

На правах рукописи



Полугрудов Артём Сергеевич

**ОСОБЕННОСТИ РИТМА СНА-БОДРСТВОВАНИЯ И ПИЩЕВОГО
ПОВЕДЕНИЯ У ЛЮДЕЙ С СОЦИАЛЬНЫМ ДЖЕТЛАГОМ**

1.5.5. – Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Сыктывкар – 2023

Работа выполнена в Институте физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель: **Попов Сергей Владимирович**, доктор биологических наук, доцент

Официальные оппоненты: **Будкевич Роман Олегович**, кандидат биологических наук, доцент, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой и промышленной биотехнологии (г. Ставрополь); **Вербицкий Евгений Васильевич**, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный научный сотрудник лаборатории наземных экосистем (г. Ростов-на-Дону)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт Петербург).

Защита диссертации состоится «27» декабря 2023 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 004.038.01 в Институте физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» по адресу 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, д. 50, olga-parshukova@mail.ru

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

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Паршукова О.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Циркадианная система поддерживает ритмичность метаболических процессов с периодом около 24 часов (Fatima, Rana, 2020). При рассогласовании околосуточных ритмов, или десинхронозе, наблюдается нарушение регуляции физиологических процессов, что может иметь негативные последствия для здоровья и работоспособности человека. Поэтому, в последнее время интенсивно изучаются десинхронозы, в том числе возникающие при быстром перемещении через несколько часовых поясов (джетлаге) и сменном или ночном режиме труда (Hulsegge et al., 2018; Walker et al., 2021). При рассогласовании биологических и социальных ритмов возникает такой вид десинхроноза, как социальный джетлаг (СДЛ), который характеризуется сокращением продолжительности сна в рабочие/учебные дни и более долгим сном в выходные дни. При этом середина фазы сна в выходные дни сдвигается на более позднее время относительно таковой в рабочие дни (Wittmann et al., 2006). Эта форма нарушения циркадианных ритмов наблюдается на протяжении длительного периода жизни, связанного с активной учебной или трудовой деятельностью человека, и может иметь негативное влияние на здоровье человека как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Показано, что СДЛ сопровождается снижением качества сна, уменьшением работоспособности, гипертонией, воспалением. В долгосрочной перспективе СДЛ способствует увеличению риска развития ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, опухолевых и сердечно-сосудистых заболеваний, а также когнитивных нарушений (Caliandri et al., 2021).

Степень разработанности темы исследования. Известно, что СДЛ является широко распространенным явлением. Согласно имеющимся подсчетам около 70% студентов и работающих людей имеет СДЛ один и более часа, при этом СДЛ снижается с возрастом (Borisikov et al., 2017). В ряде крупных исследований было показано, что СДЛ более 2 часов встречается у 44-79% подростков (Cetiner et al., 2021; Turunen et al., 2021; Нена, Гарму, 2020). Считается, что проблемы, связанные с СДЛ, прежде всего являются следствием сокращения сна в рабочие дни, а не более долгим сном в выходные дни (Roenneberg et al., 2019). Предположительно, возникновение долга сна в рабочие дни, приводит к снижению качества сна и изменению структуры сна при СДЛ (Caliandri et al., 2021).

Ритм сна-бодрствования в ночное время характеризуется чередованием фаз и стадий сна, а также их длительностью и интенсивностью (Ковальзон, 2011). При расстройствах сна изменяется активность мозга, а именно наблюдаются изменения в длительности фаз медленного и быстрого сна, что в итоге может являться причиной развития нейродегенеративных заболеваний (Wu et al., 2019; D'Atri et al., 2021) и инсульта (McDermott et al., 2018). В период бодрствования для человека с расстройством сна характерны нарушения умственной работоспособности (Cousins, Fernbndez, 2019) и регуляции аппетита (Antza et al., 2021). Влияние СДЛ на такие физиологические параметры, как длительность отдельных фаз сна, изменение

температуры тела, частоты сердечных сокращений и количество телодвижений во время ночного сна ранее не изучалось.

Суточный ритм приема пищи служит внешним синхронизирующим сигналом для циркадианной системы (Stephan, 2002). Хорошо известно, что стремление к приему пищи, лежащее в основе пищевого поведения, подчиняется динамике изменения концентрации в крови гормонов, регулирующих аппетит. Сдвиг суточного ритма приема пищи на более позднее время суток (Kaur et al., 2021), беспорядочный прием пищи (Alsayid et al., 2022) и “пищевой джетлаг” (Kaur et al., 2023) связаны с увеличением индекса массы тела. Как положительное, так и отрицательное влияние на функцию циркадианной системы человека может оказывать состав потребляемой пищи. Известно, что некоторые продукты питания являются источниками хронобиотиков - биологически активных веществ, которые оказывают прямое влияние на функцию циркадианной системы и, таким образом, могут увеличить синхронизацию циркадианных ритмов (Borisenkov et al., 2023). Так, сообщалось о положительном влиянии мелатонина, содержащегося в пище, или его предшественника триптофана на функцию сна (Howatson et al., 2012; Losso et al., 2018), самочувствие (Bravo et al., 2013) и здоровье (Nagata et al., 2021) молодых и взрослых людей. Однако, режим питания и особенности диеты людей с СДЛ остаются малоизученными; также не известно, как СДЛ влияет на механизмы, регулирующие аппетит до, во время и после приема пищи.

Цель исследования - выявить особенности ритма сна-бодрствования и пищевого поведения у людей с СДЛ.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Определить частоту встречаемости СДЛ и установить связь СДЛ с качеством и продолжительностью сна.
2. Оценить структуру сна у людей с СДЛ.
3. Изучить изменения температуры запястья в дневное и ночное время у людей с СДЛ.
4. Определить рацион питания у людей с СДЛ.
5. Выявить особенности режима питания у людей с СДЛ.
6. Сравнить динамику формирования аппетита у людей с разным СДЛ.

Научная новизна исследования. Получены новые знания о состоянии циркадианной системы у людей с СДЛ. Впервые показано, что у людей с СДЛ изменяется структура ночного сна, снижается амплитуда суточного ритма температуры запястья. На основании данных о низком потреблении людьми с СДЛ мелатонин-содержащих продуктов на ужин и пищевых волокон на завтрак разработана научная идея о влиянии рациона питания на характеристики ночного сна, обогащающая научную концепцию о взаимосвязи ритма сна-бодрствования и пищевого поведения у людей с десинхронозом. Определение количества мелатонина, получаемого с пищей, предложено в качестве нового экспериментального подхода, позволяющего точнее выявлять особенности ритма сна-бодрствования при нарушениях циркадианного ритма. Установлена зависимость ряда параметров сна

от таких особенностей пищевого поведения людей с СДЛ как середина пищевого окна и пищевой джетлаг. Данные о рассогласовании висцеральных ощущений наполненности желудка и чувства сытости после приема пищи позволили предложить оригинальные суждения о механизмах нарушения регуляции аппетита при СДЛ. Впервые показано, что нездоровые пищевые привычки, такие как потребление большого количества жиров, масел, мяса и алкоголя в большей степени связаны с СДЛ, чем с хронотипом или продолжительностью сна.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные подтверждают представление о том, что нарушение циркадианного ритма в виде СДЛ широко распространено среди лиц молодого возраста. Результаты об изменении пищевого поведения при СДЛ доказывают положения концепции о взаимосвязи между ритмом сна-бодрствования и режимом питания, которые расширяют представления о ритмичности физиологических процессов и поведенческих реакций. Полученные результаты имеют важное научно-практическое значение для понимания механизма синхронизирующего действия суточного ритма приема пищи как внешнего сигнала для циркадианной системы. Данные по структуре сна позволяют предположить, что снижение качества сна при СДЛ может быть обусловлено изменением соотношения фаз быстрого и медленного сна между рабочими/учебными и выходными днями. Снижение температуры запястья при засыпании и во время сна указывает на меньшую теплоотдачу через периферические сосуды у людей с СДЛ, что, в свою очередь, свидетельствует о нарушении механизмов регуляции сна при данном виде десинхронозов.

Учитывая негативное влияние СДЛ на качество сна, невербальный интеллект и пищевое поведение представляется актуальным своевременное выявление и коррекция нарушений ритма сна бодрствования у учащейся молодежи. Результаты работы могут быть использованы для разработки новых подходов к коррекции СДЛ с помощью увеличения в рационе питания мелатонина. Снижение амплитуды суточного ритма температуры запястья предлагается использовать как объективный маркер СДЛ.

Методология и методы исследования. Анализ ритма сна-бодрствования проведен в слепом поперечном исследовании методом анкетирования, а также с помощью инструментального измерения физиологических параметров в отдельных группах испытуемых. Структура ночного сна, пищевой рацион и режим питания анализировались на основе данных, которые собирались в течение 7 дней. Работа выполнена с использованием лабораторных сертифицированных приборов и реактивов. Для статистической обработки применялась лицензионная программа Statistica 10, SPSS версия 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, США) и Microsoft Excel 2007.

Положения, выносимые на защиту:

1. Люди с СДЛ имеют меньшую продолжительность, долг и низкое качество сна. Амплитуда суточного ритма температуры запястья у людей с СДЛ ниже, чем у людей без СДЛ.

2. В выходные дни у людей с СДЛ длительность стадии глубокого сна фазы медленного сна сокращается, а длительность фазы быстрого сна увеличивается по сравнению с рабочими/учебными днями.
3. Рацион питания при СДЛ характеризуется снижением потребления мелатонин-содержащих продуктов на ужин и пищевых волокон на завтрак.
4. Режим питания при СДЛ характеризуется «пищевым джетлагом», который проявляется в более позднем завтраке в выходные дни по сравнению с рабочими/учебными днями и увеличении потребления калорий после 21:00 часа в выходные дни.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов исследования подтверждается объёмом фактического материала и использованием современных методов статистической обработки данных.

Основные результаты исследования представлены на: XII Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, Россия, 2016 г.); XV Международном конгрессе «Европейского сообщества по изучению биологических ритмов» (Амстердам, Нидерланды, 2017 г.); XV Всероссийской молодежной научной конференции «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике» (Сыктывкар, Россия, 2018 г.); IV Международном форуме по когнитивным нейронаукам “Cognitive Neuroscience – 2021” (Екатеринбург, Россия, 2021); XXIV съезде Физиологического Общества им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия, 2023 г.).

Апробация диссертации состоялась 27 сентября 2023 г. (протокол № 4) на заседании Учёного совета ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Личное участие автора в получении результатов. Автором были определены цель и задачи исследования, освоены методы исследования. Автором был проведен набор и опрос людей, обработаны анкеты и составлены базы данных, проведены исследования и статистический анализ данных. При непосредственном участии автора были написаны тексты научных публикаций. Результаты исследований представлены на конференциях, написана рукопись диссертации и автореферата. По материалам диссертации опубликовано 6 работ, в том числе в журналах, индексируемых в международных базах цитирования *Scopus* и *Web of Science* – 5, и в национальной библиографической базе научных публикаций *РИНЦ* – 1.

Соответствие паспорту научной специальности. Диссертация соответствует области исследований «9. Анализ характеристик и изучение механизмов биоритмов физиологических процессов» паспорта специальности 1.5.5. - Физиология человека и животных (биологические науки).

Легитимность исследования. Исследование выполнено в рамках плановой темы НИР «Когнитивные функции при десинхронозе у человека на Севере» (№ГР АААА-А16-116040110022-4). Работа частично поддержана средствами Комплексной программы УрО РАН «Воспаление низкой интенсивности у людей с нарушением циркадианного ритма на Севере» (грант № 15-3-4-50) и гранта РФФИ «Пищевая зависимость у молодых жителей Севера с нарушенным циркадианном ритмом»

(№18-013-00079). Протоколы исследований одобрены независимым локальным Комитетом по Этике ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (протокол от 26 ноября 2014 года).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка сокращений, списка литературы. Работа содержит 37 рисунков и 21 таблицу.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Обзор литературы включают в себя общую характеристику циркадианной системы человека, влияние СДЛ на самочувствие человека, цикл сон-бодрствование и фазы сна, взаимосвязь когнитивных функций и биологических ритмов, и пищевое поведение человека при десинхронозах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анкетирование участников исследования. Работа выполнена на базе Отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар). Набор людей производился через социальные сети и объявления в СГУ им. Питирима Сорокина, Сыктывкарском лесном институте, Сыктывкарском гуманитарно-педагогический колледже им. И.А. Куратова. Все участники получали подробную информацию о проводимом исследовании и давали информированное согласие на участие в исследовании. Участие в исследованиях было добровольным и анонимным. Главным критерием отбора для анализа являлся режим труда/учебы – 5-6 дней с 1-2 выходными днями. Первоначально в исследовании приняли участие 1988 человек. Затем из анализа было исключено 273 человека, попавших под критерии исключения (острые заболевания, диабет, сменный и ночной режим труда, интенсивная физическая нагрузка, употребление снотворных препаратов, использование будильника по выходным, плохо или не до конца заполненная анкета). Таким образом, для дальнейшего анализа были использованы данные 1715 человек. Все добровольцы заполняли анкету участника исследования (пол, возраст, образование, вес, рост, окружность талии), Мюнхенский опросник для оценки хронотипа (Roenneberg et al., 2003), Питтсбургский тест для оценки качества сна (Buysse et al., 1989), Шкалу депрессии Бека (Beck et al., 1961), Шкалу оценки уровня реактивной и личностной тревожности Спилбергера, Клиническая шкалу гнева, Голландский опросник пищевого поведения (van Strien et al., 1986), Опросник для оценки субъективной усталости (Vercoulen et al., 1994). СДЛ был рассчитан с помощью Мюнхенского опросника для оценки хронотипа как разница средин фаз сна в выходные и рабочие/учебные дни.

Определение длительности фаз сна во время ночного сна. Исследование проводилось с ноября 2021 по февраль 2022 года в г. Москва на 21 добровольце обоего пола (55% женщин) в возрасте от 22 до 37 лет. Определение длительности фаз сна во время ночного сна проводилось с помощью беспроводного

энцефалографического устройства Dreem2 (Франция), с которым испытуемые спали в течение 7 ночей, с понедельника по воскресенье. Анализировались продолжительность сна, фаз и стадий сна, количество движений во сне, частота сердечных сокращений, частота дыхания в минуту, количество пробуждений (Пучкова и др., 2019).

Определение суточного ритма температуры запястья. Исследование проводилось с середины февраля по апрель 2015 года в г. Сыктывкаре на 62 добровольцах обоего пола (57% женщин) в возрасте от 19 до 29 лет. Температура запястья регистрировалась каждые 10 мин в течение 7 дней с помощью датчика температуры iButton DS1922L (Maxim, США), который был зафиксирован на внутренней стороне запястья неведущей руки (Sarabia et al., 2008).

Оценка рациона питания. В исследовании приняли участие 282 человека из Республики Коми (г. Сыктывкар (n=196), с. Объячево (n=36), с. Ижма (n=50)) обоего пола (53,2% женщин) в возрасте от 15 до 25 лет. Рацион питания человека оценивался с помощью опросника по изучению частоты потребления пищи за прошедший месяц. Участников также просили указать количество стандартных (предлагаемых в столовой) порций, стаканов или кусочков еды, съедаемых за один раз (Borisenkov et al., 2019).

Фактическое потребление пищи фиксировали с помощью дневника питания, который участники заполняли в течение 7 дней. Каждому участнику были даны подробные инструкции по заполнению дневника питания с использованием пищевого атласа (Мартинчик и др., 1995). Энергетический и питательный состав пищевых продуктов были получены из базы данных состава пищевых продуктов для эпидемиологических исследований в России (Скурихин, Тутельян, 2002). Были рассчитаны: (а) «пищевое окно», представляющее собой длительность времени от первого после пробуждения (завтрака) до последнего перед сном (ужина) приема пищи; (б) середина «пищевого окна», которое определяется как среднее время (в часах) между первым и последним приемом пищи; (в) «пищевой джетлаг», который рассчитывается как разница между серединами пищевого окна в выходные и рабочие/учебные дни и (г) доля калорий, потребляемых после 21:00, выраженная в % от суточного потребления (Mota et al., 2019). Данные дневника питания также использовались для оценки потребления пищевого мелатонина в течение дня (на завтрак, обед и ужин).

Оценка аппетита во время тестового приема пищи. Исследование проводилось с ноября 2015 по март 2016 года в г. Сыктывкаре на 66 добровольцах обоего пола (71,2% женщин) в возрасте от 18 до 37 лет. Участникам был предложен тестовый завтрак, состоящий из пиццы и бутилированной воды *ad libitum*. Для субъективной оценки аппетита использовали 10-см визуальную аналоговую шкалу (Flint et al., 2000), переведенную на русский язык (б-Кронбаха = 0,86). Измерения проводились до и после приема пищи каждые полчаса в течение двух часов.

Статистическая обработка результатов. Полученные данные были обработаны программами Statistica 10, SPSS версия 20 (SPSS, Inc., Chicago, IL, США)

и Microsoft Excel 2007. Данные представлены как $M \pm SD$. Нормальность распределения была оценена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Значимость различий была определена при помощи U-критерия Манна-Уитни, T-критерия Вилкоксона, z-критерия для долей, t-критерия Стьюдента, регрессионного и дисперсионного (ANOVA) анализов, логистической регрессии с поправкой Бонферрони, однофакторного ковариационного анализа (ANCOVA) и парного сравнения (*post hoc*) критерия Тьюки. Для расчета акрофазы, амплитуды и мезора суточного ритма температуры запястья был использован Косинор анализ (Cosinor analysis) (Refinetti et al., 2007).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости СДЛ, продолжительность и качество сна у людей с СДЛ. Согласно данным Мюнхенского опросника для оценки хронотипа СДЛ среди обследованных лиц ($n=1715$ чел.) составляет в среднем $1,9 \pm 1,3$ часа. Обнаружено, что лица с отрицательным СДЛ (33 человека) и СДЛ менее 1 часа составляют 24% от всей выборки. Сорок девять процентов опрошенных лиц имеют СДЛ от 1 до 2 часов, тогда как у 27% опрошенных СДЛ превышает 2 часа.

Люди с СДЛ более 2 часов спят в среднем за неделю на 0,3 и 0,4 ч меньше, чем люди с СДЛ от 1 до 2 часов и СДЛ менее 1 часа, соответственно (Рис. 1А). При этом продолжительность сна на 0,7 часов меньше в рабочие/учебные дни и на 1,2 ч больше в выходные дни при СДЛ более 2 часов, чем при СДЛ менее 1 часа (Рис. 1А). Латентность сна не отличается у людей с разным СДЛ. Инертность сна у людей с СДЛ более 2 часов больше, чем у лиц с СДЛ менее 1 часа на 7 и 13 мин в среднем за неделю и в выходные дни, соответственно (Рис. 1Б). Обнаружено, что у людей с СДЛ более 2 часов эффективность сна составляет $91,5 \pm 5,9\%*$, ($*p < 0,02$ vs СДЛ менее 1 часа, критерий Тьюки) с СДЛ от 1 до 2 часов - $92,5 \pm 7,7\%$, с СДЛ менее 1 часа - $93,0 \pm 7,6\%$.

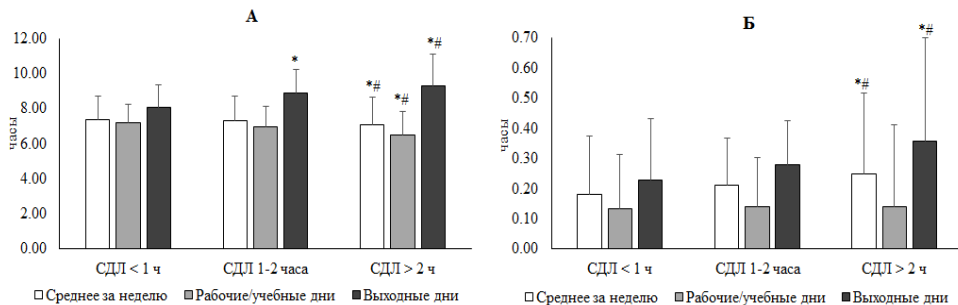


Рисунок 1 – Продолжительность (А) и инерция (Б) сна среди лиц с разным СДЛ.

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч; # – $p < 0,05$ vs СДЛ 1-2 часа.

У 50% людей в группе с СДЛ более 2 часов продолжительность сна меньше нижней границы нормальной продолжительности сна (Рис. 2А). Долг сна составляет $2,9 \pm 1,7$ и $2,0 \pm 1,2$ ч у людей с СДЛ более 2 часов и СДЛ от 1 до 2 часов, соответственно, тогда как у людей с СДЛ менее 1 часа долга сна не наблюдается (Рис. 2Б).

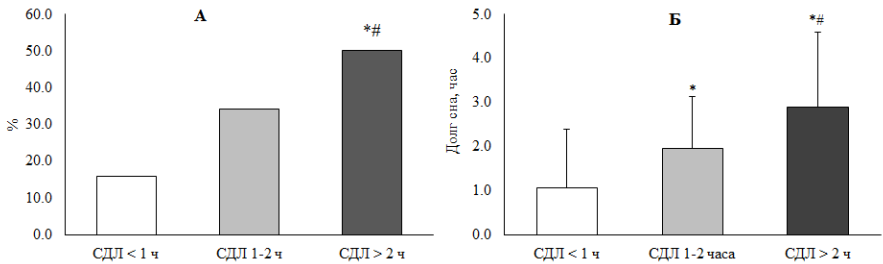


Рисунок 2 – Доля лиц с продолжительностью сна менее 6/7 ч (взрослые/подростки) в рабочие дни (А) и долг сна (Б) среди лиц с разным СДЛ.

Примечание - * - $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч; # - $p < 0,05$ vs СДЛ 1-2 часа.

С помощью Питтсбургского теста установлено, что 702 из 1715 опрошенных людей (40,9%) имеют низкое качество сна. При этом качество сна снижается с увеличением СДЛ ($R = 0,107$; $p < 0,05$) (Рис.3). Доля лиц с низким качеством сна составляет 21,8, 35,6 и 42,6%* (* - $p < 0,02$ по сравнению с группой СДЛ менее 1 часа) среди лиц с СДЛ менее 1 часа, СДЛ от 1 до 2 часов и СДЛ более 2 часов, соответственно.

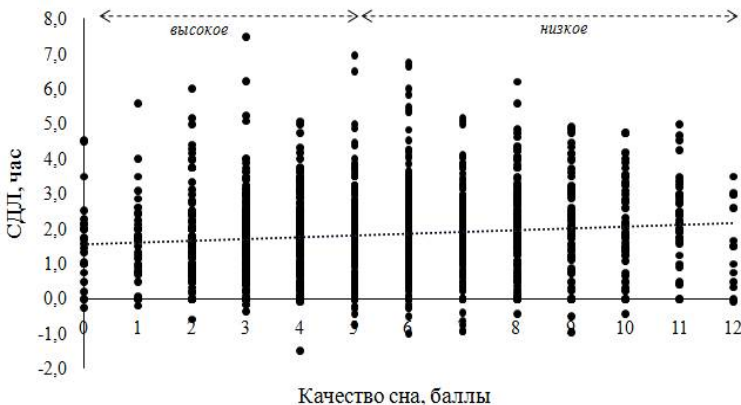


Рисунок 3 – Взаимосвязь СДЛ и качества сна (n=1715).

Обнаружено, что лица с поздним хронотипом и СДЛ менее 2 часов демонстрируют более высокий интеллект в тесте Равена, чем лица с промежуточным и ранним хронотипом. Однако, при СДЛ более 2 часов невербальный интеллект не отличается у лиц с разными хронотипами.

Структура ночного сна у людей с СДЛ. Согласно данным анализа гипнограмм средняя за неделю продолжительность ночного сна составила $6,9 \pm 0,6$ и $6,8 \pm 0,5$ ч у людей с СДЛ более 1 часа и СДЛ менее 1 часа, соответственно ($p > 0,05$; Рис.4А). Установлено, что в рабочие/учебные дни люди с СДЛ более 1 часа спят на 1,0 час меньше, чем люди с СДЛ менее 1 часа ($5,6 \pm 0,8$ и $6,6 \pm 0,7$ ч, соответственно), а в выходные дни на 1,1 часа больше, чем люди с СДЛ менее 1 часа ($8,1 \pm 0,1$ и $7,0 \pm 0,8$ ч, соответственно). При этом, анализ гипнограмм у людей с СДЛ более 1 часа выявил сокращение на 0,6 часа стадии легкого сна, которое наблюдается в рабочие/учебные дни (Рис.4Б). Отмечено, что у людей с СДЛ более 1 часа фаза быстрого сна в среднем за неделю длиннее на 0,5 часа, а в выходные дни на 1,0 час, чем у людей без СДЛ (Рис.4Г).

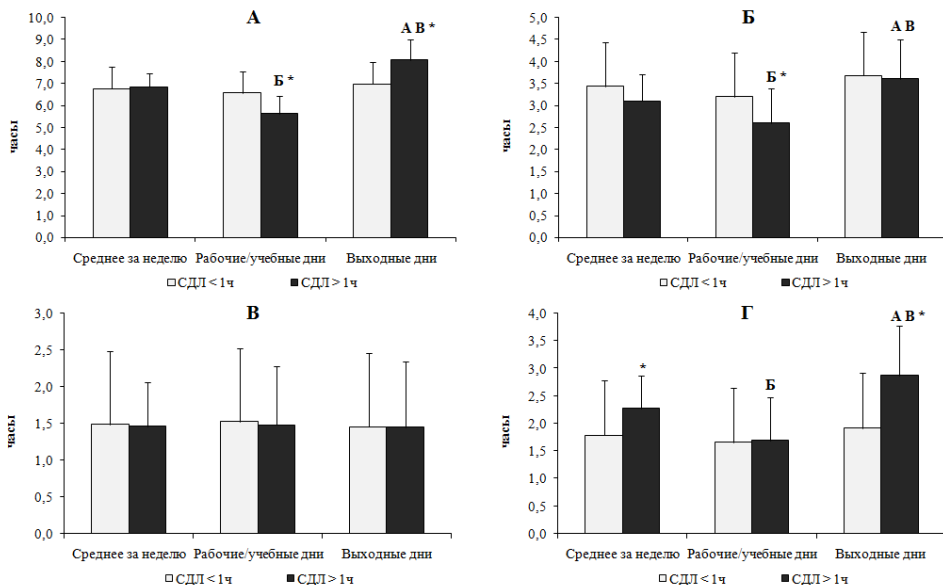


Рисунок 4 – Влияние СДЛ на общую продолжительность сна (А), продолжительность стадии легкого (Б), глубокого (В) и фазы быстрого (Г) сна по данным датчика регистрации сна.

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч; ^{А и В} – $p < 0,05$ vs рабочие/учебные дни и vs среднее за неделю, соответственно; ^Б – $p < 0,05$ vs среднее за неделю.

В целом, структура сна людей с СДЛ менее 1 часа соответствует нормальной структуре сна здорового человека. Фаза медленного сна, включающая стадии легкого и глубокого сна, и фаза быстрого сна составляют $73,7 \pm 6,1$ и $27,3 \pm 4,5\%$, соответственно (Рис.5А). Установлено, что у людей с СДЛ более 1 часа фаза быстрого сна в среднем за неделю длиннее на 6%, а в выходные дни на 8%, чем у людей с СДЛ менее 1 часа. При этом у людей с СДЛ более 1 часа в выходные дни стадия легкого сна на 7% короче, чем у людей с СДЛ менее 1 часа.

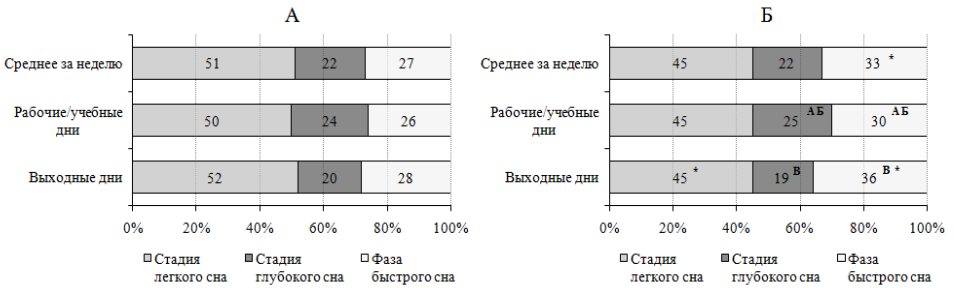


Рисунок 5 – Структура сна людей с СДЛ менее 1 часа (n=11) (А) и с СДЛ более 1 часа (n= 10) (Б).

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч; ^{А и В} – $p < 0,05$ vs рабочие/учебные дни и vs среднее за неделю, соответственно; ^В – $p < 0,05$ vs среднее за неделю.

Показано, что у людей с СДЛ более 1 часа наблюдаются различия в структуре сна между рабочими и выходными днями (Рис.5Б), в то время как у людей с СДЛ менее 1 часа структура сна остается постоянной в течение недели (Рис.5А). Обнаружено, что при СДЛ более 1 часа стадия глубокого сна в рабочие/учебные и выходные дни составляет $25,8 \pm 6,3$ и $19,5 \pm 6,9\%$ ($p = 0,01$), соответственно, а фаза быстрого сна в рабочие/учебные и выходные дни составляет $30,8 \pm 6,6$ и $36,5 \pm 6,8\%$ ($p = 0,02$), соответственно (Рис.5Б).

Температура запястья во время сна у людей с СДЛ. Температура запястья в ночное время у людей с СДЛ менее 1 часа составляет $35,5 \pm 0,4^\circ\text{C}$ независимо от дня недели. Обнаружено, что в среднем за неделю и в выходные дни у людей с СДЛ более 1 часа температура запястья в ночное время ниже на $0,4^\circ\text{C}$ по сравнению с людьми с СДЛ менее 1 часа (Рис.6).

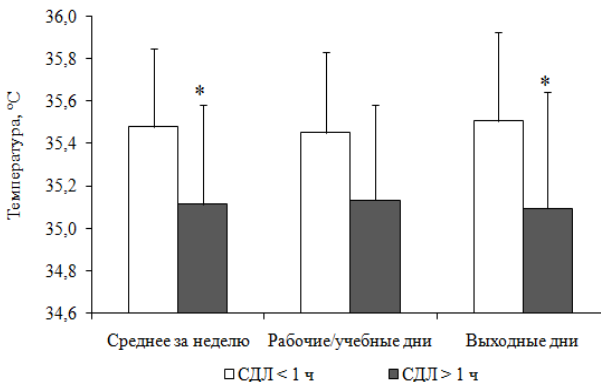


Рисунок 6 – Влияние СДЛ на температуру запястья людей в ночное время.

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч. (СДЛ менее 1 часа – 22 чел., СДЛ более 1 часа – 40 чел.)

Показано, что температура запястья у людей с СДЛ более 1 часа ниже в ночные часы (с 01:00 до 06:00 часов, в среднем на 0,2-0,4°C), и выше в течение дня (с 15:00 до 18:00 часов, в среднем на 0,3-0,5°C), по сравнению с людьми с СДЛ менее 1 часа (Рис.7).

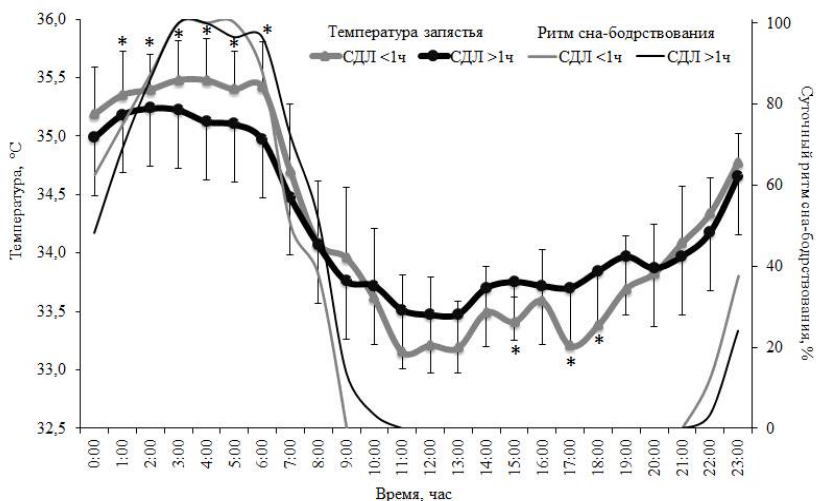


Рисунок 7 – Среднесуточный ритм температуры запястья и сна-бодрствования исследуемых групп в течение недели.

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч. (СДЛ менее 1 часа – 22 чел., СДЛ более 1 часа – 40 чел.).

Рацион питания у людей с СДЛ. Рацион питания оценивался с помощью опросника по изучению частоты потребления пищи за прошедший месяц ($n=282$ чел.) и с помощью дневников питания, заполненных в течение 7 дней ($n=83$ чел.).

Установлено, что чем выше СДЛ, тем выше частота потребления масел и жиров, мяса и мясных продуктов и алкоголя (Табл.1.).

Таблица 1 – Взаимосвязь СДЛ с потреблением некоторых продуктов питания.

Параметры	F	P	η^2
Хронотип	158,182	0,000	0,387
Возраст	32,135	0,000	0,113
Продолжительность сна	5,745	0,017	0,022
Масла и жиры	4,067	0,018	0,030
Мясо и мясные продукты	4,275	0,015	0,031
Алкоголь	5,551	0,004	0,041

Примечание: в таблице представлены только значимые переменные; F - фактическое значение критерия Фишера; η^2 - сила эффекта.

Анализ дневников питания выявил, что среднесуточное потребление энергии и макронутриентов участниками составило $2015,3 \pm 680,1$ ккал, $75,6 \pm 33,4$ г белка, $77,9 \pm 28,8$ г жиров и $218,5 \pm 74,3$ г углеводов. При этом на завтрак, обед и ужин приходится 24,5, 41,4 и 34,1% от суточного потребления энергии. Влияния СДЛ на потребление энергии и макронутриентов не обнаружено.

Выявлено, что люди с СДЛ более 2 часов получают в 2,5 раза меньше мелатонина с пищей во время ужина, чем люди с СДЛ менее 1 часа (Рис.8). Потребление пищи, содержащей мелатонин, на ужин не отличается в рабочие/учебные и выходные дни в группах с СДЛ менее 1 часа и СДЛ от 1 до 2 часов.

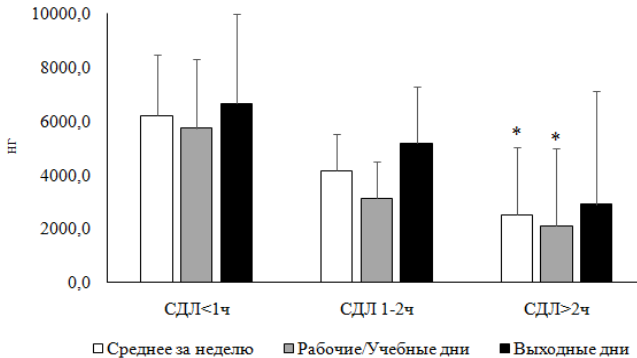


Рисунок 8 – Потребление мелатонина с пищей во время ужина людьми с СДЛ менее 1 часа (n=30), СДЛ от 1 до 2 часов (n=35) и СДЛ более 2 часов (n=18).

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч.

Обнаружено, что у людей с высоким потреблением пищевого мелатонина на ужин (более 4234,5 нг) отмечается снижение уровня СДЛ и долга сна на 0,9 и 1,5 ч, соответственно, по сравнению с людьми с низким потреблением пищевого мелатонина на ужин (менее 313,2 нг). Кроме того, наблюдается увеличение средней продолжительности сна за неделю и стадии глубокого сна на 1,1 и 0,5 ч, соответственно. Более того, потребление мелатонина на ужин коррелирует только с характеристиками сна в рабочие/учебные дни. У людей из группы с самым высоким потреблением пищевого мелатонина на ужин, наблюдается увеличение продолжительности сна, продолжительности стадий легкого и глубокого сна на 1,7, 1,1 и 0,6 ч, соответственно в рабочие/учебные дни, по сравнению с людьми из группы с самым низким потреблением пищевого мелатонина на ужин (Табл. 2). В то же время в выходные дни значимой связи между характеристиками сна и потреблением продуктов, содержащих мелатонин, не было выявлено.

Установлено, что люди с СДЛ более 2 часов потребляют меньше пищевых волокон в среднем за неделю на 15,8%, в рабочие/учебные дни – на 11,4%, а в выходные – на 27,8%, чем люди с СДЛ менее 1 часа. Люди с СДЛ от 1 до 2 часов потребляют меньше пищевых волокон в среднем за неделю на 18,3%, в рабочие/учебные дни – на 17,8%, а в выходные – на 19,5%, чем люди с СДЛ менее 1 часа.

Показано, что среднесуточное снижение потребления пищевых волокон у людей с СДЛ обусловлено снижением потребления пищевых волокон на завтрак. Люди с СДЛ менее 1 часа потребляют на завтрак $5,5 \pm 6$ г пищевых волокон, тогда как люди с СДЛ более 2 часов и СДЛ от 1 до 2 часов потребляют на завтрак $3,2 \pm 3$ и $3,5 \pm 3$ г пищевых волокон, соответственно.

Таблица 2 – Взаимосвязь между характеристиками ночного сна, полученными с помощью датчика регистрации сна, и потреблением пищевого мелатонина на ужин.

Параметры	Пищевой мелатонин, нг/ужин			F	P*	η^2
	Низкий (тертиль 1)	Средний (тертиль 2)	Высокий (тертиль 3)			
<i>Среднее за неделю</i>						
СДЛ, ч	$1,4 \pm 0,3^a$	$0,6 \pm 0,2^b$	$0,5 \pm 0,2$	14,15	0,00	0,98
Долг сна, ч	$2,3 \pm 0,5^a$	$1,1 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,3$	7,68	0,01	0,84
Продолжительность сна, ч	$6,0 \pm 0,3^a$	$6,8 \pm 0,5$	$7,1 \pm 0,6$	4,94	0,02	0,76
Стадия глубокого сна, ч	$1,1 \pm 0,2^a$	$1,6 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,2$	3,77	0,05	0,75
<i>Рабочие/учебные дни</i>						
Продолжительность сна, ч	$5,1 \pm 0,5^a$	$6,6 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,3$	3,69	0,05	0,71
Стадия легкого сна, ч	$2,3 \pm 0,3^a$	$3,1 \pm 0,9$	$3,4 \pm 0,6$	3,00	0,05	0,64
Стадия глубокого сна, ч	$1,2 \pm 0,2^a$	$1,7 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,3$	4,89	0,02	0,80

- Примечания: 1) В таблице представлены только значимые переменные.
 2) ^a – $p < 0,05$ vs «Высокий»; ^b – $p < 0,05$ vs «Низкий».
 3) F- фактическое значение критерия Фишера;
 η^2 - сила эффекта.

Режим питания у людей с СДЛ. Анализ дневников питания ($n=83$ чел.) выявил, что среднее количество эпизодов приема пищи составляет $4,9 \pm 1,2$ и $4,7 \pm 1,3$ раза в рабочие/учебные и выходные дни, соответственно, и не зависит от СДЛ. Обнаружено, что люди с СДЛ более 2 часов завтракают на 1 ч 43 мин позже в выходные, чем рабочие/учебные дни (Рис.9). При этом, время между пробуждением и завтраком у них сокращается в выходные дни по сравнению с рабочими/учебными днями (0,17 и 2,0 ч, соответственно, $p < 0,04$). Время завтрака людей с СДЛ менее 1 часа и СДЛ от 1 до 2 часов не отличается в рабочие/учебные и выходные дни (Рис.9).

Обнаружено, что в среднем за неделю люди с СДЛ более 2 часов потребляют в 2,2 раза больше калорий (%) после 21:00, чем люди с СДЛ менее 1 часа (Рис.10). Установлено, что люди с СДЛ более 2 часов потребляют в 3,3 раза больше калорий (%) после 21:00 в выходные дни по сравнению с людьми с СДЛ менее 1 часа. Отмечено, что люди с СДЛ более 2 часов потребляют в 1,9 раза больше калорий (%) после 21:00 в выходные дни, по сравнению с рабочими/учебными днями.

СДЛ < 1ч

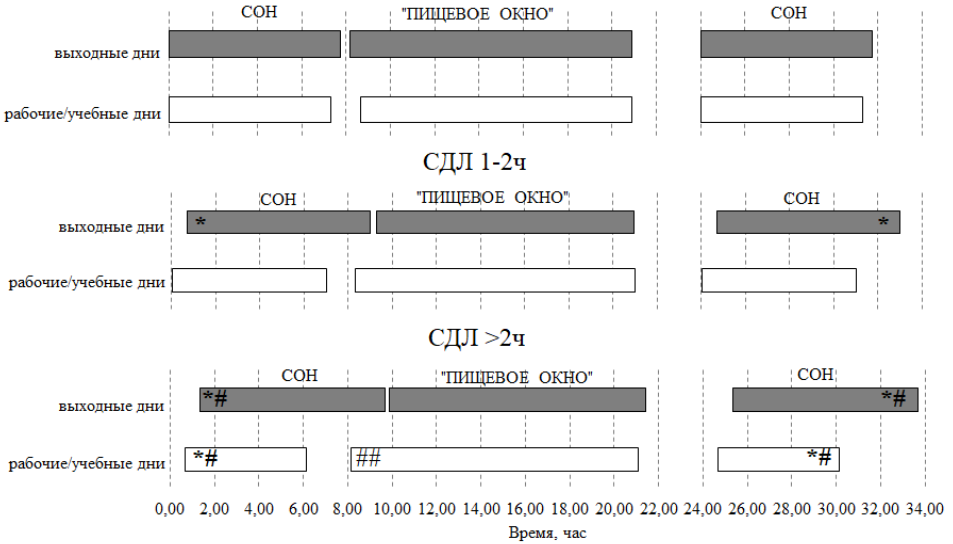


Рисунок 9 – Время засыпания/время первого приема пищи (левая граница бара) и время пробуждения/последнего приема пищи (правая граница бара) людей с СДЛ менее 1 часа, СДЛ от 1 до 2 часов и СДЛ более 2 часов.

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч; # – $p < 0,05$ vs СДЛ 1-2 часа; ## – $p < 0,05$ vs Выходные дни.

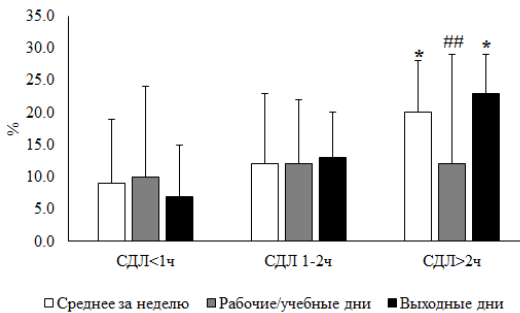


Рисунок 10 – Доля калорий от суточного потребления (%), потребляемых после 21:00 у людей с разным СДЛ.

Примечание - * – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч; ## – $p < 0,05$ vs Выходные дни.

Установлено, что долг сна положительно коррелирует с пищевым джетлагом (завтрак) и отрицательно коррелирует с субъективной усталостью и инерцией сна (Табл.3).

Таблица 3 – Взаимосвязь между параметрами сна и режимом питания.

Зависимые переменные	Независимые переменные	<i>B</i>	ОШ	95% ДИ	<i>P</i>	Комплексный тест		Тест Хосмера–Лемешева	
						χ^2	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>
Субъективная усталость	Середина "пищевого окна"	-0,96	0,38	0,14-1,02	0,05	4,24	0,04	6,01	0,64
Долг сна	Пищевой джетлаг (завтрак)	0,71	2,03	0,96-4,28	0,05	4,51	0,03	6,39	0,60
Инерция сна	Общий пищевой джетлаг	-1,93	0,14	0,02-0,90	0,04	5,31	0,02	9,58	0,29

Примечание: *B* - коэффициент регрессии; ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал. Для анализа логистической регрессии (с поправкой Бонферрони), в качестве зависимых переменных были использованы данные по субъективной усталости, депрессии и характеристикам сна; в качестве независимых переменных были включены возраст, пол, ИМТ, и характеристики режима питания. В таблицу были включены только значимые переменные.

Особенности регуляции аппетита у людей с СДЛ. Прием пищи *ad libitum* вызывает у испытуемых значительное увеличение ощущений сытости и полноты желудка (Рис.21. точка времени 0) не зависимо от выраженности СДЛ (Рис. 11А и Б). Однако ощущение «желание есть» сразу после приема пищи значительно выше у людей с СДЛ от 1 до 2 часов и СДЛ более 2 часов (Рис. 11Г).

У всех участников исследования отмечены постепенное снижение чувства сытости и повышение чувства голода/«желание есть» в течение 120 мин. после приема пищи (Рис. 11). Установлено, что чувство сытости у людей с СДЛ более 2 часов снижается, а чувство голода повышается быстрее, чем у людей с СДЛ от 1 до 2 часов и СДЛ менее 1 часа (Рис. 11).

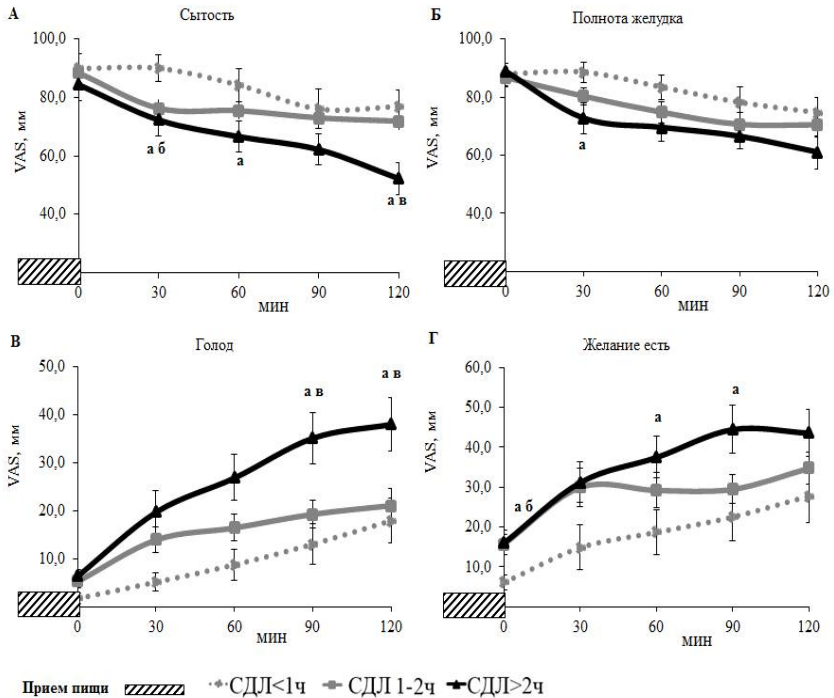


Рисунок 11 – Оценка аппетита в течение 120 мин.

Примечания: 1) ^а и ^б – $p < 0,05$ vs СДЛ < 1 ч; ^в – $p < 0,05$ vs СДЛ 1-2 часа.

2) СДЛ менее 1 часа (n=17), СДЛ от 1 до 2 часов (n=28), и СДЛ более 2 часов (n=21).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушение циркадианного ритма в виде СДЛ широко распространено среди молодых людей. Ритм сна-бодрствования людей с СДЛ характеризуется уменьшением длительности сна в рабочие/учебные дни, ее увеличением в выходные дни и сдвигом периода сна на более позднее время в выходные дни по сравнению с людьми без СДЛ. У лиц с СДЛ снижается качество сна. Анализ структуры сна в течение календарной недели позволяет предположить, что изменения продолжительности сна при СДЛ могут быть обусловлены уменьшением продолжительности фаз легкого и быстрого сна в рабочие/учебные и выходные дни, соответственно. Изменения ритма сна-бодрствования при СДЛ сопровождаются уменьшением амплитуды суточного ритма температуры запястья, что может указывать на нарушение процессов терморегуляции при засыпании и сохранении сна. Нарушение качества и структуры ночного сна может быть причиной изменения пищевого поведения человека в период бодрствования.

К особенностям пищевого поведения людей с СДЛ относятся более поздний завтрак в выходные дни, по сравнению с рабочими/учебными днями, сокращение времени между пробуждением и завтраком, снижение потребления пищевого мелатонина на ужин в рабочие/учебные дни и низкое потребление пищевых волокон на завтрак. Полученные результаты согласуются с представлением о так называемом «пищевом джетлаге», то есть разнице между серединой фазы (окна) приема пищи в выходные и рабочие/учебные дни. Данные о взаимосвязи СДЛ и потреблением пищевого мелатонина на ужин полностью согласуются с механизмом действия мелатонина на функцию сна. В частности, выявлена связь между СДЛ и низким потреблением мелатонин-содержащих продуктов во время ужина. Напротив, СДЛ менее выражен у лиц, которые на ужин потребляют больше продуктов с высоким содержанием мелатонина. Низкое потребление пищевых волокон на завтрак людьми с СДЛ может уменьшать насыщающее действие пищи, способствуя тем самым переданию. Полученные данные развивают представления о взаимосвязи между ритмом сна-бодрствования и питанием человека.

Результаты данной работы могут быть использованы для разработки новых методик по коррекции последствий негативного влияния СДЛ на здоровье человека.

ВЫВОДЫ

1. СДЛ более 1 часа выявлен у 1303 (76%) из 1715 людей в возрасте $20,3 \pm 5,6$ лет. У 27% обследованных людей наблюдается СДЛ более 2 часов. При СДЛ наблюдается долг сна, низкое качество и более высокая инертность сна.

2. Обнаружено, что в рабочие/учебные дни длительность стадии легкого сна фазы медленного сна меньше у людей с СДЛ по сравнению с людьми без СДЛ. Длительность фазы быстрого сна в среднем за неделю и в выходные дни увеличивается при СДЛ.

3. Установлено, что при СДЛ амплитуда суточного ритма температуры запястья уменьшается: температура запястья ниже (в среднем от $0,2$ до $0,4$ °C) в ночное время и выше (в среднем от $0,3$ до $0,5$ °C) в дневное время у людей с СДЛ по сравнению с людьми без СДЛ.

4. Нарушение ритма-сна бодрствования при СДЛ сопровождается изменением рациона питания. Рацион питания людей с СДЛ более 2 часов характеризуется высоким потреблением масел и жиров, мяса, мясных продуктов и алкоголя по данным опросника частоты потребления продуктов за прошедший месяц. В течение недели люди с СДЛ потребляют меньше мелатонин-содержащих продуктов на ужин и меньше пищевых волокон на завтрак, чем люди без СДЛ по данным дневника питания.

5. Показано, что СДЛ сопровождается сдвигом первого приема пищи на более позднее время в выходные дни по сравнению с рабочими/учебными днями. Обнаружено также, что люди с СДЛ после 21:00 часа получают 12 и 23% от суточного потребления энергии в рабочие и выходные дни, соответственно.

6. Обнаружено, что у людей с СДЛ более 2 часов после приема пищи быстрее снижается чувство сытости и увеличивается чувство голода, чем у людей с СДЛ менее 1 часа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах в иностранных базах данных:

1. **Polugrudov, A.S.** Wrist temperature and cortisol awakening response in humans with social jetlag in the North / **A.S. Polugrudov**, A.S. Panev, V.V. Smirnov, N.M. Paderin, M.F. Borisenkov, S.V. Popov // Chronobiol Int. “ 2016. “ №33(7). “ P.802 809. (**WOS, Scopus, PubMed**)
2. Panev, A.S. Association of chronotype and social jetlag with human non-verbal intelligence / A.S. Panev, T.A. Tserne, **A.S. Polugrudov**, L.A. Bakutova, N.B. Petrova, O.V. Tatarinova, O.N. Kolosova, M.F. Borisenkov // Chronobiol Int. “ 2017. “ №34(7). “ P. 977-980. (**WOS, Scopus, PubMed**)
3. **Polugrudov, A.S.** Association of social jetlag experienced by young northerners with their appetite after having breakfast / **A.S. Polugrudov**, S.V. Popov, V.V. Smirnov, A.S. Panev, E. Ascheulova, E. Kuznetsova, T.A. Tserne, M.F. Borisenkov // Biological Rhythm Research. “ 2017. “ №48(6). “ P. 917-929. (**WOS, Scopus**)
4. Borisenkov, M.F. Young inhabitants of the North with late chronotype and social jetlag consume more high calorie foods and alcohol / M.F. Borisenkov, **A.S. Polugrudov**, N.M. Paderin, L.A. Bakutova // Biological Rhythm Research. “ 2019. “ №50(3). “ P.418-428. (**WOS, Scopus**)
5. **Polugrudov, A.S.** Meal timing and melatonin-containing food intake in young people with social jetlag / **A.S. Polugrudov**, S.V. Popov, V.V. Smirnov, N.V. Zueva, M.F. Borisenkov // Biological Rhythm Research. “ 2023. “ P.1-21. (**WOS, Scopus**)

Другие публикации в научных изданиях:

Смирнов, В.В. Определение interoцептивного ощущения сытости / В.В. Смирнов, **А.С. Полуғрудов**, С.В. Попов // Известия Коми научного центра УрО РАН. “ 2018. “ №4(36). “ С.36-41.

Благодарности

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю доктору биологических наук, доценту Сергею Владимировичу Попову за поддержку на всех этапах выполнения работы, доктору биологических наук Михаилу Фёдоровичу Борисенкову за ценные комментарии и полезные консультации по вопросам хронобиологии, а также Василию Владимировичу Смирнову, Наталье Владимировне Зуевой и сотрудникам Отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии Института физиологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН за всестороннюю помощь и плодотворное обсуждение полученных результатов, к.б.н. Наталье Николаевне Потолицыной за помощь в заборе крови у добровольцев.

Подписано в печать 25.10.2023
Компьютерный набор. Гарнитура Times New Roman. Формат 60x90^{1/16}.
Бум. IQ allround. Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. 1.0.
Тираж 100. Заказ 156.

Информационно-издательский отдел
Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми
научный центр Уральского отделения Российской академии наук»
(ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН).

Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, 167982,
г. Сыктывкар, ул. Первомайская, д.50