kontto, S. Männistö // *Obesity*. – 2017. – V. 25. – № 3. – P. 608-615.
511. Mazaheri-Tehrani, S. The association between vitamin C dietary intake and its serum levels with anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis / S. Mazaheri-Tehrani, M. Yazdi, M. Heidari-Beni, Z. Yazdani, R. Kelishadi // *Complementary Therapies in Clinical Practice*. – 2023. – V. 51. – P. 101733.
512. Mazri, F.H. The association between chronotype and dietary pattern among adults: A scoping review. V. 17 / F. H. Mazri, Z. A. Manaf, S. Shahr, A. F. M. Ludin. – 2019. – V. 17. – № 68. – P. 1-33.
513. McDermott, A. Cow and environmental factors associated with protein fractions and free amino acids predicted using mid-infrared spectroscopy in bovine milk / A.

- McDermott, M. De Marchi, D.P. Berry, G. Visentin, M.A. Fenelon, N. Lopez-Villalobos, S. McParland // *Journal of Dairy Science*. – 2017. – V. 100. – № 8. – P. 6272-6284.
514. McMurtry, J.P. Circadian rhythm of circulating corticosterone and prolactin levels in spontaneously hypertensive rats / J.P. McMurtry, N. Kazama, B.C. Wexler // *Life Sciences*. – 1980. – V. 26. – № 26. – P. 2257-2263.
515. Meléndez-Fernández, O.H. Circadian rhythms disrupted by light at night and mistimed food intake alter hormonal rhythms and metabolism / O.H. Meléndez-Fernández, J.A. Liu, R.J. Nelson // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V. 24. – № 4.
516. Melo, M.C.A. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review / M.C.A. Melo, R.L.C. Abreu, V.B. Linhares Neto, P.F.C. de Bruin, V.M.S. de Bruin // *Sleep Medicine Reviews*. – 2017. – V. 34. – P. 46-58.
517. Melzer, K. Respiratory quotient evolution during normal pregnancy: What nutritional or clinical information can we get out of it? / K. Melzer, B. Kayser, Y. Schutz // *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. – 2014. – V. 176. – № 1. – P. 5-9.
518. Mendoza, J. High-fat feeding alters the clock synchronization to light / J. Mendoza, P. Pévet, E. Challet // *The Journal of Physiology*. – 2008. – V. 586. – № 24. – P. 5901-5910.
519. Merikanto, I. Eveningness increases risks for depressive and anxiety symptoms and hospital treatments mediated by insufficient sleep in a population-based study of 18,039 adults / I. Merikanto, T. Partonen // *Depression and Anxiety*. – 2021. – V. 38. – № 10. – P. 1066-1077.
520. Merwe, C. van der. Chronotype differences in body composition, dietary intake and eating behavior outcomes: a scoping systematic review / C. van der Merwe, M. Münch, R. Kruger // *Advances in Nutrition*. – 2022. – V. 13. – № 6. – P. 2357-2405.
521. Meyhöfer, S. Late, but not early, night sleep loss compromises neuroendocrine appetite regulation and the desire for food / S. Meyhöfer, R. Chamorro, M. Hallschmid, D. Spyra, N. Klinsmann, B. Schultes, H. Lehnert, S.M. Meyhöfer, B. Wilms // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – № 9. – P. 2035.
522. Mierziak, J. Influence of the bioactive diet components on the gene expression regulation / J. Mierziak, K. Kostyn, A. Boba, M. Czemplik, A. Kulma, W. Wojtasik // *Nutrients*. – 2021. – V. 13. – № 11. – P. 3673.
523. Minoia, C. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects / C. Minoia, E. Sabbioni, P. Apostoli, R. Pietra, L. Pozzoli, M. Gallorini, G. Nicolaou, L. Alessio, E. Capodaglio // *The Science of the Total Environment*. – 1990. – V. 95. – P. 89-105.

524. Mistlberger, R.E. Neurobiology of food anticipatory circadian rhythms / R.E. Mistlberger // *Physiology & Behavior*. – 2011. – V. 104. – № 4. – P. 535-545.
525. Mistlberger, R.E. Entrainment of circadian clocks in mammals by arousal and food / R.E. Mistlberger, M.C. Antle // *Essays in Biochemistry*. – 2011. – V. 49. – № 1. – P. 119-136.
526. Miura, N. Mechanisms of cadmium-induced chronotoxicity in mice / N. Miura, A. Ashimori, A. Takeuchi, K. Ohtani, N. Takada, Y. Yanagiba, M. Mita, M. Togawa, T. Hasegawa // *The Journal of Toxicological Sciences*. – 2013. – V. 38. – № 6. – P. 947-957.
527. Miura, N. Multidirectional analyses of hepatic chronotoxicity induced by cadmium in mice / N. Miura, H. Yoshioka, A. Ashimori, K. Ohtani, T. Hasegawa, G.-W. Hwang, M. Ikeda, T. Nonogaki // *The Journal of Toxicological Sciences*. – 2017. – V. 42. – № 5. – P. 597-604.
528. Mohawk, J.A. Central and peripheral circadian clocks in mammals / J.A. Mohawk, C.B. Green, J.S. Takahashi // *Annual Review of Neuroscience*. – 2012. – V. 35. – P. 445-462.
529. Molcan, L. Time distributed data analysis by Cosinor.Online application / L. Molcan. – 2019.
530. Mongrain, V. Circadian and homeostatic sleep regulation in morningness-eveningness / V. Mongrain, J. Carrier, M. Dumont // *Journal of Sleep Research*. – 2006. – V. 15. – № 2. – P. 162-166.
531. Montaruli, A. Biological rhythm and chronotype: new perspectives in health / A. Montaruli, L. Castelli, A. Mulè, R. Scurati, F. Esposito, L. Galasso, E. Roveda // *Biomolecules*. – 2021. – V. 11. – Biological rhythm and chronotype. – № 4. – P. 487.
532. Morris, C.J. Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers / C.J. Morris, T.E. Purvis, J. Mistretta, F.A.J.L. Scheer // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2016. – V. 101. – № 3. – P. 1066-1074.
533. Mota, M.C. Sleep pattern is associated with adipokine levels and nutritional markers in resident physicians / M.C. Mota, J. Waterhouse, D.A. De-Souza, L.T. Rossato, C.M. Silva, M.B.J. Araújo, S. Tufik, M.T. de Mello, C.A. Crispim // *Chronobiology International*. – 2014. – V. 31. – № 10. – P. 1130-1138.
534. Mukherjee, R. Pharmacological inhibition of galectin-1 by lactulose alleviates weight gain in diet-induced obese rats / R. Mukherjee, J.W. Yun // *Life Sciences*. – 2016. – V. 148. – P. 112-117.
535. Müller, L. Consequences of cadmium toxicity in rat hepatocytes: effects of cadmium on the glutathione-peroxidase system / L. Müller // *Toxicology Letters*. – 1986. – V. 30. – Consequences of cadmium toxicity in rat hepatocytes. – № 3. – P. 259-265.

536. Müller, M.J. The concept of chronotypes and its clinical importance for depressive disorders / M.J. Müller, A. Haag // *International Journal of Psychiatry in Medicine*. – 2018. – V. 53. – № 3. – P. 224-240.
537. Muro, A. Circadian typology, age, and the alternative five-factor personality model in an adult women sample / A. Muro, M. Gomà-i-Freixanet, A. Adan, R. Cladellas // *Chronobiology International*. – 2011. – V. 28. – № 8. – P. 690-696.
538. Muscogiuri, G. The EASO new investigator award in clinical research 2021: role of chronotype in obesity / G. Muscogiuri // *Obesity Facts*. – 2023. – V. 16. – № 2. – P. 131-140.
539. Nagata, C. Sleep duration, nightshift work, and the timing of meals and urinary levels of 8-isoprostane and 6-sulfatoxymelatonin in Japanese women / C. Nagata, T. Tamura, K. Wada, K. Konishi, Y. Goto, Y. Nagao, K. Ishihara, S. Yamamoto // *Chronobiology International*. – 2017. – V. 34. – № 9. – P. 1187-1196.
540. Najem, J. Prevalence of food addiction and association with stress, sleep quality and chronotype: A cross-sectional survey among university students / J. Najem, M. Saber, C. Aoun, N. El Osta, T. Papazian, L. Rabbaa Khabbaz // *Clinical Nutrition*. – 2019.
541. Nazima, B. Oxidative stress induced by cadmium in the plasma, erythrocytes and lymphocytes of rats: Attenuation by grape seed proanthocyanidins / B. Nazima, V. Manoharan, S. Miltonprabu // *Human and Experimental Toxicology*. – 2016. – V. 35. – № 4. – P. 428-447.
542. Neslişah, R. Energy and nutrient intake and food patterns among Turkish university students / R. Neslişah, A.Y. Emine // *Nutrition Research and Practice*. – 2011. – V. 5. – № 2. – P. 117-123.
543. Nishigawa, T. Restraint stress in lactating mice alters the levels of sulfur-containing amino acids in milk / T. Nishigawa, S. Nagamachi, H. Ikeda, V.S. Chowdhury, M. Furuse // *The Journal of Veterinary Medical Science*. – 2018. – V. 80. – № 3. – P. 503-509.
544. Nishimura, K. Effects of Irregular Mealtimes on Social and Eating Jet Lags among Japanese College Students / K. Nishimura, Y. Tamari, Y. Nose, H. Yamaguchi, S. Onodera, K. Nagasaki // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – № 9. – P. 2128.
545. Nooshkam, M. Maillard conjugation of lactulose with potentially bioactive peptides / M. Nooshkam, A. Madadlou // *Food Chemistry*. – 2016. – V. 192. – P. 831-836.
546. Nose, Y. Association of evening smartphone use with cardiac autonomic nervous activity after awakening in adolescents living in high school dormitories / Y. Nose, R. Fujinaga, M. Suzuki, I. Hayashi, T. Moritani, K. Kotani, N. Nagai // *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. – 2017. – V. 33. – № 4. – P. 653-658.

547. Nwokocha, C.R. Estimation of absorbed cadmium in tissues of male and female albino rats through different routes of administration / C.R. Nwokocha, M.I. Nwokocha, D.U. Owu, E. Edidjana, N. Nwogbo, U. Ekpo, C.S. Ufearo // *Nigerian Journal of Physiological Sciences*. – 2011. – V. 26. – № 1. – P. 97-101.
548. Oda, H. Chrononutrition / H. Oda // *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. – 2015. – V. 61 Suppl. – P. S92-94.
549. Ogboko, B. Cadmium and lead concentration in saliva of children in ceres district of / B. Ogboko // *Pharmazie*. – 2011. – V. 1. – № 8. – P. 825-831.
550. Oginska, H. Chronotype description: In search of a solid subjective amplitude scale / H. Oginska, J. Mojsa-Kaja, O. Mairesse // *Chronobiology International*. – 2017. – V. 34. – Chronotype description. – № 10. – P. 1388-1400.
551. Oike, H. Modulation of circadian clocks by nutrients and food factors / H. Oike // *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. – 2017. – V. 81. – № 5. – P. 863-870.
552. Oishi, K. Ketogenic diet disrupts the circadian clock and increases hypofibrinolytic risk by inducing expression of plasminogen activator inhibitor-1 / K. Oishi, D. Uchida, N. Ohkura, R. Doi, N. Ishida, K. Kadota, S. Horie // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2009. – V. 29. – № 10. – P. 1571-1577.
553. Ojeda, D.A. A novel association of two non-synonymous polymorphisms in PER2 and PER3 genes with specific diurnal preference subscales / D.A. Ojeda, C.S. Perea, C.L. Niño, R.M. Gutiérrez, S. López-León, H. Arboleda, A. Camargo, A. Adan, D.A. Forero // *Neuroscience Letters*. – 2013. – V. 553. – P. 52-56.
554. Okechukwu, C.E. The relationship between working night shifts and depression among nurses: a systematic review and meta-analysis / C.E. Okechukwu, C. Colaprico, S. Di Mario, A.G. Oko-Obob, D. Shaholli, M.V. Manai, G. La Torre // *Healthcare*. – 2023. – V. 11. – № 7. – P. 937.
555. Olaithe, M. Sleep in young people: What works now and where to? A meta-review of behavioural and cognitive interventions and lifestyle factors / M. Olaithe, C. Richardson, M. Ree, K. Hartung, T. Wylde, R. Bucks // *Behavioral Sleep Medicine*. – 2024. – V. 22. – № 1. – P. 58-75.
556. Oluranti, O.I. Rutin improves cardiac and erythrocyte membrane-bound ATPase activities in male rats exposed to cadmium chloride and lead acetate / O.I. Oluranti, V.A. Adeyemo, E.O. Achile, B.P. Fatokun, A.O. Ojo // *Biological Trace Element Research*. – 2022. – V. 200. – № 3. – P. 1181-1189.
557. Oosterman, J.E. Impact of nutrients on circadian rhythmicity / J.E. Oosterman, A. Kalsbeek, S.E. la Fleur, D.D. Belsham // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2015. – V. 308. – № 5. – P. R337-R350.
558. Orekhova, N.A. Structural-functional aberrations of erythrocytes in the northern red-backed vole (*Clethrionomys rutilus* Pallas, 1779) that inhabits the zone of influence of the copper smelter (the Middle Ural) / N.A. Orekhova, Y.A. Davydova,

- G.Y. Smirnov // *Biometals: An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*. – 2023. – V. 36. – № 4. – P. 847-864.
559. Ortega, R.M. Properties of milk in sleep induction / R.M. Ortega, A.I. Jiménez-Ortega, R.M. Martínez García, A. Cervera-Muñoz, M.D. Salas-González // *Nutricion Hospitalaria*. – 2023. – V. 40. – № Spec No2. – P. 12-15.
560. Pais, M.L. Sex Differences in Tryptophan Metabolism: A Systematic Review Focused on Neuropsychiatric Disorders / M.L. Pais, J. Martins, M. Castelo-Branco, J. Gonçalves // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – V. 24. – № 6. – P. 6010.
561. Palese, A. When are night shifts effective for nursing student clinical learning? Findings from a mixed-method study design / A. Palese, F. Basso, E. Del Negro, I. Achil, A. Ferraresi, M. Morandini, R. Moreale, I. Mansutti // *Nurse Education Today*. – 2017. – V. 52. – P. 15-21.
562. Pandi-Perumal, S.R. Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders / S.R. Pandi-Perumal, M. Smits, W. Spence, V. Srinivasan, D.P. Cardinali, A.D. Lowe, L. Kayumov // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2007. – V. 31. – № 1. – P. 1-11.
563. Panjeh, S. What are we measuring with the morningness-eveningness questionnaire? Exploratory factor analysis across four samples from two countries / S. Panjeh, S. Pompeia, S.N. Archer, M. Pedrazzoli, M. von Schantz, H. Cogo-Moreira // *Chronobiology International*. – 2021. – V. 38. – № 2. – P. 234-247.
564. Park, J.H. Associations between the Timing and Nutritional Characteristics of Bedtime Meals and Sleep Quality for Nurses after a Rotating Night Shift: A Cross-Sectional Analysis / J.H. Park, H. Park, S. Bae, J. Kang // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2023. – V. 20. – № 2. – P. 1489.
565. Partch, C.L. Molecular architecture of the mammalian circadian clock / C.L. Partch, C.B. Green, J.S. Takahashi // *Trends in Cell Biology*. – 2014. – V. 24. – № 2. – P. 90-99.
566. Patel, R. Gender differences in patient-described pain, stress, and anxiety among patients undergoing treatment for painful conditions in the emergency department / R. Patel, M.H. Biro, J. Moore, J.R. Miner // *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. – 2014. – V. 21. – № 12. – P. 1478-1484.
567. Patke, A. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms / A. Patke, M.W. Young, S. Axelrod // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. – 2020. – V. 21. – № 2. – P. 67-84.
568. Paul, E.J. Transcriptional profiling aligned with in situ expression image analysis reveals mosaically expressed molecular markers for GABA neuron sub-groups in the

- ventral tegmental area / E.J. Paul, K. Tossell, M.A. Ungless // *The European Journal of Neuroscience*. – 2019. – V. 50. – № 11. – P. 3732-3749.
569. Pelayo, R. History of sleep physiology and medicine / R. Pelayo, W. Dement. – 2017. – P. 3-14.e4.
570. Pendergast, J.S. Robust food anticipatory activity in BMAL1-deficient mice / J.S. Pendergast, W. Nakamura, R.C. Friday, F. Hatanaka, T. Takumi, S. Yamazaki // *PloS One*. – 2009. – V. 4. – № 3. – P. e4860.
571. Pendergast, J.S. mPeriod2 Brdm1 and other single Period mutant mice have normal food anticipatory activity / J.S. Pendergast, R.H. Wendroth, R.C. Stenner, C.D. Keil, S. Yamazaki // *Scientific Reports*. – 2017. – V. 7. – № 1. – P. 15510.
572. Pendergast, J.S. The mysterious food-entrainable oscillator: insights from mutant and engineered mouse models / J.S. Pendergast, S. Yamazaki // *Journal of Biological Rhythms*. – 2018. – V. 33. – № 5. – P. 458-474.
573. Peplonska, B. Rotating night shift work and nutrition of nurses and midwives / B. Peplonska, P. Kaluzny, E. Trafalska // *Chronobiology International*. – 2019. – V. 36. – № 7. – P. 945-954.
574. Pérez-Olmos, I. Night shifts, sleep deprivation, and attention performance in medical students / I. Pérez-Olmos, M. Ibáñez-Pinilla // *International Journal of Medical Education*. – 2014. – V. 5. – P. 56-62.
575. Petrus, P. Tryptophan metabolism is a physiological integrator regulating circadian rhythms / P. Petrus, M. Cervantes, M. Samad, T. Sato, A. Chao, S. Sato, K.B. Koronowski, G. Park, Y. Alam, N. Mejhert, M.M. Seldin, J.M. Monroy Kuhn, K.A. Dyar, D. Lutter, P. Baldi, P. Kaiser, C. Jang, P. Sassone-Corsi // *Molecular Metabolism*. – 2022. – V. 64. – P. 101556.
576. Phan, U.T.X. Data on motivations of food choices obtained by two techniques: Online survey and in-depth one-on-one interview / U.T.X. Phan, E. Chambers // *Data in Brief*. – 2018. – V. 21. – P. 1370-1374.
577. Phoi, Y.Y. A scoping review of chronotype and temporal patterns of eating of adults: tools used, findings, and future directions / Y.Y. Phoi, M. Rogers, M.P. Bonham, J. Dorrian, A.M. Coates // *Nutrition Research Reviews*. – 2022. – V. 35. № 1. – P. 112-135.
578. Pittendrigh, C.S. Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher / C.S. Pittendrigh // *Annual Review of Physiology*. – 1993. – V. 55. – P. 16-54.
579. Pivovarova, O. Changes of dietary fat and carbohydrate content alter central and peripheral clock in humans / O. Pivovarova, K. Jürchott, N. Rudovich, S. Hornemann, L. Ye, S. Möckel, V. Murahovschi, K. Kessler, A.-C. Seltsmann, C. Maser-Gluth, J. Mazuch, M. Kruse, A. Busjahn, A. Kramer, A.F.H. Pfeiffer // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2015. – V. 100. – № 6. – P. 2291-2302.

580. Plassmann, H. How we decide what to eat: Toward an interdisciplinary model of gut-brain interactions / H. Plassmann, D.S. Schelski, M.-C. Simon, L. Koban // *Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science*. – 2022. – V. 13. – № 1. – P. e1562.
581. Plekhanova, T. Association between chronotype and physical behaviours in adolescent girls / T. Plekhanova, E. Crawley, M.J. Davies, T. Gorely, D.M. Harrington, E. Ioannidou, K. Khunti, A.V. Rowlands, L.B. Sherar, T. Yates, C.L. Edwardson // *Children*. – 2023. – V. 10. – № 5. – P. 819.
582. Poggiogalle, E. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans / E. Poggiogalle, H. Jamshed, C.M. Peterson // *Metabolism: Clinical and Experimental*. – 2018. – V. 84. – P. 11-27.
583. Polk, D.E. State and trait affect as predictors of salivary cortisol in healthy adults / D.E. Polk, S. Cohen, W.J. Doyle, D.P. Skoner, C. Kirschbaum // *Psychoneuroendocrinology*. – 2005. – V. 30. – № 3. – P. 261-272.
584. Portella, M.J. Enhanced early morning salivary cortisol in neuroticism / M.J. Portella, C.J. Harmer, J. Flint, P. Cowen, G.M. Goodwin // *The American Journal of Psychiatry*. – 2005. – V. 162. – № 4. – P. 807-809.
585. Požgajová, M. Curative potential of substances with bioactive properties to alleviate Cd toxicity: a review / M. Požgajová, A. Navrátilová, M. Kovár // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – V. 19. – № 19. – P. 12380.
586. Prapkee, L. Snacking behavior is associated with snack quality, overall diet quality, and body weight among US college students / L. Prapkee, R. Uddin, J.A.A. Jaafar, M. Baghdadi, C. Coccia, F. Huffman, C. Palacios // *Nutrition Research*. – 2023. – V. 114. – P. 41-49.
587. Proper, K.I. The relationship between shift work and metabolic risk factors: a systematic review of longitudinal studies / K.I. Proper, D. van de Langenberg, W. Rodenburg, R.C.H. Vermeulen, A.J. van der Beek, H. van Steeg, L.W.M. van Kerkhof // *American Journal of Preventive Medicine*. – 2016. – V. 50. – № 5. – P. e147-e157.
588. Putilov, A.A. Introduction of the tetra-circumplex criterion for comparison of the actual and theoretical structures of the sleep – wake adaptability / A.A. Putilov // *Biological Rhythm Research*. – 2007. – V. 38. – № 1. – P. 65-84.
589. Putilov, A. Geometry of Individual Variation in Personality and Sleep-Wake Adaptability / A. Putilov. // Nova Science Pub Inc, New York, 2010. – 262 p.
590. Putilov, A.A. Phase difference between chronotypes in self-reported maximum of alertness rhythm / A.A. Putilov, O.G. Donskaya, E.G. Verevkin // *Journal of Psychophysiology*. – 2014. – V. 28. – № 4. – P. 242-256.

591. Putilov, A.A. How many diurnal types are there? A search for two further “bird species” / A.A. Putilov, O.G. Donskaya, E.G. Verevkin // *Personality and Individual Differences*. – 2015. – V. 72. – P. 12-17.
592. Putilov, A.A. Three-dimensional structural representation of the sleep-wake adaptability / A.A. Putilov // *Chronobiology International*. – 2016. – V. 33. – № 2. – P. 169-180.
593. Putilov, A.A. Owls, larks, swifts, woodcocks and they are not alone: A historical review of methodology for multidimensional self-assessment of individual differences in sleep-wake pattern / A.A. Putilov // *Chronobiology International*. – 2017. – V. 34. – № 3. – P. 426-437.
594. 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. – V. 48. – № 2. – P. 275-285.
595. Putilov, A.A. Simulation of the ontogeny of social jet lag: a shift in just one of the parameters of a model of sleep-wake regulating process accounts for the delay of sleep phase across adolescence / A.A. Putilov, E.G. Verevkin // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – V. 9. – P. 1529.
596. Putilov, A.A. Model-based simulations of weekday and weekend sleep times self-reported by larks and owls / A.A. Putilov, E.G. Verevkin, O.G. Donskaya, O.N. Tkachenko, V.B. Dorokhov // *Biological Rhythm Research*. – 2020. – V. 51. – № 5. – P. 709-726.
597. Putilov, A.A. Evening chronotype, late weekend sleep times and social jetlag as possible causes of sleep curtailment after maintaining perennial DST: ain’t they as black as they are painted? / A.A. Putilov, M.G. Poluektov, V.B. Dorokhov // *Chronobiology International*. – 2020a. – V. 37. – № 1. – P. 82-100.
598. 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, E.B. Yakunina, Y.P. Starshinov, V.I. Torshin, N.N. Alipov, O.V. Sergeeva, E.A. Trutneva, M.M. Lapkin, Z.N. Lopatskaya, R.O. Budkevich, E.V. Budkevich, A.N. Puchkova, V.B. Dorokhov // *Journal of Adolescence*. – 2021. – V. 88. – P. 84-96.
599. Putilov, A.A. Single-Item Chronotyping (SIC), a method to self-assess diurnal types by using 6 simple charts / A.A. Putilov, D.S. Sveshnikov, A.N. Puchkova, V.B. Dorokhov, Z.B. Bakaeva, E.B. Yakunina, Y.P. Starshinov, V.I. Torshin, N.N. Alipov, O.V. Sergeeva, E.A. Trutneva, M.M. Lapkin, Z.N. Lopatskaya, R.O. Budkevich, E.V. Budkevich, M.P. Dyakovich, O.G. Donskaya, J.M. Plusnin, B. Delwiche // *Personality and Individual Differences*. – 2021a. – V. 168. – P. 1-8.

600. 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, M.P. Dyakovich, D.S. Sveshnikov, O.G. Donskaya, R.O. Budkevich // *Acta Psychologica*. – 2021б. – V. 217. – P. 103327.
601. Putilov, A.A. What can make the difference between chronotypes in sleep duration? Testing the similarity of their homeostatic processes / A.A. Putilov, O.G. Donskaya // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – V. 16. – P. 832807.
602. 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, E.B. Yakunina, Y.P. Starshinov, V.I. Torshin, R.P. Lahana, R.O. Budkevich, E.V. Budkevich, A.N. Puchkova, V.B. Dorokhov // *Chronobiology International*. – 2022. – V. 39. – № 1. – P. 5-11.
603. Putilov, A.A. Overlap between individual variation in personality traits and sleep-wake behavior / A.A. Putilov, V.V. Nechunaev, R.O. Budkevich, E.V. Budkevich, S.N. Kolomeichuk, A.V. Morozov, J.M. Plusnin, D.S. Sveshnikov, O.G. Donskaya, E.G. Verevkin, G.N. Arsen'ev, A.N. Puchkova, V.B. Dorokhov // *Current Psychology*. – 2023. – V. 42. – № 2. – P. 1070-1082.
604. Qian, J. Daytime eating prevents mood vulnerability in night work / J. Qian, N. Vujovic, H. Nguyen, N. Rahman, S.W. Heng, S. Amira, F.A.J.L. Scheer, S.L. Chellappa // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2022. – V. 119. – № 38. – P. e2206348119.
605. Qing, L.I.U. Effect of cadmium on rat leydig cell testosterone production and DNA integrity in vitro / L.I.U. Qing, G.J. Hong, Y. Yan, L.X. Zhong, W.Y. Jun, W.H. Dong, L.Z. Ping // *Biomedical and Environmental Sciences*. – 2013. – V. 26. – № 9. – P. 769-773.
606. Qiu, Y. Cadmium exposure is associated with testosterone levels in men: A cross-sectional study from the China National Human Biomonitoring / Y. Qiu, Y. Lv, M. Zhang, S. Ji, B. Wu, F. Zhao, Y. Qu, Q. Sun, Y. Guo, Y. Zhu, X. Lin, X. Zheng, Z. Li, H. Fu, Y. Li, H. Song, Y. Wei, L. Ding, G. Chen // *Chemosphere*. – 2022. – V. 307. – № Pt 2. – P. 135786.
607. Quig, D. Cysteine metabolism and metal toxicity / D. Quig // *Alternative Medicine Review*. – 1998. – V. 3. – № 4. – P. 262-270.
608. Radosinska, J. Erythrocyte Deformability and Na,K-ATPase Activity in Various Pathophysiological Situations and Their Protection by Selected Nutritional Antioxidants in Humans / J. Radosinska, N. Vrbjar // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – V. 22. – № 21. – P. 11924.
609. Rafati Rahimzadeh, M. Cadmium toxicity and treatment: An update / M. Rafati Rahimzadeh, M. Rafati Rahimzadeh, S. Kazemi, A.-A. Moghadamnia // *Caspian Journal of Internal Medicine*. – 2017. – V. 8. – № 3. – P. 135-145.

610. Randeve, H.S. Circadian rhythmicity of salivary leptin in healthy subjects / H.S. Randeve, E. Karteris, K.C. Lewandowski, S. Sailesh, P. O'Hare, E.W. Hillhouse // *Molecular Genetics and Metabolism*. – 2003. – V. 78. – № 3. – P. 229-235.
611. Randler, C. Gender differences in morningness–eveningness assessed by self-report questionnaires: A meta-analysis / C. Randler // *Personality and Individual Differences*. – 2007. – V. 43. – № 7. – P. 1667-1675.
612. Randler, C. Age and gender differences in morningness-eveningness during adolescence / C. Randler // *Journal of Genetic Psychology*. – 2011. – V. 172. – № 3. – P. 302-308.
613. Randler, C. Epidemiological evidence for the bimodal chronotype using the Composite Scale of Morningness / C. Randler, C. Vollmer // *Chronobiology International*. – 2012. – V. 29. – № 1. – P. 1-4.
614. Randler, C. Gender differences in chronotype diminish with age: a meta-analysis based on morningness/chronotype questionnaires / C. Randler, J. Engelke // *Chronobiology International*. – 2019. – V. 36. – № 7. – P. 888-905.
615. Rani, A. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review / A. Rani, A. Kumar, A. Lal, M. Pant // *International Journal of Environmental Health Research*. – 2014. – V. 24. – № 4. – P. 378-399.
616. Ray, S. Cross-talk between circadian clocks, sleep-wake cycles, and metabolic networks: Dispelling the darkness / S. Ray, A.B. Reddy // *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*. – 2016. – V. 38. – № 4. – P. 394-405.
617. Refinetti, R. Variability of diurnality in laboratory rodents / R. Refinetti // *Journal of Comparative Physiology. A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology*. – 2006. – V. 192. – № 7. – P. 701-714.
618. Reinberg, A. Introduction to chronobiology / A. Reinberg // *Biological Rhythms and Medicine: Cellular, Metabolic, Physiopathologic, and Pharmacologic Aspects*. – New York : Springer-Verlag, 1983.
619. Reinke, H. Crosstalk between metabolism and circadian clocks / H. Reinke, G. Asher // *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*. – 2019. – V. 20. – № 4. – P. 227-241.
620. Reppert, S.M. Coordination of circadian timing in mammals / S.M. Reppert, D.R. Weaver // *Nature*. – 2002. – V. 418. – № 6901. – P. 935-941.
621. Revis, N.W. Dietary protein effects on cadmium and metallothionein accumulation in the liver and kidney of rats / N.W. Revis, T.R. Osborne // *Environmental Health Perspectives*. – 1984. – V. 54. – P. 83-91.
622. Rey, G. The pentose phosphate pathway regulates the circadian clock / G. Rey, U.K. Valekunja, K.A. Feeney, L. Wulund, N.B. Milev, A. Stangherlin, L. Ansel-

- Bollepalli, V. Velagapudi, J.S. O'Neill, A.B. Reddy // *Cell Metabolism*. – 2016. – V. 24. № 3. – P. 462-473.
623. Richter, C.P. A behavioristic study of the activity of the rat / C. P. Richter, C. P. Richter. – Baltimore: Williams & Wilkins Company, 1922. – 62 p.
624. Richter, K. Two in a bed: The influence of couple sleeping and chronotypes on relationship and sleep. An overview / K. Richter, S. Adam, L. Geiss, L. Peter, G. Niklewski // *Chronobiology International*. – 2016. – V. 33. – № 10. – P. 1464-1472.
625. Ricketts, E.J. Electric lighting, adolescent sleep and circadian outcomes, and recommendations for improving light health / E.J. Ricketts, D.S. Joyce, A.J. Rissman, H.J. Burgess, C.S. Colwell, L.C. Lack, M. Gradisar // *Sleep Medicine Reviews*. – 2022. – V. 64. – P. 101667.
626. Rijo-Ferreira, F. Genomics of circadian rhythms in health and disease / F. Rijo-Ferreira, J.S. Takahashi // *Genome Medicine*. – 2019. – V. 11. – № 1. – P. 82.
627. Rivera-Estrada, D. The homeostatic feeding response to fasting is under chronostatic control / D. Rivera-Estrada, R. Aguilar-Roblero, C. Alva-Sánchez, I. Villanueva // *Chronobiology International*. – 2018. – V. 35. – № 12. – P. 1680-1688.
628. Rodprasert, W. Environmental toxicants and male fertility / W. Rodprasert, J. Toppari, H.E. Virtanen // *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*. – 2023. – V. 86. – P. 102298.
629. Rodríguez-Muñoz, P.M. Associations between chronotype, adherence to the mediterranean diet and sexual opinion among university students / P.M. Rodríguez-Muñoz, J.M. Carmona-Torres, C. Rivera-Picón, F. Fabbian, R. Manfredini, M.A. Rodríguez-Borrego, P.J. López-Soto // *Nutrients*. – 2020. – V. 12. – № 6. – P. 1900.
630. Roenneberg, T. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes / T. Roenneberg, A. Wirz-Justice, M. Mewes // *Journal of Biological Rhythms*. – 2003. – V. 18. – № 1. – P. 80-90.
631. Roenneberg, T. A marker for the end of adolescence / T. Roenneberg, T. Kuehnle, P.P. Pramstaller, J. Ricken, M. Havel, A. Guth, M. Mewes // *Current biology: CB*. – 2004. – V. 14. – № 24. – P. R1038-1039.
632. Roenneberg, T. Social jetlag and obesity / T. Roenneberg, K.V. Allebrandt, M. Mewes, C. Vetter // *Current biology: CB*. – 2012. – V. 22. – № 10. – P. 939-943.
633. Roenneberg, T. Human activity and rest in situ / T. Roenneberg, L.K. Keller, D. Fischer, J.L. Matura, C. Vetter, E.C. Winnebeck // *Methods in Enzymology*. – 2015. – V. 552. – P. 257-283.
634. Rofe, N. Salivary cortisol concentration and perceived stress measure in response to acute natural stress: The role of morningness-eveningness preference / N. Rofe, Y.S. Brosh, H. Vardi-Naim, H. Einat, N. Kronfeld-Schor, A. Lan // *Chronobiology International*. – 2023. – V. 40. – № 11. – P. 1515-1521.

635. Romero, A. Modulatory effects of melatonin on cadmium-induced changes in biogenic amines in rat hypothalamus / A. Romero, A. Caride, N. Pereiro, A. Lafuente // *Neurotoxicity Research*. – 2011. – V. 20. – № 3. – P. 240-249.
636. Ronchetti, S.A. Cadmium mimics estrogen-driven cell proliferation and prolactin secretion from anterior pituitary cells / S.A. Ronchetti, E.A. Miler, B.H. Duvilanski, J.P. Cabilla // *PloS One*. – 2013. – V. 8. – № 11. – P. e81101.
637. Rosenwasser, A.M. Neurobiology of circadian rhythm regulation / A.M. Rosenwasser, F.W. Turek // *Sleep Medicine Clinics*. – 2015. – V. 10. – № 4. – P. 403-412.
638. Ruddick-Collins, L.C. Mealtime: A circadian disruptor and determinant of energy balance? / L.C. Ruddick-Collins, P.J. Morgan, A.M. Johnstone // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2020. – V. 32. – Mealtime. – № 7. – P. e12886.
639. Rumble, M.E. The relationship of person-specific eveningness chronotype, greater seasonality, and less rhythmicity to suicidal behavior: A literature review / M.E. Rumble, D. Dickson, W.V. McCall, A.D. Krystal, D. Case, P.B. Rosenquist, R.M. Benca // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – V. 227. – P. 721-730.
640. Runfola, C.D. Prevalence and clinical significance of night eating syndrome in university students / C.D. Runfola, K.C. Allison, K.K. Hardy, J. Lock, R. Peebles // *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*. – 2014. – V. 55. – № 1. – P. 41-48.
641. Rzepka-Migut, B. Melatonin-measurement methods and the factors modifying the results. A systematic review of the literature / B. Rzepka-Migut, J. Paprocka // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – V. 17. – № 6. – P. 1916.
642. Saab, Y.B. Buccal cell DNA extraction: yield, purity, and cost: a comparison of two methods / Y.B. Saab, W. Kabbara, C. Chbib, P.R. Gard // *Genetic Testing*. – 2007. – V. 11. – № 4. – P. 413-416.
643. Sabir, S. Role of cadmium and arsenic as endocrine disruptors in the metabolism of carbohydrates: Inserting the association into perspectives / S. Sabir, M.S.H. Akash, F. Fiayyaz, U. Saleem, M.H. Mehmood, K. Rehman // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2019. – V. 114. – № March. – P. 108802.
644. Sadacca, L.A. An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice / L.A. Sadacca, K.A. Lamia, A.S. deLemos, B. Blum, C.J. Weitz // *Diabetologia*. – 2011. – V. 54. – № 1. – P. 120-124.
645. Sahoo, K. Understanding the mechanistic roles of environmental heavy metal stressors in regulating ferroptosis: adding new paradigms to the links with diseases / K. Sahoo, A. Sharma // *Apoptosis: An International Journal on Programmed Cell Death*. – 2023. – V. 28. – № 3-4. – P. 277-292.

646. Sakthivel, S.J. A scoping review on the association between night eating syndrome and physical health, health-related quality of life, sleep and weight status in adults / S.J. Sakthivel, P. Hay, H. Mannan // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – № 12. – P. 2791.
647. Samarghandian, S. Effect of chronic exposure to cadmium on serum lipid, lipoprotein and oxidative stress indices in male rats / S. Samarghandian, M. Azimi-Nezhad, M.M. Shabestari, F.J. Azad, T. Farkhondeh, F. Bafandeh // *Interdisciplinary Toxicology*. – 2015. – V. 8. – № 3. – P. 151-154.
648. Santi, D. Microbiota Composition and Probiotics Supplementations on Sleep Quality — A Systematic Review and Meta-Analysis / D. Santi, V. Debbi, F. Costantino, G. Spaggiari, M. Simoni, C. Greco, L. Casarini. – 2023. – P. 770-792.
649. Santisteban, J.A. Association between the Munich Chronotype Questionnaire and Wrist Actigraphy / J.A. Santisteban, T.G. Brown, R. Gruber // *Sleep Disorders*. – 2018. – V. 2018. – P. 5646848.
650. Saper, C.B. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating / C.B. Saper, T.C. Chou, J.K. Elmquist // *Neuron*. – 2002. – V. 36. – № 2. – P. 199-211.
651. Sasawaki, Y. Association of social jetlag and eating patterns with sleep quality and daytime sleepiness in Japanese high school students / Y. Sasawaki, H. Inokawa, Y. Obata, S. Nagao, K. Yagita // *Journal of Sleep Research*. – 2023. – V. 32. – № 2. – P. e13661.
652. Satarug, S. Is environmental cadmium exposure causally related to diabetes and obesity? / S. Satarug // *Cells*. – 2023. – V. 13. – № 1. – P. 83.
653. Sato, T. Expanding the link between circadian rhythms and redox metabolism of epigenetic control / T. Sato, C.M. Greco // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2021. – V. 170. – P. 50-58.
654. Sato-Mito, N. Dietary intake is associated with human chronotype as assessed by both morningness-eveningness score and preferred midpoint of sleep in young Japanese women / N. Sato-Mito, S. Shibata, S. Sasaki, K. Sato // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. – 2011. – V. 62. – № 5. – P. 525-532.
655. Scheer, F.A.J.L. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. / F.A.J.L. Scheer, M.F. Hilton, C.S. Mantzoros, S.A. Shea // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2009. – V. 106. – № 11. – P. 4453-8.
656. Scheer, F.A.J.L. The internal circadian clock increases hunger and appetite in the evening independent of food intake and other behaviors / F.A.J.L. Scheer, C.J. Morris, S.A. Shea // *Obesity*. – 2013. – V. 21. – № 3. – P. 421-423.
657. Schlarb, A.A. Chronotype-related differences in childhood and adolescent aggression and antisocial behavior--a review of the literature / A.A. Schlarb, R. Sopp, D. Ambiel, J. Grünwald // *Chronobiology International*. – 2014. – V. 31. – № 1. – P. 1-16.

658. Schubert, E. Association between chronotype and the constructs of the Three-Factor-Eating-Questionnaire / E. Schubert, C. Randler // *Appetite*. – 2008. – V. 51. – № 3. – P. 501-505.
659. Schutz, Y. The basis of direct and indirect calorimetry and their potentials / Y. Schutz // *Diabetes/Metabolism Reviews*. – 1995. – V. 11. – № 4. – P. 383-408.
660. Seggie, J. Twenty-four-hour resting prolactin levels in male rats: the effect of septal lesions and order of sacrifice / J. Seggie, G.M. Brown // *Endocrinology*. – 1976. – V. 98. – № 6. – P. 1516-1522.
661. Selvi, Y. Chronotypes and oxidative stress: is there an association? / Y. Selvi, H. Ozkol, Y. Tuluce, L. Besiroglu, P.G. Ozdemir // *Biological Rhythm Research*. – 2012. – V. 43. – № 2. – P. 167-176.
662. Sempere-Rubio, N. Association between chronotype, physical activity and sedentary behaviour: a systematic review / N. Sempere-Rubio, M. Aguas, R. Faubel // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2022. – V. 19. – № 15. – P. 9646.
663. Seoane, H.A. Sleep disruption in medicine students and its relationship with impaired academic performance: A systematic review and meta-analysis / H.A. Seoane, L. Moschetto, F. Orliacq, J. Orliacq, E. Serrano, M.I. Cazenave, D.E. Vigo, S. Perez-Lloret // *Sleep Medicine Reviews*. – 2020. – V. 53. – P. 101333.
664. Sharifian, A. Shift work as an oxidative stressor / A. Sharifian, S. Farahani, P. Pasalar, M. Gharavi, O. Aminian // *Journal of Circadian Rhythms*. – 2005. – V. 3. – P. 15.
665. Shaw, E. The impact of time of day on energy expenditure: implications for long-term energy balance / E. Shaw, G.K.W. Leung, J. Jong, A.M. Coates, R. Davis, M. Blair, C.E. Huggins, J. Dorrian, S. Banks, N.J. Kellow, M.P. Bonham // *Nutrients*. – 2019. – V. 11. – № 10. – P. 2383.
666. Sheng, Y. Cadmium tolerant characteristic of a newly isolated *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* / Y. Sheng, Y. Wang, X. Yang, B. Zhang, X. He, W. Xu, K. Huang // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. – 2016. – V. 48. – P. 183-190.
667. Sherman, H. Caffeine alters circadian rhythms and expression of disease and metabolic markers / H. Sherman, R. Gutman, N. Chapnik, J. Meylan, J. le Coutre, O. Froy // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. – 2011. – V. 43. – № 5. – P. 829-838.
668. Shi, S. -q. Molecular analyses of circadian gene variants reveal sex-dependent links between depression and clocks / S. -q Shi, M.J. White, H.M. Borsetti, J.S. Pendergast, A. Hida, C.M. Ciarleglio, P.A. de Verteuil, A.G. Cadar, C. Cala, D.G. McMahon, R.C. Shelton, S.M. Williams, C.H. Johnson // *Translational Psychiatry*. – 2016. – V. 6. – № 3. – P. e748.

669. Shimada, H. Sexual dimorphism of cadmium-induced toxicity in rats: involvement of sex hormones / H. Shimada, T. Hashiguchi, A. Yasutake, M.P. Waalkes, Y. Imamura // *Archives of Toxicology*. – 2012. – V. 86. – № 9. – P. 1475-1480.
670. Shon, J. Effects of dietary fat to carbohydrate ratio on obesity risk depending on genotypes of circadian genes / J. Shon, Y. Han, Y.J. Park // *Nutrients*. – 2022. – V. 14. – № 3. – P. 478.
671. Shostak, A. Circadian regulation of lipid mobilization in white adipose tissues / A. Shostak, J. Meyer-Kovac, H. Oster // *Diabetes*. – 2013. – V. 62. – № 7. – P. 2195-2203.
672. Silva, C.M. Chronotype, social jetlag and sleep debt are associated with dietary intake among Brazilian undergraduate students / C.M. Silva, M.C. Mota, M.T. Miranda, S.L. Paim, J. Waterhouse, C.A. Crispim // *Chronobiology International*. – 2016. – V. 33. – № 6. – P. 740-748.
673. Silva, C.M. Time-Related Eating Patterns Are Associated with the Total Daily Intake of Calories and Macronutrients in Day and Night Shift Workers / C.M. Silva, B.S. Teixeira, K.P. Wright, Y.C. de P. Maia, C.A. Crispim // *Nutrients*. – 2022. – V. 14. – № 11.
674. Silva Sinha, V. da. Event-based time in three indigenous amazonian and xinguan cultures and languages / V. da Silva Sinha // *Frontiers in Psychology*. – 2019. – V. 10. – P. 454.
675. Silva, V.M. Quality of sleep and anxiety are related to circadian preference in university students / V.M. Silva, J.E. de M. Magalhaes, L.L. Duarte // *PloS One*. – 2020. – V. 15. – № 9. – P. e0238514.
676. Simpkins, J.W. Alterations in daily rhythms of testosterone and progesterone in old male rats / J.W. Simpkins, P.S. Kalra, S.P. Kalra // *Experimental Aging Research*. – 1981. – V. 7. – № 1. – P. 25-32.
677. Sjöberg, A. Meal pattern, food choice, nutrient intake and lifestyle factors in The Göteborg Adolescence Study / A. Sjöberg, L. Hallberg, D. Höglund, L. Hulthén // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2003. – V. 57. – № 12. – P. 1569-1578.
678. Skene, D.J. Human circadian rhythms: physiological and therapeutic relevance of light and melatonin / D.J. Skene, J. Arendt // *Annals of Clinical Biochemistry*. – 2006. – V. 43. – Human circadian rhythms. – № Pt 5. – P. 344-353.
679. Small, D.M. Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion / D.M. Small, R.J. Zatorre, A. Dagher, A.C. Evans, M. Jones-Gotman // *Brain: A Journal of Neurology*. – 2001. – V. 124. – № Pt 9. – P. 1720-1733.
680. Smolensky, M.H. Working time society consensus statements: Circadian time structure impacts vulnerability to xenobiotics—relevance to industrial toxicology and nonstandard work schedules / M.H. Smolensky, A.E. Reinberg, F.M. Fischer // *Industrial Health*. – 2019. – V. 57. – № 2. – P. 158-174.

681. Soliemanifar, O. Relationship between Personality and Biological Reactivity to Stress: A Review / O. Soliemanifar, A. Soleymanifar, R. Afrisham // *Psychiatry Investigation*. – 2018. – V. 15. – № 12. – P. 1100-1114.
682. Solomou, S. A systematic review of the association of diet quality with the mental health of university students: implications in health education practice / S. Solomou, J. Logue, S. Reilly, G. Perez-Algorta // *Health Education Research*. – 2023. – V. 38. – № 1. – P. 28-68.
683. Speed, J.S. High dietary sodium causes dyssynchrony of the renal molecular clock in rats / J.S. Speed, K.A. Hyndman, K. Roth, J.B. Heimlich, M. Kasztan, B.M. Fox, J.G. Johnston, B.K. Becker, C. Jin, K.L. Gamble, M.E. Young, J.S. Pollock, D.M. Pollock // *American Journal of Physiology. Renal Physiology*. – 2018. – V. 314. – № 1. – P. F89-F98.
684. Spencer, R.L. Glucocorticoid hormones are both a major circadian signal and major stress signal: How this shared signal contributes to a dynamic relationship between the circadian and stress systems / R.L. Spencer, L.E. Chun, M.J. Hartsock, E.R. Woodruff // *Frontiers in Neuroendocrinology*. – 2018. – V. 49. – P. 52-71.
685. Spiegelman, B.M. Obesity and the regulation of energy balance / B.M. Spiegelman, J.S. Flier // *Cell*. – 2001. – V. 104. – № 4. – P. 531-543.
686. Stalder, T. Evaluation and update of the expert consensus guidelines for the assessment of the cortisol awakening response (CAR) / T. Stalder, S.J. Lupien, B.M. Kudielka, E.K. Adam, J.C. Pruessner, S. Wüst, S. Dockray, N. Smyth, P. Evans, C. Kirschbaum, R. Miller, M.A. Wetherell, J.B. Finke, T. Klucken, A. Clow // *Psychoneuroendocrinology*. – 2022. – V. 146. – P. 105946.
687. Stattin, H. Neuroticism and sleep-onset: What is the long-term connection? / H. Stattin // *Personality and Individual Differences*. – 2010. – Neuroticism and sleep-onset.
688. Stephan, F.K. Anticipation of 24-hr feeding schedules in rats with lesions of the suprachiasmatic nucleus / F.K. Stephan, J.M. Swann, C.L. Sisk // *Behavioral and Neural Biology*. – 1979. – V. 25. – № 3. – P. 346-363.
689. Stephan, F.K. The 'other' circadian system: food as a Zeitgeber / F.K. Stephan // *Journal of Biological Rhythms*. – 2002. – V. 17. – № 4. – P. 284-292.
690. Stobiecka, M. Antioxidant activity of milk and dairy products / M. Stobiecka, J. Król, A. Brodziak // *Animals: an open access journal from MDPI*. – 2022. – V. 12. – № 3. – P. 245.
691. Stoica, A. Activation of estrogen receptor-alpha by the heavy metal cadmium / A. Stoica, B.S. Katzenellenbogen, M.B. Martin // *Molecular Endocrinology*. – 2000. – V. 14. – № 4. – P. 545-553.

692. St-Onge, M.P. Exploring the role of dairy products in sleep quality: from population studies to mechanistic evaluations / M.P. St-Onge, F.M. Zuraikat, M. Neilson // *Advances in Nutrition*. – 2023. – V. 14. – № 2. – P. 283-294.
693. St-Onge, M.-P. Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals / M.-P. St-Onge, S. Wolfe, M. Sy, A. Shechter, J. Hirsch // *International Journal of Obesity*. – 2014. – V. 38. – № 3. – P. 411-416.
694. Strughold, H. Rhythmostasis--a fundamental life characteristic aerospace medical aspect / H. Strughold // *Rivista Di Medicina Aeronautica E Spaziale*. – 1971. – V. 34. – № 3. – P. 168-175.
695. Stutz, B. Associations of chronotype and social jetlag with eating jetlag and their changes among German students during the first COVID-19 lockdown. The Chronotype and Nutrition study / B. Stutz, A.E. Buyken, A.M. Schadow, N. Jankovic, U. Alexy, B. Krueger // *Appetite*. – 2023. – V. 180. – P. 106333.
696. Suarez-Ortegón, M.F. Nutrients intake as determinants of blood lead and cadmium levels in Colombian pregnant women / M.F. Suarez-Ortegón, M. Mosquera, D.M. Caicedo, C.A. De Plata, F. Méndez // *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council*. – 2013. – V. 25. – № 3. – P. 344-350.
697. Subbiah, M.T.R. Nutrigenetics and nutraceuticals: the next wave riding on personalized medicine / M.T.R. Subbiah // *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 2007. – V. 149. – № 2. – P. 55-61.
698. Sulli, G. Training the circadian clock, clocking the drugs, and drugging the clock to prevent, manage, and treat chronic diseases / G. Sulli, E.N.C. Manoogian, P.R. Taub, S. Panda // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2018. – V. 39. – № 9. – P. 812-827.
699. Sun, M. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types / M. Sun, W. Feng, F. Wang, P. Li, Z. Li, M. Li, G. Tse, J. Vlaanderen, R. Vermeulen, L.A. Tse // *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2018. – V. 19. – № 1. – P. 28-40.
700. Surani, A.A. Sleep quality among medical students of Karachi, Pakistan / A.A. Surani, S. Zahid, A. Surani, S. Ali, M. Mubeen, R.H. Khan // *JPMMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2015. – V. 65. – № 4. – P. 380-382.
701. Tahara, Y. Effects of medial hypothalamic lesions on feeding-induced entrainment of locomotor activity and liver *Per2* expression in *Per2::luc* mice / Y. Tahara, A. Hirao, T. Moriya, T. Kudo, S. Shibata // *Journal of Biological Rhythms*. – 2010. – V. 25. – № 1. – P. 9-18.
702. Tai, Y.-T. The preferential accumulation of cadmium ions among various tissues in mice / Y.-T. Tai, S.-H. Chou, C.-Y. Cheng, C.-T. Ho, H.-C. Lin, S.-M. Jung, P.-H. Chu, F.-H. Ko // *Toxicology Reports*. – 2022. – V. 9. – P. 111-119.

703. Taillard, J. The circadian and homeostatic modulation of sleep pressure during wakefulness differs between morning and evening chronotypes / J. Taillard, P. Philip, O. Coste, P. Sagaspe, B. Bioulac // *Journal of Sleep Research*. – 2003. – V. 12. – № 4. – P. 275-282.
704. Takeda, A. 109Cd transport in rat brain / A. Takeda, S. Takefuta, H. Ijiro, S. Okada, N. Oku // *Brain Research Bulletin*. – 1999. – V. 49. – № 6. – P. 453-457.
705. Tan, K. Ablation of AgRP neurons impairs adaption to restricted feeding / K. Tan, Z.A. Knight, J.M. Friedman // *Molecular Metabolism*. – 2014. – V. 3. – № 7. – P. 694-704.
706. Tavares Amaro, M.G. Prevalence of overweight and obesity among health professionals with shift work schedules: A scoping review / M.G. Tavares Amaro, R.A. Conde de Almeida, B. Marques Donalsonso, A. Mazzo, C.A. Negrato // *Chronobiology International*. – 2023. – V. 40. – № 3. – P. 343-352.
707. Tavares, P. de S. Is social jetlag similar to travel-induced jetlag? Results of a validation study / P. de S. Tavares, M.X. Carpena, C.M. de M. Carone, B. Del-Ponte, I.S. Santos, L. Tovo-Rodrigues // *Chronobiology International*. – 2020. – V. 37. – № 4. – P. 542-551.
708. Tavernier, R. Perceived morningness-eveningness predicts academic adjustment and substance use across university, but social jetlag is not to blame. / R. Tavernier, M. Munroe, T. Willoughby // *Chronobiology international*. – 2015. – V. 32. – № 9. – P. 1233-45.
709. Taylor, A. Sleeping-in on the weekend delays circadian phase and increases sleepiness the following week / A. Taylor, H.R. Wright, L.C. Lack // *Sleep and Biological Rhythms*. – 2008. – V. 6. – № 3. – P. 172-179.
710. Taylor, B.J. Chronotype and mental health: recent advances / B.J. Taylor, B.P. Hasler // *Current Psychiatry Reports*. – 2018. – V. 20. – № 8. – P. 59.
711. Teixeira, G.P. Eveningness is associated with skipping breakfast and poor nutritional intake in Brazilian undergraduate students / G.P. Teixeira, M.C. Mota, C.A. Crispim // *Chronobiology International*. – 2018. – V. 35. – № 3. – P. 358-367.
712. Teixeira, K.R.C. Night workers have lower levels of antioxidant defenses and higher levels of oxidative stress damage when compared to day workers / K.R.C. Teixeira, C.P. dos Santos, L.A. de Medeiros, J.A. Mendes, T.M. Cunha, K. De Angelis, N. Penha-Silva, E.P. de Oliveira, C.A. Crispim // *Scientific Reports*. – 2019. – V. 9. – P. 4455.
713. Teng, Z.W. Effects of the circadian rhythm on milk composition in dairy cows: Does day milk differ from night milk? / Z.W. Teng, G.Q. Yang, L.F. Wang, T. Fu, H.X. Lian, Y. Sun, L.Q. Han, L.Y. Zhang, T.Y. Gao // *Journal of Dairy Science*. – 2021. – V. 104. – № 7. – P. 8301-8313.

714. Thévenod, F. Cadmium transport by mammalian ATP-binding cassette transporters / F. Thévenod, W.K. Lee // *BioMetals*. – 2024. – № 37. – P. 697-719
715. Tognini, P. Reshaping circadian metabolism in the suprachiasmatic nucleus and prefrontal cortex by nutritional challenge / P. Tognini, M. Samad, K. Kinouchi, Y. Liu, J.-C. Helbling, M.-P. Moisan, K.L. Eckel-Mahan, P. Baldi, P. Sassone-Corsi // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2020. – V. 117. – № 47. – P. 29904-29913.
716. Tóthová, L. Sex differences of oxidative stress markers in young healthy subjects are marker-specific in plasma but not in saliva / L. Tóthová, D. Ostatníková, K. Šebeková, P. Celec, J. Hodosy // *Annals of Human Biology*. – 2013. – V. 40. – № 2. – P. 175-180.
717. Touitou, Y. Cortisol and cortisone production in rat and mouse adrenal incubations / Y. Touitou, A. Auzeby, A. Bogdan // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 1990. – V. 37. – № 2. – P. 279-284.
718. Touitou, Y. Adolescent sleep misalignment: a chronic jet lag and a matter of public health / Y. Touitou // *Journal of Physiology, Paris*. – 2013. – V. 107. – № 4. – P. 323-326.
719. Touitou, Y. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption / Y. Touitou, A. Reinberg, D. Touitou // *Life Sciences*. – 2017. – V. 173. – P. 94-106.
720. Unno, K. Acute enhancement of non-rapid eye movement sleep in rats after drinking water contaminated with cadmium chloride / K. Unno, K. Yamoto, K. Takeuchi, A. Kataoka, T. Ozaki, T. Mochizuki, K. Honda, N. Miura, M. Ikeda // *Journal of applied toxicology: JAT*. – 2014. – V. 34. – № 2. – P. 205-213.
721. Unsal, V. The role of natural antioxidants against reactive oxygen species produced by cadmium toxicity: a review / V. Unsal, T. Dalkıran, M. Çiçek, E. Kölükçü // *Advanced Pharmaceutical Bulletin*. – 2020. – V. 10. – № 2. – P. 184-202.
722. Valen, E.L. StudentKost: a cross-sectional study assessing college students' diets: reason for concern? / E.L. Valen, D. Engeset, N.C. Øverby, E.R. Hillesund // *Journal of Nutritional Science*. – 2020. – V. 9. – StudentKost. – P. e39.
723. Valencia, E. Glutathione--nutritional and pharmacological viewpoints: part II / E. Valencia, A. Marin, G. Hardy // *Nutrition*. – 2001. – V. 17. – № 6. – P. 485-486.
724. Vari, R. Dietary habits and gender differences / R. Vari, B. Scazzocchio, S.D. Papa // *Ital J Gender-Specific Med*. – 2017. – № 3(2). – P. 55-58.
725. Verde, L. Chronotype and sleep quality in obesity: how do they change after menopause? / L. Verde, L. Barrea, C. Vetrani, E. Frias-Toral, S.P. Chapela, R. Jayawardena, G. de Alteriis, A. Docimo, S. Savastano, A. Colao, G. Muscogiuri // *Current Obesity Reports*. – 2022. – V. 11. – № 4. – P. 254-262.

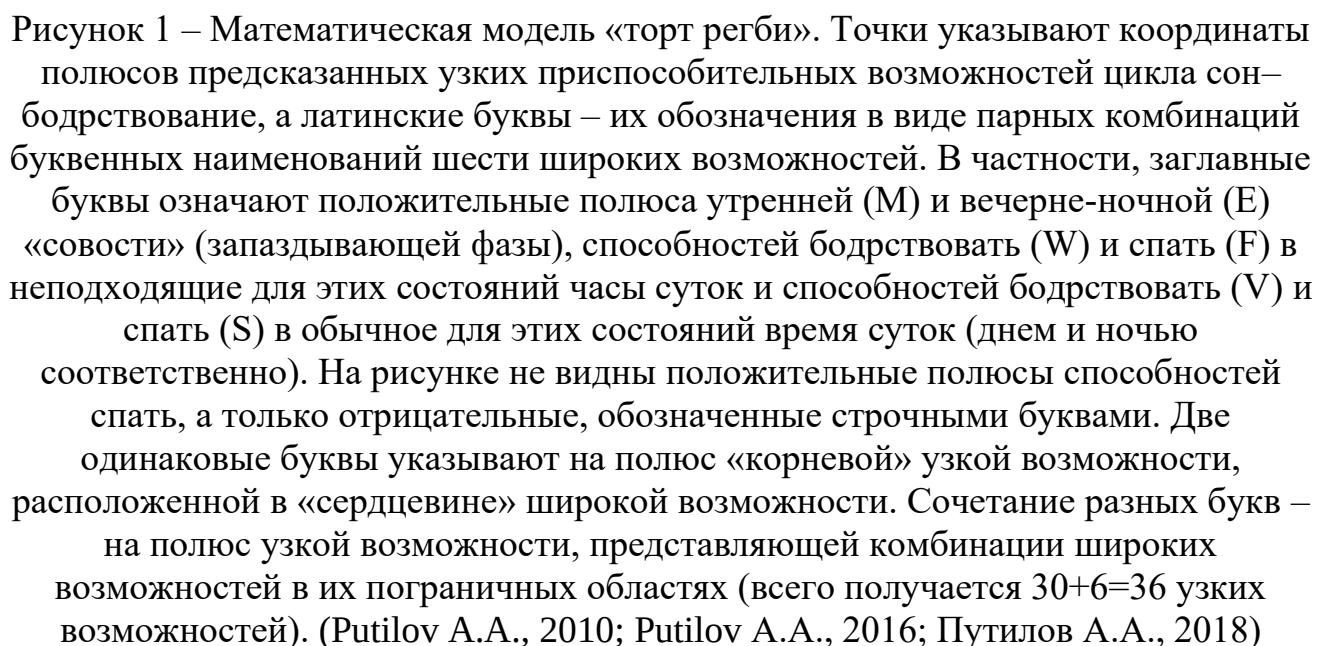
726. Viñuela, A. Preliminary study of the increase in health science students' body mass index during the Christmas holidays / A. Viñuela, C. Durántez-Fernández, O.C. Morillo, C. Maestre-Miquel, J.L. Martín-Conty, F. Martín-Rodríguez, B. Polonio-López, F. Torres-Felguera, A. Mohedano-Moriano // *Nutrition*. – 2023. – V. 111. – P. 112033.
727. Vitale, J.A. Chronotype, physical activity, and sport performance: a systematic review / J.A. Vitale, A. Weydahl // *Sports Medicine*. – 2017. – V. 47. – № 9. – P. 1859-1868.
728. Vitaterna, M.H. Overview of circadian rhythms / M.H. Vitaterna, J.S. Takahashi, F.W. Turek // *Alcohol Research & Health: The Journal of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism*. – 2001. – V. 25. – № 2. – P. 85-93.
729. Vossenaar, M. Distribution of macro- and micronutrient intakes in relation to the meal pattern of third- and fourth-grade schoolchildren in the city of Quetzaltenango, Guatemala / M. Vossenaar, G. Montenegro-Bethancourt, L.D.J. Kuijper, C.M. Doak, N.W. Solomons // *Public Health Nutrition*. – 2009. – V. 12. – № 9. – P. 1330-1342.
730. Vreeburg, S.A. Salivary cortisol levels in persons with and without different anxiety disorders / S.A. Vreeburg, F.G. Zitman, J. van Pelt, R.H. Derijk, J.C.M. Verhagen, R. van Dyck, W.J.G. Hoogendijk, J.H. Smit, B.W.J.H. Penninx // *Psychosomatic Medicine*. – 2010. – V. 72. – № 4. – P. 340-347.
731. Walker, R.J. Personality, time-of-day preference, and eating behavior: The mediational role of morning-eveningness / R.J. Walker, A.N. Christopher, M.B. Wieth, J. Buchanan // *Personality and individual differences*. – 2015. – V. 77. – P. 13-17.
732. Walsh, N.A. Mindful larks and lonely owls: The relationship between chronotype, mental health, sleep quality, and social support in young adults / N.A. Walsh, L.M. Repa, S.N. Garland // *Journal of Sleep Research*. – 2022. – V. 31. – № 1. – P. e13442.
733. Wang, H. Distinct neural responses of morningness and eveningness chronotype to homeostatic sleep pressure revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging / H. Wang, Y. Tian, Y. Wang, Q. He, J. Qiu, T. Feng, H. Chen, X. Lei // *CNS neuroscience & therapeutics*. – 2022. – V. 28. – № 9. – P. 1439-1446.
734. Wang, M. A review on cadmium exposure in the population and intervention strategies against cadmium toxicity / M. Wang, Z. Chen, W. Song, D. Hong, L. Huang, Y. Li // *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. – 2021. – V. 106. – № 1. – P. 65-74.
735. Wang, T. Effects of outdoor artificial light at night on human health and behavior: A literature review / T. Wang, N. Kaida, K. Kaida // *Environmental Pollution*. – 2023. – V. 323. – P. 121321.

736. Wang, Y. Milk: a natural guardian for the gut barrier / Y. Wang, Y. Gong, M.S. Farid, C. Zhao // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2024. – V. 72. – № 15. – P. 8285-8303.
737. Wang, Z. Estimation of the normal range of blood glucose in rats / Z. Wang, Y. Yang, X. Xiang, Y. Zhu, J. Men, M. He // *Journal of Hygiene Research*. – 2010. – V. 39. – № 2. – P. 133-137, 142.
738. Wanjari, U.R. Cadmium as a male reproductive toxicant and natural and non-natural ways to tackle it: a review / U.R. Wanjari, A.V. Gopalakrishnan // *Environmental Science and Pollution Research International*. – 2024. – V. 31. – № 12. – P. 18340-18361.
739. Webb, I.C. Bidirectional interactions between the circadian and reward systems: is restricted food access a unique zeitgeber? / I.C. Webb, R.M. Baltazar, M.N. Lehman, L.M. Coolen // *The European Journal of Neuroscience*. – 2009. – V. 30. – № 9. – P. 1739-1748.
740. Wehrens, S.M.T. Meal timing regulates the human circadian system. / S.M.T. Wehrens, S. Christou, C. Isherwood, B. Middleton, M.A. Gibbs, S.N. Archer, D.J. Skene, J.D. Johnston // *Current biology : CB*. – 2017. – V. 27. – № 12. – P. 1768-1775.e3.
741. Wei, X. Deficiency of Energy and Nutrient and Gender Differences among Chinese Adults: China Nutrition and Health Survey (2015-2017) / X. Wei, L. Zhao, H. Fang, M. Chen, W. Piao, L. Ju, S. Cai, Y. Yang, Y. Li, F. Li, J. Li, J. Nan, D. Yu // *Nutrients*. – 2024. – V. 16. – № 14. – P. 2371.
742. Weiss, A. The association of sleep duration with adolescents' fat and carbohydrate consumption / A. Weiss, F. Xu, A. Storfer-Isser, A. Thomas, C.E. Ievers-Landis, S. Redline // *Sleep*. – 2010. – V. 33. – № 9. – P. 1201-1209.
743. Wilking, M. Circadian rhythm connections to oxidative stress: implications for human health / M. Wilking, M. Ndiaye, H. Mukhtar, N. Ahmad // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2013. – V. 19. – № 2. – P. 192-208.
744. Williams, K.W. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior / K.W. Williams, J.K. Elmquist // *Nature Neuroscience*. – 2012. – V. 15. – № 10. – P. 1350-1355.
745. Wilms, B. Timing modulates the effect of sleep loss on glucose homeostasis / B. Wilms, R. Chamorro, M. Hallschmid, D. Trost, N. Forck, B. Schultes, M. Mölle, F. Sayk, H. Lehnert, S.M. Schmid // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2019. – V. 104. – № 7. – P. 2801-2808.
746. Winiarska-Mieczan, A. The effect of exposure to cd and pb in the form of a drinking water or feed on the accumulation and distribution of these metals in the organs of growing wistar rats / A. Winiarska-Mieczan, M. Kwiecień // *Biological Trace Element Research*. – 2016. – V. 169. – № 2. – P. 230-236.

747. Wittmann, M. Social jetlag: misalignment of biological and social time / M. Wittmann, J. Dinich, M. Merrow, T. Roenneberg // *Chronobiology International*. – 2006. – V. 23. – Social jetlag. – № 1-2. – P. 497-509.
748. Woodward, O.R.M. Gut peptide regulation of food intake - evidence for the modulation of hedonic feeding / O.R.M. Woodward, F.M. Gribble, F. Reimann, J.E. Lewis // *The Journal of Physiology*. – 2022. – V. 600. – № 5. – P. 1053-1078.
749. Wright, K.P. Entrainment of the human circadian clock to the natural light-dark cycle / K.P. Wright, A.W. McHill, B.R. Birks, B.R. Griffin, T. Rusterholz, E.D. Chinoy // *Current biology: CB*. – 2013. – V. 23. – № 16. – P. 1554-1558.
750. Xian, X. Breakfast frequency and sleep quality in college students: the multiple mediating effects of sleep chronotypes and depressive symptoms / X. Xian, C. Wang, R. Yu, M. Ye // *Nutrients*. – 2023. – V. 15. – № 12. – P. 2678.
751. Xiao, B. Possible molecular mechanism underlying cadmium-induced circadian rhythms disruption in zebrafish / B. Xiao, T.-M. Chen, Y. Zhong // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2016. – V. 481. – № 3-4. – P. 201-205.
752. Xu, M.-Y. Identification of metabolite biomarkers in serum of rats exposed to chlorpyrifos and cadmium / M.-Y. Xu, P. Wang, Y.-J. Sun, L. Yang, Y.-J. Wu // *Scientific Reports*. – 2020. – V. 10. – № 1. – P. 4999.
753. Yahia, N. Night eating syndrome and its association with weight status, physical activity, eating habits, smoking status, and sleep patterns among college students / N. Yahia, C. Brown, S. Potter, H. Szymanski, K. Smith, L. Pringle, C. Herman, M. Uribe, Z. Fu, M. Chung, A. Geliebter // *Eating and weight disorders: EWD*. – 2017. – V. 22. – № 3. – P. 421-433.
754. Yamada, H. Microvesicle-mediated exocytosis of glutamate is a novel paracrine-like chemical transduction mechanism and inhibits melatonin secretion in rat pinealocytes / H. Yamada, A. Yamamoto, S. Yodozawa, S. Kozaki, M. Takahashi, M. Morita, H. Michibata, T. Furuichi, K. Mikoshiba, Y. Moriyama // *Journal of Pineal Research*. – 1996. – V. 21. – № 3. – P. 175-191.
755. Yamazaki, S. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats / S. Yamazaki, R. Numano, M. Abe, A. Hida, R. Takahashi, M. Ueda, G.D. Block, Y. Sakaki, M. Menaker, H. Tei // *Science*. – 2000. – V. 288. – № 5466. – P. 682-685.
756. Yan, L. Circadian and photic modulation of daily rhythms in diurnal mammals / L. Yan, L. Smale, A.A. Nunez // *The European Journal of Neuroscience*. – 2020. – V. 51. – № 1. – P. 551-566.
757. Yang, S. The intricate symbiotic relationship between lactic acid bacterial starters in the milk fermentation ecosystem / S. Yang, M. Bai, L.-Y. Kwok, Z. Zhong, Z. Sun // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2023. – V. 0. – № 0. – P. 1-18.

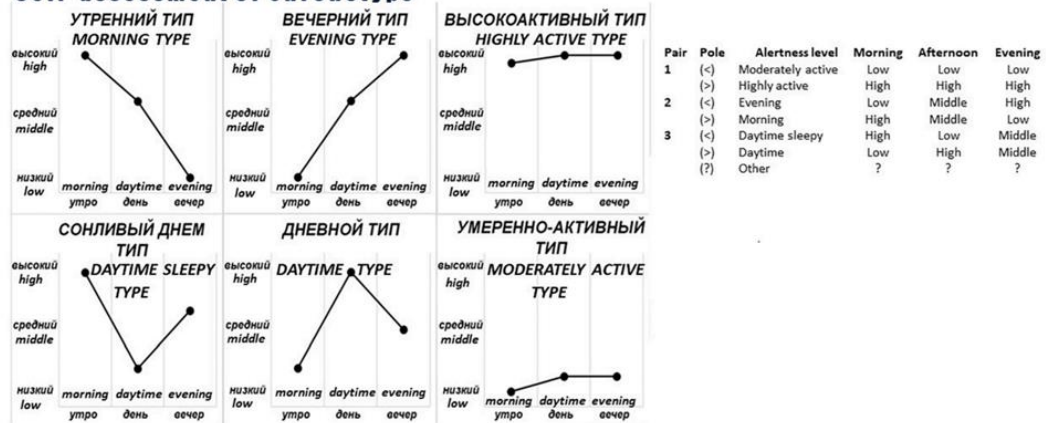
758. Yao, Y. Mutual shaping of circadian body-wide synchronization by the suprachiasmatic nucleus and circulating steroids / Y. Yao, R. Silver // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2022. – V. 16. – P. 877256.
759. Ye, B.-J. Association between Shift Work and Metabolic Syndrome: A 4-Year Retrospective Cohort Study / B.-J. Ye // *Healthcare*. – 2023. – V. 11. – № 6. – P. 802.
760. Yeh, S.-S.S. Disordered eating partly mediates the relationship between poor sleep quality and high body mass index / S.-S.S. Yeh, R.F. Brown // *Eating Behaviors*. – 2014. – V. 15. – № 2. – P. 291-297.
761. Yeow, N. Atomic force microscopy: From red blood cells to immunohaematology / N. Yeow, R.F. Tabor, G. Garnier // *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2017. – V. 249. – P. 149-162.
762. Yong, Y.N. Is there a utility of chrono-specific diets in improving cardiometabolic health? / Y.N. Yong, C.J. Henry, S. Halder // *Molecular Nutrition & Food Research*. – 2022. – V. 66. – № 17. – P. e2200043.
763. Yoshizaki, T. Objectively measured chronotype and social jetlag are associated with habitual dietary intake in undergraduate students / T. Yoshizaki, F. Togo // *Nutrition Research*. – 2021. – V. 90. – P. 36-45.
764. Young, I.E. Distribution of energy intake across the day and weight loss: A systematic review and meta-analysis / I.E. Young, A. Poobalan, K. Steinbeck, H.T. O'Connor, H.M. Parker // *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. – 2023. – V. 24. – № 3. – P. e13537.
765. Yu, J.H. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. / J.H. Yu, C.-H. Yun, J.H. Ahn, S. Suh, H.J. Cho, S.K. Lee, H.J. Yoo, J.A. Seo, S.G. Kim, K.M. Choi, S.H. Baik, D.S. Choi, C. Shin, N.H. Kim // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2015. – V. 100. – № 4. – P. 1494-502.
766. Yue, M. Causal effects of gut microbiota on sleep-related phenotypes: a two-sample mendelian randomization study / M. Yue, C. Jin, X. Jiang, X. Xue, N. Wu, Z. Li, L. Zhang // *Clocks & Sleep*. – 2023. – V. 5. – № 3. – P. 566-580.
767. Zalta, A.K. Sleep timing, chronotype, and posttraumatic stress disorder: An individual participant data meta-analysis / A.K. Zalta, K. Vanderboll, A.L. Dent, I.M. Contreras, N. Malek, X.N. Lascano, K.L. Zellner, J. Grandhi, P.J. Araujo, K. Straka, C.Z. Liang, J.E. Czarny, J. Martinez, H.J. Burgess // *Psychiatry Research*. – 2023. – V. 321. – P. 115061.
768. Zavada, A. Comparison of the munich chronotype questionnaire with the horne-ostberg's morningness-eveningness score / A. Zavada, M.C.M. Gordijn, D.G.M. Beersma, S. Daan, T. Roenneberg // *Chronobiology International*. – 2005. – V. 22. – № 2. – P. 267-278.

769. Zavala, E. Misaligned hormonal rhythmicity: Mechanisms of origin and their clinical significance / E. Zavala // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2022. – V. 34. – № 6. – P. e13144.
770. Zerbini, G. Time to learn: how chronotype impacts education / G. Zerbini, M. Merrow // *PsyCh Journal*. – 2017. – V. 6. – № 4. – P. 263-276.
771. Zerón-Rugério, M.F. Social jet lag associates negatively with the adherence to the mediterranean diet and body mass index among young adults / M.F. Zerón-Rugério, T. Cambras, M. Izquierdo-Pulido // *Nutrients*. – 2019. – V. 11. – № 8. – P. 1756.
772. Zerón-Rugério, M.F. Eating jet lag: a marker of the variability in meal timing and its association with body mass index / M.F. Zerón-Rugério, Á. Hernáez, A.P. Porras-Loaiza, T. Cambras, M. Izquierdo-Pulido // *Nutrients*. – 2019a. – V. 11. – № 12. – P. 2980.
773. Zhai, Q. Oral administration of probiotics inhibits absorption of the heavy metal cadmium by protecting the intestinal barrier / Q. Zhai, F. Tian, J. Zhao, H. Zhang, A. Narbad, W. Chen // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2016. – V. 82. – № 14. – P. 4429-4440.
774. Zhang, R. The association between metabolic parameters and evening chronotype and social jetlag in non-shift workers: A meta-analysis / R. Zhang, X. Cai, C. Lin, W. Yang, F. Lv, J. Wu, L. Ji // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – V. 13. – P. 1008820.
775. Zhang, T. The effects of long-term exposure to low doses of cadmium on the health of the next generation of mice / T. Zhang, X. Gao, X. Luo, L. Li, M. Ma, Y. Zhu, L. Zhao, R. Li // *Chemico-Biological Interactions*. – 2019. – V. 312. – P. 108792.
776. Zhang, Z. Effects of postweaning cadmium exposure on socioemotional behaviors in adolescent male mice / Z. Zhang, Y. Li, H. Feng, S. Li, Z. Qin, J. Li, Y. Chen, Y. Zhang, Y. Zhao, X. Yin, B. Huang, Y. Gao, Y. Shi, H. Shi // *Ecotoxicology and Environmental Safety*. – 2024. – V. 272. – P. 116089.
777. Zheng, Y. Associations between Cadmium Exposure and Taste and Smell Dysfunction: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2011-2014 / Y. Zheng, Y. Shen, Z. Zhu, H. Hu // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – V. 17. – № 3. – P. 943.
778. Zhu, Y. The role of leptin in indirectly mediating ‘somatic anxiety’ symptoms in major depressive disorder / Y. Zhu, Y. Wei, J. Duan, J. Li, R. Zhang, J. Sun, P. Wang, Z. Liu, J. Lv, S. Wei, X. Jiang, F. Wang, Y. Tang // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – V. 13. – P. 757958.
779. Zhuang, P. The influence of food on in vivo Cd and Pb relative bioavailability in rice / P. Zhuang, F. Chen, X. Chen, S. Sun, Y. Li, H. Mo, Z.A. Li // *Food Chemistry Advances*. – 2023. – V. 2. – P. 100302.



Боитесь ли вы не заснуть? оценивается «да» – как 1 балл.
Появляется ли у вас чувство опасения, тревоги или страха вечером, перед сном?
Бывает ли, что вы засыпаете вечером, сидя в кресле перед телевизором или в других условиях?
Стала ли ваша постель местом ссор на сексуальной почве или символом неудовлетворённости в сексуальной сфере?
Мучают ли вас разные мысли (заботы прошедшего дня, планы на завтра и т.д.), когда вы уже легли спать?
Когда вы не можете заснуть, охватывает ли вас ощущение безысходности?
Работаете ли вы по вечерам часто вплоть до того времени, когда пора ложиться спать?
Часто ли вы заставляете себя заснуть?
Можете ли вы сказать, что плохо спите в собственной постели, но лучше в каком-то другом месте или наоборот?
Для обработки необходимо просуммировать полученные баллы за все вопросы. Если набранная сумма более 5 баллов, то наблюдается значимое нарушение гигиены сна, что может привести к выраженной бессоннице.

Самооценка хронотипа Self-assessment of chronotype



Self-assess your own chronotype by choosing a graph of change in alertness level

Оцените свой собственный хронотип на основании графика уровня бодрости

☐ Morning ☐ Evening ☐ Highly active ☐ Daytime sleepy ☐ Daytime type ☐ Moderately active ☐ Other
☐ Утренний ☐ Вечерний ☐ Высокоактивный ☐ Сонливый днем ☐ Дневной тип ☐ Умеренно-активный ☐ Другое

Рисунок 2 – Тест SIC из 6 вариантов диаграмм для самооценки хронотипа.

Представлены три пары зеркальных диаграмм, активный вечерний тип противостоит утреннему активному типу, сонливый днем тип противостоит активному днем, а умеренно активный тип противостоит высокоактивному типу (Putilov A.A., et al., 2021a)

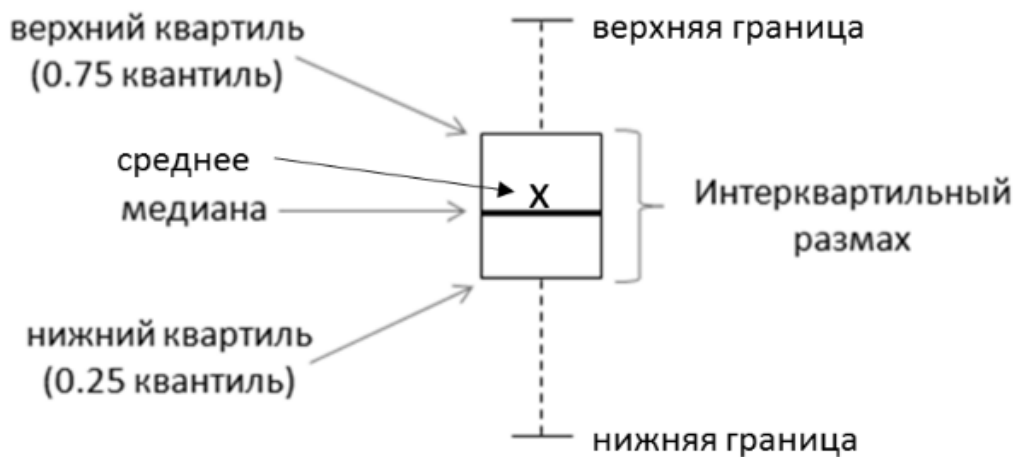


Рисунок 3 – Представление данных в форме «усатых ящиков»

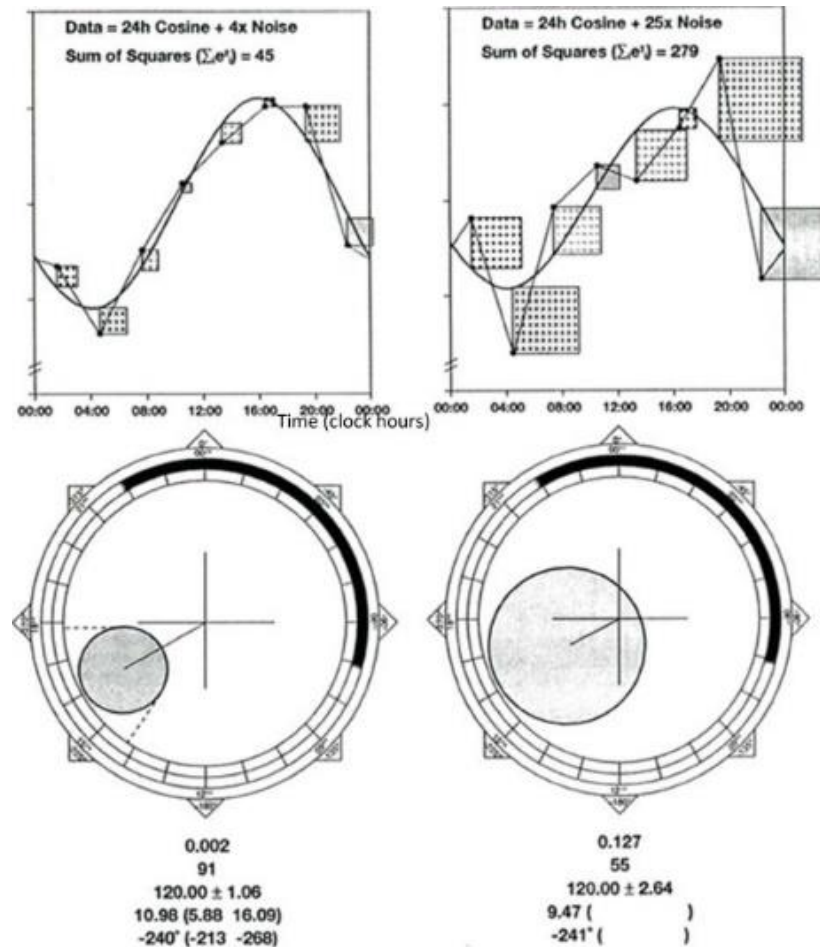


Рисунок 4 – Представление данных косинор-анализа. Эллипс 95% доверительной области для пары амплитуда-акрофаза (внизу). Если эллипс ошибок не покрывает полюс, тест нулевой амплитуды (отсутствия ритма) отклоняется, а альтернативная гипотеза утверждает, что ритм с заданным периодом присутствует в данных (слева). Эллипс ошибок покрывает полюс, принимается нулевая гипотеза об отсутствии ритма (нулевой амплитуде) (справа)
(Cornelissen G., 2014)

Таблица 2 – Описательная статистика показателей ротовой жидкости у студентов при наличии опыта сменной работы

	n	Контроль		n	ОСР		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	72	6,8±0,5 2,8	6,5 5,1/8,0	44	7,8±0,4 2,8	7,5 6,0/9,3	<0,05*
Утро	36	7,4±0,42 0,4	7,2 5,5/8,2	22	8,9±0,6 2,9	8,6 7,4/9,5	<0,05*
Вечер	36	6,2±0,5 3,2	5,9 3,7/7,7	22	6,7±0,52 2,2	6,3 5,7/7,6	>0,05
P2		<0,05*			<0,01*		
CAOA, мг/л							
Среднее за сутки	72	15,0±0,3 2,5	14,6 13,3/16,3	44	14,5±0,5 3,1	14,1 12,2/16,3	>0,05
Утро	36	16,4±0,4 2,6	16,3 14,6/17,5	22	14,6±0,8 3,8	14,5 10,9/16,7	<0,05*
Вечер	36	13,6±0,3 1,5	14,1 12,6/14,6	22	14,5±0,5 2,1	14,1 13,6/15,0	>0,05
P2		<0,001*			>0,05		
мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	32	2,68±0,191 ,05	2,74 2,11/3,30	32	2,15±0,11 0,64	2,11 1,67/2,36	<0,05*
Утро	16	1,94±0,190 ,75	2,11 1,41/2,43	16	2,28±0,20 0,81	2,11 1,59/2,89	>0,05
Вечер	16	3,42±0,190 ,74	3,30 2,87/3,90	16	2,01±0,10 0,39	2,11 1,83/2,33	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		
лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	152	4,93±0,13 1,62	4,84 3,56/6,43	52	5,05±0,20 1,41	5,47 3,85/6,24	>0,05
Утро	76	4,68±0,18 1,58	4,19 3,48/6,18	26	4,46±0,31 1,58	3,85 2,98/5,82	>0,05
Вечер	76	5,18±0,19 1,63	4,93 3,63/6,56	26	5,63±0,18 0,92	5,82 4,72/6,52	>0,05
P2		<0,05*			<0,01*		

Примечание: ОСР – опыт сменной работы; CAOА – совокупная антиоксидантная активность; n – число наблюдений; М – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й
Р – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения Р

P1 – различия между контрольной и экспериментальной группами.

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 3. – Описательная статистика показателей ротовой жидкости у студентов при ночном употреблении пищи

	n	Контроль		n	НП		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	62	8,2±0,3 2,7	7,4 6,3/9,9	60	9,0±0,5 3,6	9,0 5,8/11,6	>0,05
Утро	31	8,7±0,5 2,8	7,6 7,0/11,2	30	7,7±0,5 3,0	7,0 5,4/10,5	>0,05
Вечер	31	7,7±0,5 2,6	6,5 5,6/9,9	30	10,3±0,7 3,8	9,4 7,0/13,1	<0,01*
P2		p<0,05*			p<0,01*		
CAOA, мг/л							
Среднее за сутки	62	15,6±0,3 2,2	15,3 14,1/16,7	60	11,5±0,4 3,4	11,3 9,3/13,8	<0,001*
Утро	31	16,6±0,4 2,1	16,4 15,2/17,5	30	12,6±0,6 3,4	13,0 9,8/15,0	<0,001*
Вечер	31	14,5±0,3 1,8	14,3 13,3/15,3	30	10,4±0,6 3,1	11,1 7,9/12,9	<0,001*
P2		<0,001*			<0,05*		
мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	32	2,68±0,19 1,05	2,74 2,11/3,30	32	1,49±0,08 0,47	1,54 1,15/1,76	<0,001*
Утро	16	1,94±0,19 0,75	2,11 1,41/2,43	16	1,49±0,12 0,50	1,56 1,06/1,68	>0,05
Вечер	16	3,42±0,19 0,74	3,30 2,87/3,90	16	1,49±0,11 0,46	1,54 1,20/1,78	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		
лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	152	4,93±0,13 1,62	4,84 3,56/6,43	40	4,93±0,12 0,74	4,86 4,43/5,44	>0,05
Утро	76	4,68±0,18 1,58	4,19 3,48/6,18	20	4,73±0,15 0,69	4,65 4,19/5,28	>0,05
Вечер	76	5,18±0,19 1,63	4,93 3,63/6,56	20	5,13±0,17 0,76	5,21 4,67/5,53	>0,05
P2		<0,05*			>0,05		

Примечание: НП – ночные перекусы; CAOА – совокупная антиоксидантная активность;

n – число наблюдений; М – среднее; m – стандартная ошибка среднего;

SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия между контрольной и экспериментальной группами.

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 4 – Регрессионный анализ баллов утреннего и вечернего запаздывания с анализом ковариации (ANCOVA)

А. Объединенная выборка								
Балл	М		Е		М+Е		Е-М	
	R	R ²	R	R ²	R	R ²	R	R ²
	0,481	0,232	0,110	0,012	0,308	0,095	0,444	0,198
ANCOVA	F _{4/439}	p	F _{4/439}	p	F _{4/439}	p	F _{4/439}	p
	33,07	<0,001	1,36	0,249	11,48	<0,001	27,14	<0,001
Предиктор	Beta	p	Beta	p	Beta	p	Beta	p
<i>PER3</i>	-0,093	0,027	-0,009	0,856	-0,070	0,124	0,071	0,097
<i>RORα</i>	0,090	0,033	0,020	0,677	0,074	0,103	-0,060	0,161
Возраст	-0,491	<0,001	-0,033	0,658	-0,362	<0,001	0,385	<0,001
Группа	0,043	0,517	-0,132	0,008	0,110	0,128	0,059	0,381
Б. Поисковая выборка								
Балл	М		Е		М+Е		Е-М	
	R	R ²	R	R ²	R	R ²	R	R ²
	0,446	0,190	0,348	0,121	0,462	0,214	0,282	0,079
ANCOVA	F _{5/105}	p	F _{5/105}	p	F _{5/105}	p	F _{5/105}	p
	4,94	<0,001	2,89	0,018	5,70	<0,001	1,81	0,117
Предиктор	Beta	p	Beta	p	Beta	p	Beta	p
<i>PER3</i>	-0,239	0,008	0,037	0,685	-0,148	0,091	0,248	0,001
<i>RORα</i>	0,213	0,019	0,117	0,214	0,213	0,017	-0,114	0,236
<i>CLOCK</i>	-0,053	0,551	-0,030	0,747	-0,053	0,542	0,027	0,770
<i>NPAS2</i>	0,048	0,587	0,096	0,298	0,086	0,325	0,024	0,797
Возраст	-0,257	0,005	-0,290	0,002	-0,338	<0,001	0,031	0,743
В. Проверочная выборка								
Балл	М		Е		М+Е		Е-М	
	R	R ²	R	R ²	R	R ²	R	R ²
	0,215	0,046	0,036	0,001	0,129	0,017	0,180	0,033
ANCOVA	F _{4/290}	p	F _{4/290}	p	F _{4/290}	p	F _{4/290}	p
	3,50	0,008	0,09	0,985	1,22	0,304	2,44	0,047
Предиктор	Beta	p	Beta	p	Beta	p	Beta	p
<i>PER3</i>	-0,027	0,636	-0,019	0,748	-0,029	0,619	0,006	0,920
<i>RORα</i>	0,118	0,045	-0,015	0,806	0,063	0,289	-0,107	0,073
Возраст	0,030	0,607	0,024	0,694	0,034	0,569	-0,004	0,942
Пол	0,186	0,001	-0,005	0,932	0,112	0,059	-0,153	0,009

Примечания: результаты линейного регрессионного анализа, нацеленные на предсказание балла по шкалам утреннего и вечернего запаздывания (Morning и Evening Lateness, соответственно – М и Е, левая сторона), их суммы и разницы (М+Е и Е-М, правая сторона). R – коэффициент корреляции; R² – объясненная вариация; F и p – результаты ANCOVA; Beta – стандартизированная beta для каждого из предикторов; гомозиготы по рецессивному аллелю, гетерозиготы и гомозиготы по доминантному аллелю нумеровались как 0, 1 и 2, соответственно; Группа: поисковая выборка (мужчины со сменной работой) и проверочная выборка (студенты). Группа: мужчины со сменной работой, студенты и студентки нумеровались как 1, 2 и 3, соответственно; Пол: для студентов нумерация – 1 и студенток – 2

Таблица 5 – Описательная статистика показателей ротовой жидкости у студентов утреннего и вечернего хронотипа по анкете MEQ

	n	УХТ		n	ВХТ		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
Кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	118	7,9±0,3 2,7	7,4 6,2/9,5	112	9,1±0,3 3,4	9,1 6,4/11,6	<0,01*
Утро	59	8,5±0,3 2,6	7,7 7,0/9,5	56	8,6±0,4 2,9	7,8 6,4/10,6	>0,05
Вечер	59	7,2±0,4 2,8	6,5 5,7/9,1	56	9,7±0,5 3,8	9,7 6,2/12,7	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		
САОА, мг/л							
Среднее за сутки	118	14,8±0,3 3,1	14,8 13,2/16,5	112	12,9±0,3 3,3	13,2 10,9/15,3	<0,001*
Утро	59	15,8±0,4 3,3	16,4 14,4/17,6	56	13,9±0,4 3,2	14,0 12,3/16,3	<0,001*
Вечер	59	13,7±0,3 2,35	14,2 13,0/14,9	56	11,9±0,4 3,1	12,1 10,6/14,2	<0,001*
P2		<0,001*			<0,01*		
Мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	58	2,56±0,060 ,43	2,51 2,22/2,85	58	2,84±0,06 0,43	2,76 2,54/2,95	<0,001*
Утро	29	2,28±0,04 0,25	2,22 2,14/2,41	29	3,09±0,08 0,44	2,92 2,77/3,45	<0,001*
Вечер	29	2,85±0,07 0,38	2,82 2,62/2,97	29	2,58±0,04 0,23	2,62 2,42/2,71	<0,01*
P2		<0,001*			<0,001*		
Лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	58	4,84±0,22 1,68	4,75 3,33/6,54	58	4,90±0,18 1,38	5,05 3,59/6,21	>0,05
Утро	29	4,75±0,28 1,53	4,75 3,51/6,11	29	4,86±0,25 1,36	4,98 3,59/6,21	>0,05
Вечер	29	4,93±0,34 1,83	4,91 3,15/6,68	29	4,94±0,26 1,42	5,12 3,65/6,21	>0,05
P2		>0,05			>0,05		

Примечание: УХТ- утренний хронотип, ВХТ – вечерний хронотип по анкете MEQ;

n – число наблюдений; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего;

SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия между группами ВХТ и УХТ

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 6. – Описательная статистика показателей ротовой жидкости у студентов по шкале утреннего запаздывания анкеты SWPAQ

	n	M-		n	M+		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	40	7,9±0,4 2,3	7,5 6,5/9,4	40	10,0±0,6 3,6	10,5 6,6/12,5	<0,05*
Утро	20	8,9±0,5 2,4	7,8 7,5/9,8	20	8,8±0,7 3,1	8,6 6,4/11,8	>0,05
Вечер	20	6,9±0,4 1,6	6,5 6,0/8,2	20	11,3±0,8 3,6	11,9 8,1/14,2	<0,001*
P2		<0,01*			<0,05*		
CAOA, мг/л							
Среднее за сутки	40	15,1±0,3 2,1	14,9 13,4/16,4	40	12,0±0,5 3,18	12,2 10,4/14,2	<0,001*
Утро	20	16,4±0,4 1,9	16,2 14,9/17,3	20	12,8±0,7 3,1	12,8 10,7/15,1	<0,001*
Вечер	20	13,8±0,3 1,4	13,5 12,9/14,5	20	11,2±0,7 3,1	13,4 9,6/14,1	<0,01*
P2		<0,001*			>0,05		
Мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	30	2,74±0,090 ,47	2,77 2,41/2,97	30	3,03±0,09 0,47	2,94 2,71/3,45	<0,05*
Утро	15	2,39±0,07 0,26	2,41 2,17/2,51	15	3,36±0,11 0,46	3,45 2,96/3,71	<0,001*
Вечер	15	3,09±0,09 0,35	2,97 2,92/3,31	15	2,72±0,05 0,19	2,71 2,64/2,93	<0,01*
P2		<0,001*			<0,001*		
Лептин, пмоль/л							
среднее за сутки	30	4,98±0,31 1,68	4,8 3,59/6,54	30	5,09±0,24 1,30	5,05 3,71/6,42	>0,05
Утро	15	4,74±0,36 1,38	4,75 3,77/6,05	15	4,97±0,37 1,45	4,98 3,59/6,42	>0,05
Вечер	15	5,21±0,5 1,96	5,23 3,33/7,21	15	5,21±0,3 1,17	5,12 4,12/6,43	>0,05
P2		>0,05			>0,05		

Примечание: отсутствие утреннего запаздывания M-; утреннее запаздывание M+ по анкете SWPAQ; n – число наблюдений; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия между группами с наличием (+) и отсутствием (-) утреннего запаздывания

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 7 – Описательная статистика показателей ротовой жидкости у студентов по шкале вечернего запаздывания анкеты SWPAQ

	n	E-		n	E+		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
Кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	40	8,0±0,5 2,9	7,3 6,3/9,5	46	9,2±0,5 3,2	9,1 6,5/11,4	>0,05
Утро	20	8,1±0,6 2,9	7,5 6,6/9,2	23	8,6±0,5 2,5	8,65 6,4/10,5	>0,05
Вечер	20	8,0±0,7 3,1	6,7 6,1/9,7	23	9,8±0,7 3,7	9,2 6,2/12,7	>0,05
P2		>0,05			>0,05		
CAOA, мг/л							
Среднее за сутки	40	14,5±0,6 3,8	15,0 13,2/16,6	46	12,5±0,5 3,41	13,2 10,5/15,1	<0,01*
Утро	20	15,6±0,9 3,9	16,3 14,6/17,6	23	13,6±0,7 3,3	14,6 11,2/16,3	<0,05*
Вечер	20	13,5±0,8 3,55	14,2 12,2/15,3	23	11,4±0,7 3,2	12,1 8,6/14,1	<0,05*
P2		<0,001*			>0,05		
Мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	28	2,37±0,060 ,29	2,29 2,15/2,66	28	2,62±0,05 0,24	2,62 2,47/2,85	<0,01*
Утро	14	2,15±0,04 0,15	2,15 2,12/2,25	14	2,80±0,04 0,16	2,85 2,71/2,89	<0,001*
Вечер	14	2,59±0,06 0,22	2,66 2,42/2,77	14	2,44±0,04 0,17	2,47 2,32/2,57	>0,05
P2		<0,001*			<0,001*		
Лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	28	4,69±0,32 1,69	4,37 2,96/6,45	28	4,69±0,27 1,45	4,74 3,40/6,04	>0,05
Утро	14	4,75±0,46 1,73	4,34 2,98/6,54	14	4,73±0,34 1,29	4,74 3,52/5,82	>0,05
Вечер	14	4,63±0,45 1,71	4,37 2,93/6,34	14	4,65±0,44 1,65	4,71 2,94/6,12	>0,05
P2		>0,05			>0,05		

Примечание: отсутствие вечернего запаздывания E-; вечернее запаздывание M+ по анкете SWPAQ; n – число наблюдений; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия между группами с наличием (+) и отсутствием (-) вечернее запаздывания

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 8 – Половые различия пищевого поведения

Группы	Девушки	Юноши	t-test Стьюдента	
Показатели	M±SD (n=567)	M±SD (n=64)	t	p
Возраст, лет	19,45±1,59	19,34±1,61	0,498	0,619
Вес, кг	58,24±10,57	72,25±14,08	-7,721	<0,001
ИМТ, кг/м ²	21,28±3,47	22,33±3,65	-2,281	0,023
Трехфакторный опросник пищевого поведения (TFEQ-R), баллы анкеты				
Бесконтрольное питание (UE)	18,58±5,75	17,77±6,59	1,055	0,292
Когнитивное сдерживание питания (CR)	12,98±4,21	11,42±4,41	2,800	0,005
Эмоциональное питание (EE)	6,08±2,63	4,47±1,88	6,199	<0,001
Опросник Хорна Остберга (MEQ), баллы анкеты и выделенных подшкал				
MEQ, баллы	45,64±9,18	47,19±9,81	-1,270	0,205
MEQ 1EM, подшкалы, баллы	15,79±4,30	16,00±4,56	-0,371	0,711
MEQ 2M, подшкалы, баллы	16,58±4,00	17,81±4,34	-2,315	0,021
MEQ 3E, подшкалы, баллы	13,27±2,91	13,38±3,38	-0,265	0,791
Многомерная оценка хронобиологических различий (SWPAQ), баллы анкеты				
SWPAQ E	2,50±6,16	4,03±4,81	-2,342	0,021
SWPAQ M	1,05±6,39	-1,13±6,09	2,594	0,010
SWPAQ W	0,99±6,60	3,78±6,27	-3,225	0,001
SWPAQ V	0,51±5,65	2,41±5,68	-2,536	0,011
SWPAQ F	0,28±6,27	1,16±6,32	-1,057	0,291
SWPAQ S	3,59±5,66	4,97±4,00	-2,489	0,015
Мюнхенский опросник (MCTQ), время суток				
MCTQ wSON, начало сна в будние дни	23,92±1,72	24,08±2,17	-0,597	0,552
MCTQ wSOFF, окончание сна в будние дни	7,40±1,66	7,33±1,87	0,312	0,755
MCTQ fSON, начало сна в выходные дни	24,62±1,80	24,62±2,42	-0,006	0,995
MCTQ fSOFF, окончание сна в выходные дни	9,85±1,83	9,59±2,47	0,829	0,410

Примечания. M – среднее; SD – стандартное отклонение; t и p: значение t и уровень значимости, полученные в результате t-тестирования Стьюдента независимых выборок, степень свободы t-критерия была скорректирована, когда нулевая гипотеза о том, что дисперсии для мужской и женской подвыборок равны, была отклонена (критерий Левена). ИМТ – индекс массы тела; оценка по опроснику MEQ, состоящему из 19 пунктов (более высокий балл указывает на предпочтение утреннего периода; MEQ 1EM, 2M и 3E: разделение MEQ на три подшкалы (6, 7 и 6 пунктов) на основе вращающегося трехфакторного анализа varimax. Факторы 1–3 представляли собой сравнение утра и вечера (1EM), утреннее (2M) и вечернее или ночное поведение (3E) соответственно; SWPAQ E и M, W и V, F и S: баллы по 12-балльной шкале: вечернее и утреннее запаздывание, возможность бодрствования в любое время и ночь и способность спать в любое время и в ночное время соответственно (положительная оценка предполагает либо запаздывание, либо способность)

Таблица 9 – Описательная статистика половых различий показателей ротовой жидкости у студентов

	n	Юноши		n	Девушки		P1
		M±m; SD	Me 25/75		M±m; SD	Me 25/75	
Кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	64	6,6±0,4 3,0	6,5 4,2/7,8	52	7,8±0,4 2,6	7,4 5,7/9,5	<0,02*
Утро	32	8,1±0,5 2,8	7,6 6,7/9,1	26	7,6±0,5 2,7	7,5 5,3/9,5	>0,05
Вечер	32	5,0±0,4 2,3	5,1 3,1/6,3	26	8,0±0,5 2,5	7,2 6,2/9,6	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		
САОА, мг/л							
среднее за сутки	64	15,6±0,4 3,0	15,1 14,0/17,2	52	13,9±0,3 2,0	13,7 12,5/15,2	<0,01*
Утро	32	16,4±0,7 3,9	16,8 12,8/19,8	26	14,9±0,4 1,9	14,9 13,2/16,3	<0,05*
Вечер	32	14,8±0,2 1,44	14,5 14,1/15,1	26	12,9±0,3 1,72	12,9 11,5/14,1	<0,001*
P2		<0,02*			<0,001*		
Мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	32	2,34±0,140 ,77	2,26 1,59/2,95	32	2,49±0,18 1,03	2,32 1,97/3,02	>0,05
Утро	16	2,21±0,19 0,79	2,11 1,54/2,8	16	2,0±0,19 0,79	2,1 1,52/2,39	>0,05
Вечер	16	2,46±0,19 0,75	2,52 1,9/2,96	16	2,98±0,26 1,02	2,44 2,19/3,89	>0,05
P2		>0,05			<0,05*		
Лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	48	3,92±0,15 1,02	3,76 3,2/4,37	48	6,41±0,14 0,95	6,52 5,82/6,96	<0,001*
Утро	24	3,17±0,1 0,49	3,2 2,72/3,62	24	5,97±0,17 0,85	5,87 3,39/6,67	<0,001*
Вечер	24	4,66±0,17 0,84	4,37 2,25/4,86	24	6,85±0,17 0,84	6,75 6,17/7,22	<0,001*
P2		<0,001*			<0,01*		

Примечание: n – число наблюдений; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия между группами юношей и девушек

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 10 – Описательная статистика показателей ротовой жидкости в условиях экологического неблагополучия

	n	Контроль, Ставрополь		n	УЭН, Невинномысск		P1
		M±m SD	Me 25/75		M±m SD	Me 25/75	
Кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	116	7,12±0,3 2,87	6,8 5,2/8,8	78	12,4±0,6 5,23	10,8 7,3/17,7	<0,001*
Утро	58	7,8±0,36 2,75	7,5 5,6/9,4	39	11,9±0,9 5,9	9,3 5,8/18,2	<0,02*
Вечер	58	6,4±0,37 2,8	6,2 4,7/7,6	39	12,9±0,7 4,4	10,9 8,9/16,9	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		
САОА, мг/л							
Среднее за сутки	116	14,7±0,3 2,75	14,5 13,2/16,3	70	9,7±0,2 1,77	9,1 8,5/10,7	<0,001*
Утро	58	15,7±0,4 3,2	15,8 13,2/17,3	35	10,1±0,3 1,9	9,3 8,7/10,7	<0,001*
Вечер	58	13,9±0,2 1,82	14,1 13,0/14,7	35	9,4±0,3 1,63	8,8 8,2/10,8	<0,001*
P2		<0,02*			>0,05		
Мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	64	2,41±0,110 ,91	2,3 1,73/2,95	78	1,87±0,09 0,79	1,65 1,23/2,46	<0,001*
Утро	32	2,11±0,14 0,79	2,11 1,53/2,55	39	1,95±0,15 0,91	1,73 1,17/2,76	>0,05
Вечер	32	2,72±0,16 0,92	2,47 2,11/3,29	39	1,78±0,11 0,66	1,51 1,24/2,31	<0,001*
P2		<0,02*			>0,05		
Лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	96	5,16±0,16 1,59	5,36 3,7/6,5	80	4,13±0,17 1,49	4,47 2,95/5,37	<0,001*
Утро	48	4,57±0,2 1,57	4,18 3,2/5,87	40	3,99±0,25 1,56	4,43 2,41/5,25	>0,05
Вечер	48	5,76±0,19 1,38	5,87 4,37/6,79	40	4,26±0,22 1,42	4,51 3,10/5,59	<0,001*
P2		<0,01*			>0,05		

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; n – число наблюдений;

M – среднее; m – стандартная ошибка среднего;

SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия при сравнении группы УЭН с контролем

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 11 – Описательная статистика показателей ротовой жидкости у лиц мужского пола в условиях экологического неблагополучия

	n	Контроль, Ставрополь		n	УЭН, Невинномысск		P1
		M±m SD	Me 25/75		M±m SD	Me 25/75	
Кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	64	6,55±0,4 3,0	6,5 4,2/7,8	36	17,7±0,2 1,0	17,7 16,9/18,6	<0,001*
Утро	32	8,1±0,50 2,84	7,6 6,7/9,1	18	18,0±0,2 1,1	18,2 17,2/18,8	<0,001*
Вечер	32	5,02±0,41 2,34	5,1 3,1/6,3	18	17,5±0,2 0,85	17,0 16,9/18,4	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		
САОА, мг/л							
Среднее за сутки	64	15,6±0,4 3,0	15,1 14,0/17,2	36	8,8±0,1 0,55	8,7 8,5/9,0	<0,001*
Утро	32	16,4±0,7 3,9	16,8 12,8/19,8	18	8,9±0,1 0,57	8,9 8,5/9,3	<0,001*
Вечер	32	14,7±0,2 1,4	14,5 14,1/15,1	18	8,6±0,1 0,48	8,5 8,3/8,9	<0,001*
P2		<0,02*			>0,05		
Мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	32	2,34±0,140 ,77	2,26 1,59/2,95	46	1,47±0,09 0,61	1,25 1,13/1,65	<0,001*
Утро	16	2,21±0,19 0,79	2,11 1,54/2,8	23	1,45±0,15 0,7	1,24 1,03/1,65	<0,01*
Вечер	16	2,46±0,18 0,75	2,52 1,90/2,97	23	1,49±0,11 0,51	1,35 1,21/1,65	<0,001*
P2		>0,05			>0,05		
Лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	48	3,92±0,15 1,02	3,76 3,2/4,4	40	2,92±0,17 1,05	2,95 1,95/3,63	<0,001*
Утро	24	3,17±0,1 0,49	3,2 2,7/3,6	20	2,79±0,28 1,26	2,41 1,93/4,25	>0,05
Вечер	24	4,66±0,17 0,84	4,37 4,25/4,86	20	3,04±0,18 0,78	3,10 2,37/3,50	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; n – число наблюдений;

M – среднее; m – стандартная ошибка среднего;

SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия при сравнении группы УЭН с контролем

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

Таблица 12 – Описательная статистика показателей ротовой жидкости у лиц женского пола в условия экологического неблагополучия

	n	Контроль, Ставрополь		n	УЭН, Невинномысск		P1
		M±m SD	Me 25/75		M±m SD	Me 25/75	
Кортизол, нг/мл							
Среднее за сутки	52	7,83±0,4 2,55	7,41 5,7/9,5	42	7,81±0,3 1,96	7,35 5,9/9,3	>0,05
Утро	26	7,6±0,52 2,67	7,5 5,3/9,5	21	6,55±0,34 1,58	5,97 5,3/7,3	>0,05
Вечер	26	8,05±0,48 2,46	7,2 6,2/9,6	21	9,06±0,3 1,45	9,11 7,4/10,3	<0,05*
P2		>0,05			<0,001*		
САОА, мг/л							
Среднее за сутки	52	13,9±0,3 2,06	13,7 12,5/15,2	34	10,7±0,3 2,03	10,7 9,3/12,1	<0,001*
Утро	26	14,8±0,4 1,9	14,9 13,2/16,3	17	11,3±0,5 1,9	10,7 10,1/12,6	<0,001*
Вечер	26	12,9±0,3 1,73	12,9 11,5/14,1	17	10,2±0,5 1,98	10,8 8,1/11,4	<0,001*
P2		<0,001*			>0,05		
Мелатонин, пг/мл							
Среднее за сутки	32	2,49±0,181 1,03	2,3 1,97/3,02	32	2,44±0,12 0,69	2,43 1,99/2,93	>0,05
Утро	16	2,01±0,19 0,79	2,10 1,52/2,39	16	2,67±0,17 0,67	2,78 2,19/2,93	<0,001*
Вечер	16	2,98±0,26 1,03	2,45 2,19/3,89	16	2,20±0,16 0,65	2,12 1,73/2,73	<0,001*
P2		<0,05*			>0,05		
Лептин, пмоль/л							
Среднее за сутки	48	6,41±0,14 0,95	6,52 5,8/6,9	40	5,39±0,11 0,69	5,37 4,85/5,72	<0,001*
Утро	24	5,97±0,17 0,85	5,87 5,39/6,67	20	5,21±0,13 0,59	5,25 4,83/5,49	<0,01*
Вечер	24	6,85±0,17 0,84	6,75 6,18/7,23	20	5,48±0,14 0,62	5,59 5,05/5,83	<0,001*
P2		<0,01*			>0,05		

Примечание: УЭН – условия экологического неблагополучия; n – число наблюдений;

M – среднее; m – стандартная ошибка среднего;

SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й

P – рассчитанная в ходе статистического теста вероятность ошибочного отклонения нулевой гипотезы, уровень значимости 0,05.

* – выделены статистически значимые значения P

P1 – различия при сравнении группы УЭН с контролем

P2 – различия между утренними и вечерними показателями

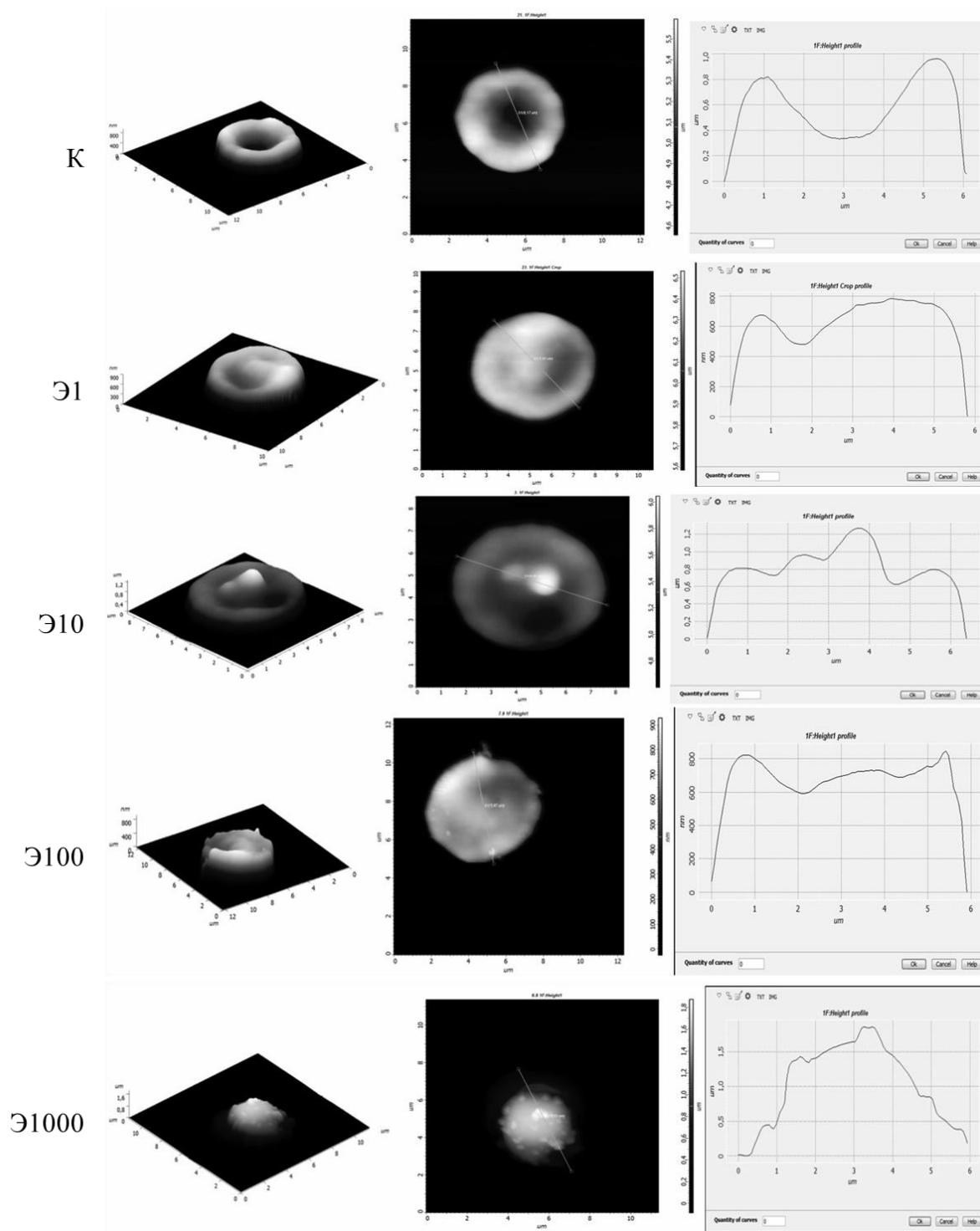


Рисунок 5 – Профиль поперечного сечения эритроцитов: контроль (К) и экспериментальные образцы Э (концентрация CdCl_2 – 1 мкг/л; 10 мкг/л; 100 мкг/л; 1000 мкг/л)

Таблица 13 – Суточная динамика горизонтальной двигательной активности у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Время	АК		ПК		АКCd		ПКCd		P1 P2	P3 P4
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75		
09-12 n=8 (32)	41,6 ±10,8 30,5	39,7 19,3/ 50,0	47,5 ±5,02 14,2	49,4 36,0/ 58,3	22,5 ±5,25 14,8	17,1 11,7/ 32,2	47,8 ±8,11 22,9	41,8 28,5/ 68,5	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
12-15 n=8 (32)	51,5 ±12,6 35,6	42,9 23,1/ 77,9	42,2 ±8,63 24,4	38,5 21,0/ 62,1	32,0 ±8,47 24,0	21,4 16,3/ 50,9	63,4 ±10,4 29,5	61,1 34,3/ 88,5	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
15-18 n=8 (32)	68,4 ±20,9 59,1	39,9 24,3/ 108	88,8 ±22,7 64,1	74,6 36,9/ 147	41,8 ±10,1 28,6	29,5 22,1/ 61,8	110 ±22,9 64,8	122 44,4/ 161	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
18-21 n=8 (32)	159 ±12,4 34,9	151 132/ 194	141 ±13,3 37,6	137 113/ 172	109 ±12,2 34,5	109 86,1/ 130	193 ±27,9 79,2	200 117/ 254	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
21-24 n=8 (32)	243 ±29,4 83,1	210 183/ 292	137 ±5,39 15,2	141 126/ 148	95,1 ±7,59 21,5	94,0 79,2/ 110	160 ±32,3 91,2	144 97,2/ 195	>0,05 >0,05	0,000* >0,05
00-03 n=8 (32)	261 ±16,7 47,2	283 207/ 298	176 ±12,8 36,3	156 150/ 205	107 ±6,43 18,2	102 93,2/ 119	185 ±25,0 70,7	184 124/ 239	>0,05 >0,05	0,000* >0,05
03-06 n=8 (32)	399 ±57,4 162	439 237/ 533	151 ±13,1 37,0	147 135/ 160	92,3 ±11,4 32,3	101 76,8/ 113	193 ±34,4 97,2	172 113/ 249	0,049* >0,05	0,000* >0,05
06-09 n=8 (32)	100 ±17,5 49,5	98,6 54/ 145	64,6 ±10,4 29,5	59,3 55,2/ 75,1	38,8 ±15,1 42,6	22,1 12,1/ 48,9	39,0 ±8,23 23,3	33,8 22,9/ 45,3	>0,05 >0,05	0,026* >0,05
Сутки n=64 (256)	165 ±17,3 139	146 50,0/ 218	106 ±7,37 58,9	114 56,6/ 149	67,3 ±5,47 43,7	68,3 22,2/ 103	124 ±11,1 88,8	104 47,0/ 178	>0,05 0,001*	0,000* >0,05
День n=24 (96)	53,8 ±8,81 43,1	40,6 22,8/ 77,9	59,5 ±9,00 44,1	51,4 29,6/ 66,5	32,1 ±4,81 23,6	23,4 14,8/ 42,8	73,7 ±10,1 49,3	59,2 32,9/ 101	>0,05 0,001*	>0,05 >0,05
Ночь n=24 (96)	301 ±25,8 126	268 204/ 355	155 ±6,93 33,9	149 140/ 158	98,2 ±5,00 24,5	98,7 89,6/ 116	179 ±17,3 84,5	167 113/ 205	0,001* 0,000*	0,000* >0,05
P5	0,000*		0,000*		0,000*		0,000*			

Примечания: n – число животных в каждой группе в исследуемый период времени и (n2) – общее число животных в группах в исследуемый период времени; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля 25-й и 75-й; ANOVA: данные логарифмированы (log10) для нормализации распределения, * – статистически значимые значения при попарном сравнении post hoc (тест Тьюки HSD); P1 – различия между активными (АК) и пассивными (ПК) крысами; P2 – различия ПКCd от АКCd (при употреблении кадмия), P3 – различия АКCd от АК и P4 – различия между ПКCd от ПК; P5 – различия между средними значениями дневного (9-18) и ночного (21-6) периодов

Таблица 14 – Суточная динамика вертикальной двигательной активности у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Время	АК		ПК		АКСd		ПКСd		P1 P2	P3 P4
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75		
09-12 n=8 (32)	4,94 ±1,00 2,83	5,33 2,92/ 6,75	6,38 ±0,75 2,11	6,25 4,58/ 8,25	1,47 ±0,73 2,06	0,33 0,27/ 2,33	2,04 ±0,53 1,49	1,58 0,83/ 3,50	>0,05 >0,05	>0,05 0,036*
12-15 n=8 (32)	6,19 ±1,61 4,54	6,75 2,50/ 8,17	4,29 ±1,00 2,84	2,83 2,58/ 5,83	1,18 ±0,52 1,46	0,50 0,27/ 1,67	6,96 ±2,36 6,67	6,08 1,83/ 9,42	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
15-18 n=8 (32)	9,25 ±3,32 9,39	6,75 2,75/ 13,00	5,91 ±1,79 5,06	6,25 0,75/ 10,3	3,22 ±1,25 3,53	1,17 0,43/ 7,33	12,9 ±3,29 9,30	10,4 6,00/ 23,0	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
18-21 n=8 (32)	27,2 ±2,54 7,19	29,8 21,7/ 32,75	31,7 ±4,76 13,46	30,6 24,8/ 34,0	20,1 ±3,83 10,8	17,3 12,0/ 30,5	29,5 ±6,24 17,64	30,8 15,9/ 39,5	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
21-24 n=8 (32)	39,1 ±6,67 18,9	36,7 25,1/ 43,75	40,7 ±6,60 18,7	33,4 32,3/ 42,3	19,4 ±2,04 5,77	19,8 15,8/ 24,2	19,7 ±4,22 11,93	19,7 9,17/ 29,2	>0,05 >0,05	0,038* 0,048*
00-03 n=8 (32)	40,9 ±2,98 8,43	42,8 34,3/ 46,75	34,5 ±4,84 13,7	31,8 25,3/ 37,3	21,5 ±1,21 3,41	22,7 18,0/ 23,7	22,9 ±3,70 10,46	20,8 17,4/ 29,5	>0,05 >0,05	0,003* >0,05
03-06 n=8 (32)	42,9 ±4,45 12,6	47,3 30,8/ 52,83	31,7 ±1,46 4,12	31,0 29,1/ 35,3	18,9 ±3,49 9,88	20,8 13,2/ 24,7	18,7 ±2,75 7,79	17,4 12,8/ 26,0	>0,05 >0,05	0,005* >0,05
06-09 n=8 (32)	14,3 ±1,16 3,27	13,8 12,3/ 16,00	17,5 ±3,35 9,49	18,9 10,5/ 24,0	4,33 ±2,63 7,44	1,50 0,20/ 4,50	2,71 ±0,70 1,97	2,17 1,33/ 3,33	>0,05 >0,05	0,048* 0,009*
Сутки n=64 (256)	23,1 ±2,24 17,9	18,75 7,67/ 33,6	21,6 ±2,13 17,0	22,3 6,25/ 32,3	11,3 ±1,34 10,8	7,67 0,67/ 20,8	14,4 ±1,64 13,1	11,1 3,42/ 24,0	>0,05 >0,05	0,000* >0,05
День n=24 (96)	6,79 ±1,27 6,24	5,83 2,92/ 8,50	5,52 ±0,72 3,53	5,50 2,67/ 8,25	1,95 ±0,52 2,56	0,67 0,27/ 3,00	7,28 ±1,59 7,81	4,58 1,50/ 10,4	>0,05 0,011*	0,003* >0,05
Ночь n=24 (96)	41,0 ±2,74 13,4	42,00 30,3/ 48,3	35,6 ±2,76 13,5	32,9 28,3/ 36,5	19,9 ±1,36 6,69	20,8 17,2/ 24,3	20,4 ±2,03 9,93	19,4 12,8/ 27,7	>0,05 >0,05	0,000* 0,000*
P5	0,000*		0,000*		0,000*		0,001*			

Примечания: данные представлены аналогично таблице 13

Таблица 15 – Суточная динамика потребления пищи у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Время	АК		ПК		АКСd		ПКСd		P1 P2	P3 P4
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75		
09-12 n=8 (32)	0,84 ±0,39 1,11	0,42 0,08/ 1,24	0,34 ±0,14 0,39	0,25 0,01/ 0,54	0,46 ±0,22 0,62	0,08 0,02/ 0,92	0,19 ±0,18 0,48	0,00 0,00/ 0,10	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
12-15 n=8 (32)	0,65 ±0,52 1,47	0,05 0,00/ 0,43	0,44 ±0,26 0,74	0,10 0,05/ 0,55	0,92 ±0,33 0,92	0,77 0,01/ 1,72	0,24 ±0,22 0,62	0,00 0,00/ 0,06	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
15-18 n=8 (32)	0,12 ±0,05 0,15	0,08 0,02/ 0,15	0,17 ±0,07 0,19	0,10 0,00/ 0,30	1,75 ±0,58 1,65	1,22 0,31/ 3,53	0,93 ±0,39 1,11	0,50 0,00/ 1,95	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
18-21 n=8 (32)	0,49 ±0,21 0,58	0,27 0,04/ 0,79	5,47 ±0,61 1,74	5,07 4,24/ 6,88	4,24 ±0,74 2,09	4,96 3,10/ 5,79	0,82 ±0,33 0,94	0,40 0,04/ 1,67	0,003* >0,05	0,044* 0,005*
21-24 n=8 (32)	1,74 ±0,63 1,79	1,39 0,68/ 1,86	5,54 ±1,17 3,31	5,25 3,35/ 7,95	2,63 ±0,83 2,36	2,28 0,39/ 5,01	0,59 ±0,37 1,05	0,05 0,00/ 0,89	>0,05 >0,05	>0,05 0,002*
00-03 n=8 (32)	2,38 ±0,55 1,56	1,92 1,45/ 2,57	3,33 ±1,17 3,32	2,78 0,45/ 5,92	2,84 ±0,45 1,28	3,19 2,59/ 3,39	0,83 ±0,30 0,85	0,82 0,01/ 1,64	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
03-06 n=8 (32)	7,87 ±1,49 4,24	8,32 4,11/ 11,53	2,75 ±0,96 2,72	2,05 0,88/ 3,96	2,38 ±0,71 1,99	3,16 0,10/ 3,73	0,66 ±0,27 0,77	0,23 0,07/ 1,38	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
06-09 n=8 (32)	2,74 ±0,58 1,65	2,23 1,60/ 3,99	1,33 ±0,52 1,48	1,15 0,12/ 1,88	0,36 ±0,32 0,90	0,00 0,00/ 0,13	0,032 ±0,02 0,05	0,01 0,00/ 0,05	>0,05 >0,05	0,006* >0,05
Сутки n=64 (256)	2,10 ±0,37 2,99	1,15 0,10/ 2,32	2,42 ±0,36 2,88	1,10 0,10/ 4,43	1,95 ±0,25 1,96	1,57 0,04/ 3,34	0,54 ±0,10 0,82	0,04 0,00/ 1,32	>0,05 >0,05	>0,05 0,000*
День n=24 (96)	0,54 ±0,22 1,06	0,10 0,01/ 0,59	0,31 ±0,09 0,49	0,10 0,00/ 0,40	1,04 ±0,25 1,23	0,69 0,03/ 1,64	0,45 ±0,17 0,82	0,00 0,00/ 0,58	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
Ночь n=24 (96)	3,99 ±0,79 3,88	1,99 1,45/ 5,94	3,87 ±0,66 3,23	3,58 1,00/ 5,94	2,62 ±0,38 1,86	3,14 0,40/ 3,73	0,69 ±0,17 0,86	0,13 0,01/ 1,50	>0,05 >0,05	>0,05 0,000*
P5	0,000*		0,000*		0,000*		0,000*			

Примечания: данные представлены аналогично таблице 13

Таблица 16 – Суточная динамика потребления воды у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Время	АК		ПК		АКСd		ПКСd		P1 P2	P3 P4
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75		
09-12 n=8 (32)	0,34 ±0,14 0,39	0,25 0,01/ 0,54	1,33 ±0,30 0,85	1,40 0,76/ 1,91	1,56 ±0,68 1,91	1,03 0,01/ 2,80	0,75 ±0,70 1,98	0,05 0,00/ 0,13	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
12-15 n=8 (32)	0,44 ±0,26 0,74	0,10 0,05/ 0,55	0,26 ±0,08 0,24	0,20 0,08/ 0,39	1,82 ±0,53 1,50	1,61 0,57/ 2,98	0,90 ±0,40 1,14	0,25 0,04/ 1,87	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
15-18 n=8 (32)	0,17 ±0,07 0,20	0,10 0,00/ 0,30	0,55 ±0,12 0,35	0,55 0,31/ 0,84	2,14 ±0,77 2,16	2,07 0,00/ 4,21	0,37 ±0,24 0,67	0,03 0,00/ 0,56	>0,05 >0,05	>0,05 >0,05
18-21 n=8 (32)	5,47 ±0,61 1,74	5,07 4,24/ 6,88	2,47 ±0,48 1,35	2,11 1,44/ 3,52	8,40 ±1,05 2,97	8,38 6,27/ 10,84	1,07 ±0,31 0,88	1,00 0,28/ 1,85	>0,05 0,000*	>0,05 >0,05
21-24 n=8 (32)	5,54 ±1,17 3,31	5,25 3,35/ 7,95	2,83 ±0,49 1,39	2,45 1,68/ 4,23	6,31 ±0,82 2,31	7,03 4,41/ 8,14	1,95 ±0,66 1,87	1,91 0,20/ 2,96	>0,05 0,009*	>0,05 >0,05
00-03 n=8 (32)	3,33 ±1,17 3,32	2,78 0,45/ 5,92	1,65 ±0,30 0,86	1,35 1,15/ 2,12	7,48 ±0,44 1,25	7,03 6,70/ 8,09	3,95 ±0,78 2,22	4,02 2,88/ 4,99	>0,05 >0,05	0,041* >0,05
03-06 n=8 (32)	2,75 ±0,96 2,72	2,05 0,88/ 3,96	2,77 ±0,72 2,03	2,71 1,13/ 4,70	8,63 ±1,61 4,57	8,38 5,16/ 10,09	2,25 ±0,71 2,01	2,92 0,01/ 3,40	>0,05 0,009*	0,026* >0,05
06-09 n=8 (32)	1,33 ±0,52 1,48	1,15 0,12/ 1,88	0,67 ±0,37 1,06	0,10 0,07/ 1,27	1,55 ±0,89 2,53	0,24 0,04/ 2,31	0,01 ±0,00 0,01	0,00 0,00/ 0,01	>0,05 0,012*	>0,05 >0,05
Сутки n=64 (256)	2,42 ±0,36 2,88	1,10 0,10/ 4,43	1,56 ±0,18 1,46	1,20 0,34/ 2,37	4,73 ±0,49 3,92	4,22 1,06/ 7,76	1,41 ±0,24 1,88	0,21 0,00/ 2,79	>0,05 0,000*	0,003* >0,05
День n=24 (96)	0,31 ±0,10 0,49	0,10 0,00/ 0,40	0,71 ±0,14 0,70	0,50 0,20/ 1,07	1,84 ±0,37 1,81	1,22 0,02/ 3,91	0,67 ±0,27 1,33	0,06 0,00/ 0,66	>0,05 0,039*	0,034* >0,05
Ночь n=24 (96)	3,87 ±0,66 3,23	3,58 1,00/ 5,94	2,41 ±0,31 1,54	1,73 1,22/ 3,90	7,47 ±0,63 3,06	7,42 6,19/ 8,39	2,72 ±0,44 2,15	2,88 0,23/ 4,02	>0,05 0,000*	0,001* >0,05
P5	0,000*		0,000*		0,000*		0,000*			

Примечания: данные представлены аналогично таблице 13

Таблица 17 – Суточная динамика расхода энергии у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Время	АК		ПК		АКСd		ПКСd		P1 P2	P3 P4
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75		
09-12 n=8 (32)	103 ±9,15 25,9	104 82,1/ 117	100 ±3,38 9,57	101 91,7/ 108	87,6 ±4,78 13,51	90,1 82,7/ 95,4	126 ±4,04 11,4	124 115/ 138	>0,05 0,000*	>0,05 >0,05
12-15 n=8 (32)	104 ±6,47 18,3	107 87,7/ 116	109 ±3,90 11,0	105 103/ 113	92,4 ±2,39 6,77	90,1 88,0/ 96,8	119 ±5,53 15,7	123 116/ 130	>0,05 0,011*	>0,05 >0,05
15-18 n=8 (32)	113 ±9,49 26,8	109 88,2/ 130	122 ±9,78 27,7	116 98,5/ 147	100 ±4,43 12,5	98,3 89,6/ 110	141 ±3,31 9,37	140 135/ 149	>0,05 0,006*	>0,05 >0,05
18-21 n=8 (32)	133 ±8,86 25,1	135 112/ 154	134 ±4,37 12,3	133 125/ 146	125 ±3,85 10,9	124 115/ 135	162 ±4,78 13,5	163 150/ 173	>0,05 0,002*	>0,05 >0,05
21-24 n=8 (32)	130 ±8,22 23,3	131 113/ 149	133 ±4,70 13,3	133 126/ 141	122 ±2,77 7,85	121 116/ 127	155 ±3,85 10,9	154 148/ 165	>0,05 0,002*	>0,05 >0,05
00-03 n=8 (32)	131 ±10,5 29,6	123 114/ 157	130 ±5,43 15,4	130 118/ 143	126 ±3,03 8,58	129 118/ 132	154 ±4,28 12,1	157 142/ 165	>0,05 0,019*	>0,05 >0,05
03-06 n=8 (32)	123 ±7,84 22,2	121 104/ 139	121 ±6,14 17,4	118 106/ 134	111 ±6,32 17,9	117 105/ 122	160 ±4,98 14,1	156 147/ 172	>0,05 0,002*	>0,05 0,017*
06-09 n=8 (32)	108 ±12,8 36,2	94,8 81,4/ 130	120 ±5,62 15,9	118 110/ 134	91,1 ±6,10 17,3	87,8 82,3/ 96,6	137 ±3,21 9,17	135 131/ 143	>0,05 0,002*	>0,05 >0,05
Сутки n=64 (256)	118 ±3,45 27,6	117 97,5/ 135	121 ±2,36 18,8	120 106/ 136	107 ±2,40 19,2	110 89,8/ 122	144 ±2,37 19,0	145 132/ 158	>0,05 0,000*	>0,05 0,000*
День n=24 (96)	107 ±4,78 23,4	108 87,8/ 117	111 ±4,00 19,6	105 99,2/ 114	93,4 ±2,46 12,1	91,1 87,3/ 101	129 ±3,10 15,2	130 120/ 139	>0,05 0,000*	>0,05 0,012*
Ночь n=24 (96)	128 ±4,97 24,3	125 110/ 148	128 ±3,20 15,7	131 115/ 141	120 ±2,71 13,3	121 114/ 129	156 ±2,48 12,1	155 147/ 167	>0,05 0,000*	>0,05 0,000*
P5	0,018*		0,047*		0,000*		0,000*			

Примечания: данные представлены аналогично таблице 13

Таблица 18 – Суточная динамика дыхательного коэффициента у активных и пассивных крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия

Время	АК		ПК		АКСd		ПКСd		P1 P2	P3 P4
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75		
09-12 n=8 (32)	0,70 ±0,06 0,18	0,70 0,54/ 0,86	0,71 ±0,04 0,12	0,71 0,60/ 0,80	0,90 ±0,03 0,08	0,90 0,89/ 0,93	0,59 ±0,02 0,04	0,60 0,56/ 0,63	>0,05 0,003*	>0,05 >0,05
12-15 n=8 (32)	0,71 ±0,05 0,15	0,73 0,58/ 0,81	0,71 ±0,03 0,09	0,71 0,64/ 0,76	0,88 ±0,03 0,09	0,92 0,82/ 0,95	0,61 ±0,02 0,04	0,63 0,58/ 0,64	>0,05 0,001*	>0,05 >0,05
15-18 n=8 (32)	0,86 ±0,03 0,07	0,86 0,82/ 0,93	0,88 ±0,05 0,14	0,87 0,75/ 1,00	0,95 ±0,01 0,03	0,94 0,92/ 0,97	0,62 ±0,03 0,08	0,63 0,56/ 0,69	>0,05 0,000*	>0,05 0,012*
18-21 n=8 (32)	0,86 ±0,03 0,10	0,85 0,78/ 0,94	0,91 ±0,05 0,13	0,89 0,79/ 1,04	1,04 ±0,01 0,02	1,05 1,03/ 1,05	0,77 ±0,04 0,12	0,74 0,68/ 0,87	>0,05 0,000*	0,020* >0,05
21-24 n=8 (32)	0,78 ±0,03 0,09	0,78 0,73/ 0,84	0,83 ±0,03 0,09	0,81 0,76/ 0,90	1,04 ±0,01 0,03	1,03 1,02/ 1,06	0,78 ±0,03 0,08	0,75 0,74/ 0,83	>0,05 0,001*	0,002* >0,05
00-03 n=8 (32)	0,76 ±0,04 0,10	0,77 0,68/ 0,84	0,76 ±0,03 0,10	0,73 0,69/ 0,82	1,05 ±0,01 0,03	1,05 1,04/ 1,07	0,79 ±0,03 0,10	0,78 0,71/ 0,84	>0,05 0,011*	0,003* >0,05
03-06 n=8 (32)	0,69 ±0,03 0,10	0,67 0,65/ 0,75	0,71 ±0,03 0,09	0,67 0,65/ 0,77	1,02 ±0,02 0,06	1,01 1,00/ 1,06	0,78 ±0,03 0,07	0,78 0,73/ 0,84	>0,05 >0,05	0,001* >0,05
06-09 n=8 (32)	0,67 ±0,04 0,10	0,64 0,59/ 0,75	0,69 ±0,03 0,09	0,66 0,63/ 0,74	0,98 ±0,02 0,06	1,00 0,97/ 1,01	0,67 ±0,02 0,05	0,68 0,64/ 0,70	>0,05 0,006*	0,002* >0,05
Сутки n=64 (256)	0,76 ±0,02 0,13	0,78 0,65/ 0,85	0,77 ±0,02 0,13	0,75 0,67/ 0,86	0,98 ±0,01 0,08	1,00 0,93/ 1,04	0,70 ±0,01 0,11	0,69 0,63/ 0,77	>0,05 0,000*	0,000* >0,05
День n=24 (96)	0,76 ±0,03 0,16	0,81 0,62/ 0,89	0,77 ±0,03 0,14	0,75 0,67/ 0,86	0,91 ±0,01 0,07	0,92 0,90/ 0,95	0,61 ±0,01 0,06	0,62 0,57/ 0,64	>0,05 0,000*	0,003* 0,006*
Ночь n=24 (96)	0,75 ±0,02 0,10	0,75 0,65/ 0,83	0,77 ±0,02 0,10	0,76 0,69/ 0,86	1,04 ±0,01 0,05	1,03 1,01/ 1,07	0,78 ±0,02 0,08	0,78 0,73/ 0,84	>0,05 0,000*	0,000* >0,05
P5	>0,05		0,000*		0,002*		0,000*			

Примечания: данные представлены аналогично таблице 13

Таблица 19 – Влияние факторов индивидуальности и группы, и их взаимодействия на амплитуду циркадианного ритма показателей поведения и метаболизма у крыс

Показатели	Группа (контроль/опыт)			Индивидуальность (активные/ пассивные)			Группа/ Индивидуальность		
	F	η^2_p	P	F	η^2_p	P	F	η^2_p	P
Амплитуда									
Двигательная активность	11,6	0,29	<0,01*	3,79	0,12	>0,05	24,2	0,46	<0,001*
Вертикальная подвижность	11,6	0,29	<0,01*	0,22	0,00	>0,05	0,26	0,01	>0,05
Потребление пищи	0,91	0,03	>0,05	13,3	0,32	<0,01*	0,91	0,03	>0,05
Потребление воды	1,51	0,05	>0,05	3,82	0,12	>0,05	3,82	0,12	>0,05
Расход энергии	0,55	0,02	>0,05	0,51	0,02	>0,05	0,10	0,00	>0,05
Дыхательный коэффициент	0,12	0,00	>0,05	0,36	0,01	>0,05	0,12	0,00	>0,05

Примечание: показатели ANOVA: данные логарифмированы ($\log_{10}$) для нормализации распределения, F-значение, различия между группами с числом степеней свобод; η^2_p – эта-квадрата, размера эффекта различных переменных в моделях; P-уровнем значимости F с достоверным уровнем различий (*)

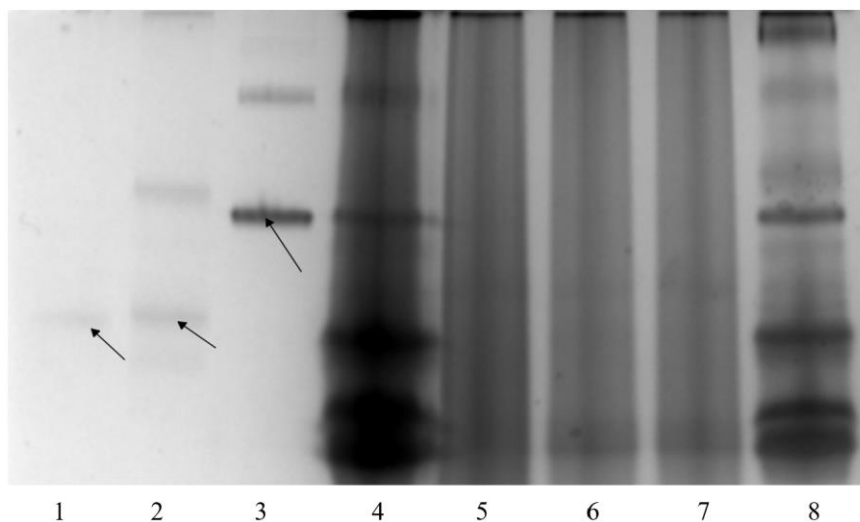


Рисунок 6 – Электрофореграмма продуктов гидролиза КСБ80 в различных условиях, нативный ПААГ-электрофорез. Дорожки 1: контроль (альфа-лактальбумин); 2: контроль (казеин); 3: контроль (БСА); 4: КСБ80 после гидролиза пепсином; 5: КСБ80 после гидролиза панкреатином; 6: культуральная среда с 10% раствора гидролизата; 7: культуральная среда с 20% раствора гидролизата; 8: раствор КСБ80 1 мг/мл

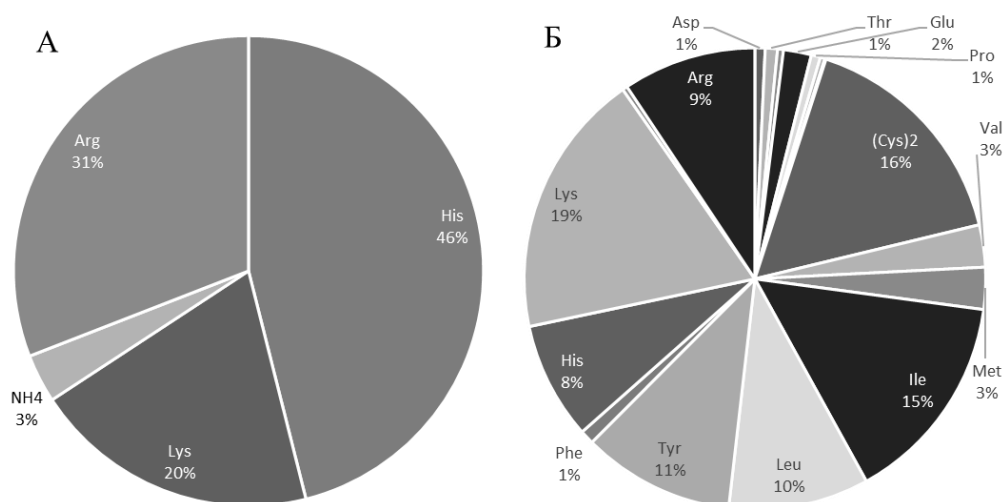


Рисунок 7 – Содержание свободных аминокислот в растворе концентрата сывороточных белков до (А) и после (Б) ферментативного гидролиза

Таблица 20 – Уровень значимости различий у крыс при употреблении СИН в сравнении с контрольной группой

Период времени	ДА	ВДА	ПП	ПВ	ЕЕ	RQ
09-12	0,999	0,507	0,644	0,544	1,000	0,595
12-15	1,000	0,624	0,931	0,840	1,000	0,000↑
15-18	0,996	0,436	0,023	0,326	1,000	0,475
18-21	1,000	0,507	0,112	0,312	1,000	0,618
21-24	0,999	0,312	0,035	0,436	1,000	0,719
00-03	0,999	0,583	0,026	0,488	1,000	0,896
03-06	0,999	0,046	0,840	0,665	1,000	0,999
06-09	0,531	0,014	0,053	0,083	1,000	1,000
Амп	0,039	0,062	0,644	0,961	0,885	0,011↓
АФ	0,248	0,751	0,931	0,237	0,341	1,000
Сутки	0,838	0,336	0,647	0,982	0,776	0,000↑
День	0,839	0,468	0,558	0,374	0,761	0,000↑
Ночь	0,765	0,02↓	0,033	0,919	0,298	0,000↑
Сравнение ночного периода (21-6 ч) с дневным (9-18 ч) /						
контроль	0,000↑	0,000↑	0,000↑	0,000↑	0,000↑	0,000↑
КМП	0,000↑	0,000↑	0,000↑	0,000↑	0,000↑	0,000↑

Примечания: ДА-двигательная активность, ВДА-вертикальная двигательная активность, ПП-потребление пищи, ПВ-потребление воды, ЕЕ-расход энергии, RQ-дыхательный коэффициент; представлены данные по уровню значимости (p) с достоверным повышением (↑) и понижением (↓) показателей при сравнении группы, употреблявшей кисломолочный продукт с лактулозой или синбиотический продукт (СИН, n=12) с контролем 1 (n=12) по соответствующим периодам времени, средних значений (сутки, день и ночь), амплитуды (Амп) и акрофазы (АФ); сравнение среднего значения ночного периода (21-6 ч) с дневным (9-18 ч) в группах контроль и СИН; статистически значимые значения рассчитаны при попарном сравнении post hoc Тьюки HSD при нормальном распределении (Критерий Шапиро-Уилка) и равенстве дисперсий (Тест Левена) или теста Шеффе при отсутствии равенства дисперсий; в случае отсутствия нормального распределения критерий Краскела – Уоллиса (с использованием поправки Бонферрони)

Таблица 21 – Суточная динамика горизонтальной двигательной активности у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия и кисломолочного синбиотического продукта

Время n2=28	Кадмий (Cd) n=8		СИН n=12		Cd+СИН n=8		P1 P2
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	
09-12	33,6±6,8 19,2	25,8 20,7/ 46,2	82,7±20,1 69,6	38,4 34,6/129	80,0±12,6 35,6	81,5 51,2/ 94,9	>0,05 >0,05
12-15	35,5±10 28,3	26,1 17,7/ 43,6	55,6±11,8 40,8	48,9 28,6/ 59,3	62,5±12,9 36,4	44,4 38,3/ 82,8	>0,05 >0,05
15-18	66,8±15,9 45,1	58,1 36,0/76,8	136±21,7 75,1	110 77,4/ 185	155±16,6 47,0	151 124/ 189	<0,001↑ >0,05
18-21	141±19 53,8	138 101/ 178	271±17,6 60,8	269 224/305	227±15,6 44,1	227 185/ 264	>0,05 >0,05
21-24	118±10,9 30,9	114 91,5/ 139	218±13,2 45,6	211 180/ 252	224±12,4 35,2	227 193/244	<0,001↑ >0,05
00-03	131±8,7 24,5	126 118/ 146	253±18,9 65,2	240 201/ 305	236±11,7 33,1	238 204/ 265	<0,01↑ >0,05
03-06	112±16,6 47,0	104 81,4/154	293±21,1 73,0	276 226/ 358	246±13,6 38,4	246 228/ 260	<0,001↑ >0,05
06-09	37,4±7,5 21,3	30,9 25,6/ 44,0	88,8±10,1 34,9	87,1 64/110	93,4±6,44 18,2	85,7 80,6/108	>0,05 >0,05
Сутки n2=22 4	n=64		n=96		n=64		<0,001↑ >0,05
	84,5±6,9 55,0	79,6 31,1/125	174±10,8 106	180 77/ 262	165±10,1 80,8	181 84/238	
День n2=84	n=24		n=36		n=24		<0,001↑ >0,05
	45,3±7,1 34,9	31,1 22,9/62,9	91,4±11,7 70,5	67,8 36,4/137	99±11,4 56,1	82,5 44,4/141	
Ночь n2=84	120±7,1 34,8	122 96,2/142	255±11,3 68,1	241 202/299	235±7,2 35,2	238 207/259	<0,001↑ >0,05
P3	<0,001		<0,001		<0,001		

Примечания: СИН – группа употреблявшая кисломолочный продукт с лактулозой, группа употреблявшая раствор хлорида кадмия (Cd), и совместно СИН и раствор хлорида кадмия – Cd+СИН; n – число животных в каждой группе в соответствующий период времени и n2 – общее число животных во всех группах в соответствующий период времени; M – среднее; m – стандартная ошибка среднего; SD – стандартное отклонение; Me – медиана; 25/75 – процентиля; ANOVA: статистически значимые различия группы Cd+СИН с повышением (↑) и понижением (↓) показателей при попарном сравнении post hoc Тьюки HSD при нормальном распределении тест (Критерий Шапиро – Уилка) и равенстве дисперсий (Тест Левена) или теста Шеффе при отсутствии равенства дисперсий; в случае отсутствия нормального распределения критерий Краскела – Уоллиса (тест Данна); P1 – различия между группами Cd+СИН от Cd и P2 – различия между Cd+СИН от СИН, P3 – различия между средними значениями дневного (9–18) и ночного (21–6) периодов

Таблица 22 – Суточная динамика вертикальной двигательной активности у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия и синбиотического продукта

Время n2=28	Кадмий (Cd) n=8		СИН n=12		Cd+СИН n=8		P1 P2
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	
09-12	4,25±1,78 5,043	2,41 0,28/ 6,8	9,03±2,69 9,31	4,36 1,26/ 16,9	3,48±1,36 3,84	1,67 1,24/4,53	>0,05 >0,05
12-15	1,77±0,98 2,77	0,43 0,00/2,69	5,13±2,17 7,53	3,66 0,58/ 5,57	2,11±0,65 1,83	1,14 0,66/ 3,83	>0,05 >0,05
15-18	4,80±1,28 3,62	4,72 1,56/ 7,43	9,85±2,29 7,94	7,10 3,40/ 13,9	5,49±0,93 2,64	5,13 3,18/ 7,27	>0,05 >0,05
18-21	17,7±3,14 8,87	15,9 10,8/ 25,9	35,2±3,31 11,5	35,1 24,7/ 42,0	25,1±0,59 1,68	25,1 23,5/ 26,7	>0,05 >0,05
21-24	16,7±2,11 5,96	17,7 11,5/ 22,1	28,9±2,52 8,73	27,6 23,7/ 32,8	26,3±2,35 6,65	26,2 22,4/ 28,5	<0,05↑ >0,05
00-03	19,1±2,16 6,12	17,9 14,6/ 23,2	31,6±3,05 10,5	28,3 23,4/ 38,0	39,7±1,49 4,21	40,5 37,5/41,9	<0,001↑ >0,05
03-06	14,6±2,75 7,78	16,6 10,2/ 19,6	41,0±5,80 20,1	35,9 24,0/ 55,2	24,8±1,66 4,68	26,2 21,0/ 27,8	>0,05 >0,05
06-09	2,02±0,87 2,47	0,99 0,14/ 4,0	8,78±1,78 6,15	7,49 3,99/ 13,1	5,40±1,20 3,38	5,42 2,50/ 7,66	>0,05 >0,05
Сутки n2=22 4	n=64		n=96		n=64		<0,02↑ >0,05
	10,1±1,12 8,95	7,71 1,56/16,9	21,2±1,75 17,2	20,9 5,35/ 29,9	16,5±1,73 13,8	14,5 3,51/ 27,0	
	n=24		n=36		n=24		
День n2=84	3,61±0,81 3,99	1,98 0,28/6,80	8,0±1,39 8,32	4,81 1,50/12,6	3,69±0,63 3,10	3,18 1,24/ 4,98	>0,05 >0,05
Ночь n2=84	16,8±1,36 6,65	16,9 14,3/21,5	33,8±2,44 14,6	28,4 24,0/39,8	30,2±1,73 8,50	28,3 23,6/38,9	<0,001↑ >0,05
P3	<0,001		<0,001		<0,001		

Примечание: обозначения аналогичны таблице 21

Таблица 23 – Суточная динамика потребления пищи у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия и синбиотического продукта

Время n2=28	Кадмий (Cd) n=8		СИН n=12		Cd+СИН n=8		P1 P2
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	
09-12	0,37±0,19 0,53	0,05 0,01/ 0,74	0,53±0,17 0,58	0,29 0,02/ 1,07	0,72±0,08 0,24	0,75 0,57/ 0,93	>0,05 >0,05
12-15	0,72±0,48 1,35	0,01 0,00/ 1,03	1,35±0,49 1,68	1,02 0,59/ 1,37	0,55±0,13 0,37	0,56 0,29/ 0,82	>0,05 >0,05
15-18	6,03±0,69 1,94	6,03 4,69/ 6,81	2,21±0,20 0,71	2,37 1,82/ 2,57	1,33±0,09 0,25	1,31 1,20/ 1,54	<0,001↓ >0,05
18-21	4,58±0,76 2,16	5,17 3,33/ 5,60	3,42±0,27 0,92	3,41 2,71/ 4,17	2,99±0,17 0,48	2,97 2,78/ 3,40	>0,05 >0,05
21-24	2,77±0,56 1,59	2,83 1,88/ 3,92	4,04±0,25 0,86	3,86 3,21/ 4,91	3,60±0,20 0,55	3,49 3,33/ 4,01	>0,05 >0,05
00-03	1,92±0,53 1,49	1,84 0,62/ 3,38	3,41±0,29 1,01	3,31 2,58/4,08	3,80±0,13 0,38	3,98 3,44/ 4,07	<0,02↑ >0,05
03-06	0,50±0,27 0,77	0,07 0,00/0,88	2,77±0,46 1,60	3,01 1,95/ 3,96	2,12±0,21 0,58	2,38 1,51/ 2,49	>0,05 >0,05
06-09	0,08±0,03 0,08	0,08 0,00/ 0,13	0,23±0,10 0,36	0,06 0,01/0,29	0,51±0,14 0,39	0,51 0,13/ 0,86	>0,05 >0,05
Сутки n2=22 4	n=64		n=96		n=64		>0,05 >0,05
	2,12±0,31 2,46	1,12 0,03/3,66	2,24±0,17 1,68	2,30 0,78/ 3,42	1,95±0,17 1,36	1,54 0,81/ 3,31	
	n=24		n=36		n=24		
День n2=84	2,38±0,60 2,96	0,74 0,01/4,69	1,36±0,20 1,27	1,17 0,55/ 2,11	0,87±0,09 0,44	0,90 0,56/ 1,20	>0,05 >0,05
Ночь n2=84	1,73±0,33 1,59	1,29 0,09/3,18	3,41±0,21 1,28	3,31 2,89/ 4,36	3,17±0,19 0,91	3,33 2,49/ 3,98	<0,01↑ >0,05
P3	>0,05		<0,001		<0,001		

Примечание: обозначения аналогичны таблице 21

Таблица 24 – Суточная динамика потребления воды у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия и синбиотического продукта

Время n2=28	Кадмий (Cd) n=8		СИН n=12		Cd+СИН n=8		P1 P2
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	
09-12	0,86±0,53 1,49	0,07 0,00/1,22	1,91±0,57 1,97	1,46 0,26/ 3,25	0,45±0,17 0,48	0,24 0,04/ 0,90	>0,05 >0,05
12-15	0,91±0,56 1,57	0,16 0,08/ 1,18	1,63±0,91 3,15	0,60 0,02/ 1,59	0,72±0,25 0,72	0,38 0,12/ 1,46	>0,05 >0,05
15-18	0,51±0,22 0,61	0,21 0,08/ 0,86	2,18±0,50 1,74	1,67 1,17/ 3,17	1,06±0,18 0,50	1,13 0,76/ 1,35	>0,05 >0,05
18-21	4,86±1,36 3,83	4,95 1,09/ 8,38	4,69±0,64 2,23	4,00 2,94/ 5,35	3,80±0,28 0,78	3,39 3,22/ 4,54	>0,05 >0,05
21-24	3,37±1,21 3,44	2,05 0,46/ 7,03	4,23±0,54 1,88	3,70 3,03/ 5,41	4,45±0,23 0,66	4,54 3,91/ 4,91	>0,05 >0,05
00-03	3,86±1,22 3,46	4,35 0,21/ 6,85	4,24±0,53 1,85	3,99 2,62/ 5,58	4,53±0,56 1,60	4,41 3,29/ 5,04	>0,05 >0,05
03-06	3,74±1,27 3,59	3,84 0,57/ 5,16	5,70±0,51 1,76	5,49 4,86/ 6,69	4,29±0,26 0,72	4,03 3,83/ 4,58	>0,05 >0,05
06-09	0,28±0,20 0,56	0,09 0,03/ 0,15	0,63±0,18 0,61	0,35 0,13/ 1,11	0,89±0,16 0,47	0,80 0,58/ 1,19	<0,02↑ >0,05
Сутки n2=22 4	n=64		n=96		n=64		>0,05 >0,05
	2,30±0,38 3,05	0,84 0,06/4,19	3,15±0,26 2,56	2,80 0,99/ 5,13	2,52±0,24 1,94	2,33 0,74/ 4,16	
	n=24		n=36		n=24		
День n2=84	0,76±0,26 1,26	0,16 0,04/1,02	1,91±0,39 2,31	1,41 0,26/ 2,67	0,74±0,12 0,61	0,68 0,14/ 1,19	>0,05 >0,05
Ночь n2=84	3,65±0,68 3,35	3,44 0,26/6,46	4,72±0,32 1,91	4,99 3,26/ 5,98	4,42±0,21 1,04	4,27 3,74/ 4,91	>0,05 >0,05
P3	<0,001		<0,001		<0,001		

Примечание: обозначения аналогичны таблице 21

Таблица 25 – Суточная динамика расхода энергии у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия и синбиотического продукта

Время n2=28	Кадмий (Cd) n=8		СИН n=12		Cd+СИН n=8		P1 P2
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	
09-12	75,8±3,71 10,5	76,8 72,4/ 83,7	113±3,64 12,6	114 102/ 122	94,0±4,74 13,4	92,9 83,6/ 105	>0,05 <0,05 ↓
12-15	78,2±25,9 6,11	78,5 73,9/ 81,9	112±2,22 7,70	113 106/ 117	96,3±4,24 12,0	92,2 86,2/ 109	>0,05 >0,05
15-18	89,7±4,10 11,6	87,0 79,9/ 98,0	117±2,91 10,1	117 110/ 123	118±4,99 14,1	112 108/ 128	<0,001 ↑ >0,05
18-21	109±3,59 10,2	109 101/115	134±2,78 9,65	134 125/ 143	129±3,93 11,1	128 120/ 135	<0,05 ↑ >0,05
21-24	104±3,32 9,39	102 96,8/ 108	130±1,53 5,30	130 128/ 131	137±7,08 20,0	135 121/ 157	<0,001 ↑ >0,05
00-03	106±3,35 9,49	106 101/ 114	129±2,20 7,62	130 122/ 136	135±5,32 15,0	137 120/ 148	<0,001 ↑ >0,05
03-06	92,5±4,85 13,7	93,3 88,7/ 100	129±2,44 8,45	128 122/ 135	124±2,66 7,53	124 118/ 126	<0,001 ↑ >0,05
06-09	76,6±3,35 9,48	74,4 72,3/ 83,5	107±2,36 8,17	107 101/ 115	109±5,36 15,2	106 98,0/ 117	<0,001 ↑ >0,05
Сутки n2=22 4	n=64		n=96		n=64		<0,001 ↑ >0,05
	91,4±2,01 16,1	92,4 78,6/ 103	121±1,31 12,8	121 113/ 131	118±2,57 20,6	118 105/ 129	
	n=24		n=36		n=24		
День n2=84	81,2±2,27 11,1	79,6 76,8/ 85,3	114±1,71 10,2	114 105/ 120	103±3,40 16,7	104 87,9/ 111	<0,001 ↑ <0,01 ↓
Ночь n2=84	101±2,48 12,1	101 93,3/ 109	129±1,17 7,05	130 122/ 134	132±3,18 15,6	126 119/ 145	<0,001 ↑ >0,05
P3	<0,001		<0,001		<0,001		

Примечание: обозначения аналогичны таблице 21

Таблица 26 – Суточная динамика дыхательного коэффициента у крыс при пероральном поступлении хлорида кадмия и синбиотического продукта

Время n2=28	Кадмий (Cd) n=8		СИН n=12		Cd+СИН n=8		P1 P2
	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	M±m SD	Me 25/75	
09-12	0,78±0,02 0,067	0,78 0,75/ 0,80	0,77±0,01 0,048	0,77 0,74/ 0,81	0,75±0,03 0,081	0,74 0,69/ 0,78	>0,05 >0,05
12-15	0,74±0,02 0,051	0,74 0,71/ 0,77	0,75±0,01 0,038	0,74 0,73/ 0,78	0,73±0,02 0,055	0,74 0,68/ 0,76	>0,05 >0,05
15-18	0,85±0,01 0,032	0,85 0,83/ 0,87	0,75±0,02 0,062	0,74 0,70/ 0,79	0,72±0,03 0,073	0,74 0,66/ 0,77	<0,001↓ >0,05
18-21	0,92±0,01 0,028	0,93 0,89/ 0,94	0,83±0,01 0,031	0,83 0,81/ 0,85	0,78±0,02 0,064	0,79 0,73/ 0,83	<0,001↓ >0,05
21-24	0,91±0,02 0,060	0,91 0,90/ 0,95	0,86±0,01 0,025	0,85 0,84/ 0,88	0,85±0,02 0,067	0,84 0,81/ 0,90	>0,05 >0,05
00-03	0,92±0,02 0,051	0,93 0,89/ 0,96	0,86±0,01 0,031	0,85 0,83/ 0,88	0,85±0,02 0,047	0,85 0,83/ 0,87	>0,05 >0,05
03-06	0,89±0,02 0,063	0,88 0,85/ 0,94	0,85±0,01 0,027	0,84 0,83/ 0,86	0,80±0,02 0,058	0,82 0,77/ 0,83	>0,05 >0,05
06-09	0,83±0,02 0,064	0,82 0,78/ 0,87	0,80±0,01 0,039	0,80 0,77/ 0,84	0,79±0,02 0,057	0,79 0,77/ 0,83	>0,05 >0,05
Сутки n2=22 4	n=64		n=96		n=64		<0,001↓ >0,05
	0,86±0,01 0,083	0,86 0,79/ 0,92	0,80±0,01 0,060	0,81 0,75/ 0,85	0,78±0,00 0,075	0,78 0,74/ 0,83	
	n=24		n=36		n=24		
День n2=84	0,79±0,01 0,069	0,79 0,75/ 0,84	0,76±0,01 0,049	0,76 0,73/ 0,80	0,73±0,01 0,068	0,74 0,68/ 0,77	<0,001↓ >0,05
Ночь n2=84	0,91±0,01 0,058	0,91 0,87/ 0,94	0,86±0,00 0,027	0,85 0,83/ 0,88	0,83±0,01 0,060	0,83 0,81/ 0,87	>0,05 >0,05
P3	<0,001		<0,001		<0,001		

Примечание: обозначения аналогичны таблице 21