

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук Губина Дениса Геннадьевича, на диссертационную работу Будкевича Романа Олеговича «Хронофизиологические аспекты пищевого статуса и адаптации в условиях экологического неблагополучия», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных

Автореферат диссертации в полной мере отражает основные положения, результаты и выводы, представленные в диссертационном исследовании, и соответствует требованиям, предъявляемым к данному виду научных работ. Содержание диссертации Будкевича Романа Олеговича соответствует паспорту научной специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

Актуальность избранной темы

Диссертационная работа Будкевича Романа Олеговича посвящена исследованию хронофизиологических аспектов пищевого статуса и адаптации у лиц с вечерне-ночной социальной активностью и вечерним хронотипом, а также изменений, возникающих в условиях экологического неблагополучия, на примере накопления кадмия. В рамках исследования установлены закономерности влияния ночного приема пищи на психоэмоциональное состояние, качество сна и суточные ритмы гормонов, наряду с выявлением генетических и поведенческих особенностей хроноадаптации. Экспериментальная модель на крысах продемонстрировала механизмы кадмий-индуцированного окислительного стресса и его воздействий на циркадианную ритмичность. Изучена эффективность кисломолочного продукта в снижении накопления кадмия и нивелирования его негативных эффектов на суточную динамику биоритмов.

Актуальность исследования определяется необходимостью углубленного понимания механизмов адаптации к меняющимся социально-экологическим условиям, в частности, влияния циркадной ритмичности на физиологические процессы и пищевое поведение. Десинхронизация циркадных ритмов, вызванная нарушениями сна, питания и неадекватными световыми условиями, приводит к снижению адаптивных возможностей организма, особенно у молодежи. Факторы внешней среды, в том числе особенности питания (дефицит полезных и избыток вредных веществ), могут усугублять эту десинхронизацию, при этом влияние отдельных веществ зависит от времени их поступления в организм, учитывая фазы хроночувствительности и хронорезистентности. Хрононутрициология раскрывает взаимосвязь биологических часов и питания, подчеркивая роль хронотипов и экологического стресса. В условиях экологического неблагополучия изучение влияния антиоксидантных пищевых компонентов на циркадную ритмичность и снижение токсического воздействия микроэлементов приобретает особую значимость. Исследование ритмической организации функций в сочетании с анализом социально-экологических факторов и разработкой функциональных продуктов представляет собой

важный вклад в физиологию адаптации и перспективное направление для улучшения здоровья населения в условиях экологического стресса.

К настоящему времени остается недостаточно изученным, в частности, сочетанное влияние вечерне-ночной активности и ксенобиотиков (например, кадмия) на хронофизиологические механизмы адаптации и пищевой статус, особенно у лиц с вечерним хронотипом. Ограничены данные о генетических детерминантах фазовых особенностей циркадной ритмичности, их связи с нарушениями сна, психоэмоциональным состоянием и пищевым поведением в условиях экологического стресса, а также о роли функциональных пищевых компонентов в коррекции токсического воздействия и профилактике десинхроноза, возникающего на фоне дисбаланса микроэлементов. Экспериментальные модели, выявляющие особенности хроноадаптации и механизмы взаимодействия систем, требуют дальнейшего развития. Актуальность темы определяется также необходимостью разработки персонализированных стратегий профилактики и коррекции нарушений пищевого поведения и циркадной дисрегуляции в неблагоприятных условиях.

Таким образом, тема диссертационной работы автора является крайне актуальной, как в плане фундаментальной, так и практической медицины.

Структура и объём диссертации

Диссертация объемом 377 страниц имеет классическую структуру, включающую введение с обоснованием проблемы, актуальностью, значимостью, целью и задачами исследования; обзор литературы; описание материалов и методов; результаты исследования; их обсуждение; заключение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 779 наименований, в том числе 166 русскоязычных источников. Работа проиллюстрирована 43 рисунками и 21 таблицей.

Обзор литературы отличается глубиной и широтой охвата актуальных исследований, посвященных взаимодействию микробиоты кишечника, циркадных ритмов и пищевого поведения. Подробно рассмотрены механизмы влияния микробиома на хроноадаптацию, роль пробиотиков и пребиотиков, а также влияние молочных продуктов и отдельных компонентов пищи на качество сна и снижение токсичности кадмия. Отличительной чертой раздела является системный подход, интегрирующий данные из микробиологии, хронобиологии, нутрициологии и токсикологии, с акцентом на потенциал пищевой коррекции в условиях экологического стресса. Это создает прочную теоретическую основу для дальнейших экспериментальных исследований.

В разделе «Материалы и методы» представлено подробное описание объектов исследования, использованных экспериментальных моделей и примененных методик, включающих хрононутрициологический подход, генетический анализ, оценку физиологических и психоэмоциональных параметров, а также методы изучения воздействия экологических факторов и ксенобиотиков. Отличительной чертой раздела является комплексный междисциплинарный подход, обеспечивающий всестороннее изучение влияния биоритмов и пищевого поведения на процессы адаптации в условиях экологического и социального стресса.

Раздел «Результаты» содержит детальное описание полученных данных, охватывающих хрононутрициологические особенности адаптации к десинхронизирующим факторам, генетические аспекты хронобиологической индивидуальности и её влияние на питание и адаптацию, особенности питания в экологически неблагоприятном регионе, воздействие экологического неблагоприятия на психоэмоциональное состояние и физиологические показатели, результаты *in vitro* и *in vivo* исследований влияния кадмия на антиоксидантную систему крыс, а также особенности циркадианной ритмичности в модели экологического неблагоприятия.

В разделе «Обсуждение» проанализировано влияние кадмия на физиологические и поведенческие показатели животных, механизмы хронотипической регуляции и роль нейромедиаторов, связь эмоциональной устойчивости с метаболизмом, эффективность нутрицевтиков и пробиотиков, а также перспективы интегративного изучения факторов хроноадаптации. Анализ выявил, что кадмий нарушает циркадные ритмы, снижает массу тела, двигательную активность и потребление пищи/воды, повышает дыхательный коэффициент и уровень глюкозы, что указывает на нарушение энергетического обмена. Эти эффекты связаны с окислительным стрессом, гормональным дисбалансом и угнетением гипоталамуса. Различия в реакции активных и пассивных животных подчеркивают индивидуальные особенности хроноадаптации. Функциональные пищевые компоненты и пробиотики с антиоксидантными свойствами перспективны для коррекции токсического влияния кадмия и поддержания гомеостаза. Подчеркнута роль нейромедиаторных систем и структур мозга в адаптации, а также связь эмоциональной устойчивости с метаболизмом у разных хронотипов. Проанализирована эффективность нутрицевтиков и пробиотиков в коррекции дисбаланса микробиоты и предотвращении токсического воздействия. Рассмотрены перспективы интегративного подхода к изучению взаимодействия экологических и социальных факторов в хроноадаптации и поддержании здоровья.

В заключении подчеркивается, что нарушение соответствия режима питания и биоритмов приводит к дисрегуляции ритмических функций и формированию неоптимального пищевого статуса, усугубляемого воздействием ксенобиотиков посредством окислительного стресса и внутренней десинхронизации. Представленная схема (рисунок 43) наглядно демонстрирует возможные пути биоритмологической организации функций при адаптации к факторам внешней среды, способствуя пониманию комплексных механизмов взаимодействия режима питания, экологических стрессоров и биологических ритмов, что делает ее особенно ценной и информативной.

Приведенные в конце работы выводы, сформулированы кратко, логично, обосновано, базируются на полученных автором данных экспериментов, соответствуют цели исследования и поставленным задачам.

Иллюстративный материал в достаточном объеме раскрывает полученные экспериментальные результаты и основанные на них выводы.

Научная новизна результатов и обоснованность основных положений диссертации, выносимых на защиту

Диссертационное исследование Будкевича Романа Олеговича обладает несомненной научной новизной. Новизна и научная значимость исследования заключаются в комплексном выявлении механизмов десинхронизации околосуточных ритмов, обусловленных как генетической предрасположенностью к утреннему или вечернему хронотипу, так и воздействием факторов экологического неблагополучия, в частности, кадмий-индуцированного окислительного стресса. Получены объективные результаты, указывающие, что комплекс данных факторов приводит к формированию неоптимального пищевого статуса и нарушению пищевого поведения. Впервые продемонстрированы индивидуальные особенности адаптации в зависимости от поведенческих характеристик экспериментальных животных, а также установлено, что поведенческие характеристики экспериментальных животных модулируют индивидуальные особенности адаптации к воздействию кадмия.

Значимым достижением диссертационной работы Будкевича Р.О. является анализ эффективности инновационного кисломолочного продукта с антиоксидантной активностью, обладающего способностью компенсировать негативное воздействие экологических факторов и улучшать пищевой статус населения, проживающего в неблагоприятных условиях. Полученные результаты вносят существенный вклад в развитие теоретических представлений в области хрононутрициологии и открывают перспективные направления для разработки персонализированных стратегий функционального питания, учитывающих хронотипологические и экологические факторы.

Автор выносит на защиту положения, касающиеся механизмов рассогласования циркадных ритмов, обусловленных взаимодействием хронотипических особенностей индивида и экологического стресса, приводящих к формированию неоптимального пищевого статуса и нарушениям пищевого поведения; а также эффективность разработанного кисломолочного продукта с антиоксидантной активностью для снижения уровня кадмия и поддержания циркадианной ритмичности в условиях экологического неблагополучия.

Выносимые на защиту положения являются обоснованными, поскольку подтверждены комплексными экспериментальными исследованиями, включающими анализ пищевого поведения с учетом хронотипологии, моделированием экологического стресса на животных и комплексом биохимических анализов влияния функционального кисломолочного продукта; полученные данные демонстрируют статистически значимые изменения в показателях пищевого статуса, уровня окислительного стресса и предполагают особенности суточной динамики, в целом свидетельствуя о высокой научной достоверности и практической значимости результатов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Работа Будкевича Р.О. имеет как фундаментальное, так и прикладное значение. Полученные результаты вносят вклад в понимание взаимосвязи хрононутрициологии, экологического стресса и индивидуальной

хроноадаптации, открывая перспективы для разработки функциональных продуктов питания, ориентированных на жителей экологически неблагоприятных регионов.

Внедрение результатов. Результаты исследования внедрены в учебный процесс Северо-Кавказского федерального университета (СКФУ) и использованы для разработки курса “Основы физиологии питания” магистерской программы “Биотехнология продуктов функционального питания и биологически активных веществ” (акт внедрения от 29.08.2024). Также зарегистрирована база данных, содержащая информацию о сне и пищевом поведении молодежи в Ставропольском крае (свидетельство №2025620502 от 28.01.2025).

Достоверность результатов исследования

Высокая степень достоверности полученных результатов обусловлена применением комплексного методологического подхода, включающего как субъективные (анализ пищевых дневников, анкетирование для оценки паттернов сон-бодрствование), так и объективные инструментальные методы измерения физиологических параметров у человека.

В дополнение к этому, экспериментальное моделирование экологического неблагополучия на животных с использованием лабораторных, аналитических и статистических методов обеспечило системный и многоаспектный анализ циркадианных ритмов гормональной регуляции и метаболических процессов. Интеграция разнородных методов и различных уровней исследования повышает надежность и воспроизводимость представленных данных, подтверждая их научную обоснованность и валидность.

Объем проведенных экспериментов, размер выборок достаточен для проведения статистической обработки и анализа данных. Надежность результатов обеспечивается достаточным объемом выборок и применением валидированных методов: генотипирования (ПЦР, AS-ПЦР, RFLP), психофизиологических тестов, иммуноферментного анализа (ИФА), хроматографии и электрофореза. В экспериментах на животных использованы стандартизированные методики оценки поведения, метаболизма и биохимии с многократным контролем. Анализ кадмия выполнен высокоточными вольтамперометрическими и атомно-абсорбционными методами. Антиоксидантная активность и структура эритроцитов оценены амперометрическими, спектрофотометрическими, микроскопическими и нанотехническими методами. Статистическая обработка включала параметрические и непараметрические тесты, дисперсионный, корреляционный и регрессионный анализы, а также косинор-анализ для циркадианных ритмов. Методология подробно описана и гарантирует воспроизводимость данных.

Оригинальность и научная значимость результатов подтверждены публикациями: 70 печатных работ и база данных. В их числе 19 статей в рецензируемых изданиях, в том числе 9 в журналах ВАК РФ и 10 в международных базах Web of Science и Scopus. Результаты широко представлены на всероссийских и международных конференциях, обеспечивая обсуждение и экспертную оценку научным сообществом.

Замечания и вопросы по диссертации

Диссертация отличается хорошим литературным и академичным стилем изложения. В целом, текст написан грамотно и доступно, несмотря на отдельные опечатки и незавершенные фразы (например, на стр. 201).

В качестве дискуссии, предлагаю рассмотреть следующие вопросы, касающиеся методических подходов и их интерпретации:

1. Насколько информативны с хронобиологических позиций двукратные измерения показателей (особенно для показателей с ярко выраженной циркадной динамикой, мелатонин, кортизол и лептин), как при анализе полученных результатов учитывали зависимость значений данных показателей от фазовых вариаций, обусловленных различиями хронотипа?

2. Учитывая отсутствие группы чистого контроля, сложно однозначно интерпретировать влияние кисломолочного продукта на сохранение циркадианной ритмичности, особенно в контексте возможных нарушений ритма потребления пищи, вызванных кадмием. Не могли бы Вы уточнить, как оценивалось влияние самого кисломолочного продукта на циркадные ритмы и каким образом были исключены альтернативные интерпретации, учитывая потенциальные фазовые различия между группами, выявленные на рисунках?

3. Не могли бы Вы уточнить, в какой момент времени происходило максимальное поступление кадмия в организм крыс? Если кадмий давался с пищей *ad libitum*, то учитывалась ли при анализе данных возможная связь времени максимального потребления пищи и хроночувствительности к кадмию?

4. Известно ли о каких-либо конкретных сигнальных путях или молекулярных взаимодействиях, посредством которых кадмий может вмешиваться в работу “часовых” генов или связанных с ними факторов транскрипции, что, в конечном итоге, приводит к нарушению циркадной регуляции двигательной активности крыс? Какие из этих механизмов представляются наиболее вероятными в контексте полученных Вами результатов?

5. Ваши результаты о связи генов *PER3* и *RORα* с хронотипом расходятся с данными биобанков, где связь с данными полиморфизмами не была найдена. Какие, на Ваш взгляд, факторы или особенности Вашего исследования могли привести к таким расхождениям?

6. В заключении диссертации упоминается о большей “лабильности ритмостаза” у юношей по сравнению с девушками. Чтобы лучше понять, как именно это проявляется в контексте Вашего исследования, не могли бы Вы немного подробнее рассказать о том, что Вы подразумеваете под “лабильностью ритмостаза”, как Вы ее измеряли в своей работе и какие факторы, по Вашему мнению, могут обуславливать эти наблюдаемые половые различия?

Вышеперечисленные вопросы не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы и не ставят под сомнение обоснованность положений и выводов.

Заключение

Диссертационное исследование Будкевича Р.О. посвящено изучению хронофизиологических аспектов пищевого статуса и адаптации в условиях экологического неблагополучия, с акцентом на выявлении закономерностей хроноадаптации и роли микробиоты кишечника, хронобиотиков и пищевых компонентов в модуляции циркадных ритмов и снижении токсического воздействия.

Диссертационное исследование Будкевича Романа Олеговича «Хронофизиологические аспекты пищевого статуса и адаптации в условиях экологического неблагополучия», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных является законченной научно-квалификационной работой, которая по актуальности темы, адекватности использованных методов, новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 16.10.2024), а её автор, Будкевич Роман Олегович, несомненно, заслуживает присуждения искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.5. – Физиология человека и животных.

24 июля 2025



Губин Д.Г.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор

Специальность: 03.03.01 – «физиология»

Губин Денис Геннадьевич

Заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Университетского НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины, профессор кафедры биологии
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Тюменский государственный медицинский университет"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

В соответствии с приказом Минобрнауки России от 01.07.2015 № 662 «Об определении состава информации о государственной научной аттестации для включения в Федеральную информационную систему государственной научной аттестации», согласие на обработку персональных данных подтверждаю.

625023, г. Тюмень,

ул. Одесская, д. 54

E-mail: dgubin@tyumsmu.ru

+7(3452)203093

www.tyumsmu.ru

Заверено:

Дата



25 июля 2025 г.

В диссертационный совет Д 004.038.01
созданный на базе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
«Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»

СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

По диссертации **Будкевича Романа Олеговича «Хронофизиологические аспекты пищевого статуса и адаптации в условиях экологического неблагополучия»**, представленной на соискание ученой степени **доктора биологических наук** по специальности **1.5.5. – Физиология человека и животных**

№п/п	Фамилия. Имя, Отчество	Дата рождения, гражданство	Основное место работы, должность (полное название организации, почтовый индекс, адрес, телефон, e- mail, web-сайт организации)	Ученая степень, звание	Шифр и специальность, по которой была защищена диссертация	Основные работы в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет по профилю оппонируемой диссертации
1	2	3	4	5	6	7
1	Губин Денис Геннадьевич	09.09.1973 РФ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерство здравоохранения	доктор медицински х наук, профессор	Докторская диссертация 03.00.13 - Физиология.	1. Gubin D. , Danilenko K., Stefani O., et al. Light Environment of Arctic Solstices is Coupled With Melatonin Phase-Amplitude Changes and Decline of Metabolic Health // Journal of Pineal Research. – 2025. – Vol. 77, No. 1. – DOI 10.1111/jpi.70023. (WOS, Scopus, PubMed) 2. Gubin D. , Weinert D., Stefani O., et al. Wearables in Chronomedicine and Interpretation of Circadian Health // Diagnostics (Basel). – 2025. – Vol. 15, No. 3. – DOI 10.3390/diagnostics15030327. (WOS, Scopus, PubMed) 3. Gubin D. , Kolomeichuk S., Danilenko K., et al. Light Exposure, Physical Activity, and Indigeneity Modulate Seasonal Variation in NR1D1 (REV-ERB α) Expression //

			Российской Федерации, заведующий лабораторией хронобиологии и хрономедицины Университетского НИИ медицинских биотехнологий и биомедицины, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54, телефон: 8 (3452) 690-700; E-mail tgmu@tyumsmu.ru www.tyumsmu.ru		Biology (Basel). – 2025. – Vol. 14, No. 3. DOI 10.3390/biology14030231. (WOS, Scopus, PubMed) 4. Gubin D., Boldyreva J., Stefani O., et al. Higher vulnerability to poor circadian light hygiene in individuals with a history of COVID-19 // Chronobiology International. – 2025. – Vol. 42, No. 1. – DOI 10.1080/07420528.2024.2449015. (WOS, Scopus, PubMed) 5. Sato M., Roszak M., Hashimoto T., Kołodziejczak B., Gubin D., et al. Comparison of chronotype and learning motivation in medical university students // BMC Medical Education. – 2024. – Vol. 24, No. 1. – DOI 10.1186/s12909-024-06177-5. (WOS, Scopus, PubMed) 6. Gubin D., Borisenkov M., Kolomeichuk S., et al. Evaluating circadian light hygiene: Methodology and health implications // Russian Open Medical Journal. – 2024. – Vol. 13, No. 4. – DOI 10.15275/rusomj.2024.0415. (WOS, Scopus) 7. Gubin D., Danilenko K, Stefani O, et al. Blue Light and Temperature Actigraphy Measures Predicting Metabolic Health Are Linked to Melatonin Receptor Polymorphism // Biology. – 2024. – Vol. 13, No. (1) 22. – DOI10.3390/biology13010022. (WOS, Scopus, PubMed) 8. Gubin D., Vetoshkin A., Shurkevich N., et al. Chronotype and lipid metabolism in Arctic Sojourn Workers // Chronobiology International. – 2023. – Vol. 40, No. 9. – DOI 10.1080/07420528.2023.2256839. (WOS, Scopus, PubMed) 9. Южакова А. Е., Нелаева А. А., Нелаева Ю. В, Губин Д.Г. Использование амплитудно-фазовых параметров циркадианных ритмов в качестве диагностических маркеров нарушений углеводного обмена // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 1. – DOI 10.14341/omet12781. (BAK, Scopus) 10. Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., et al. Daytime Lipid Metabolism Modulated by CLOCK Gene Is Linked to Retinal Ganglion Cells Damage in Glaucoma // Applied
--	--	--	---	--	--

Согласен на обработку персональных данных.

Официальный оппонент

Дата. 26.07.2025


Губин Денис Геннадьевич

