

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ МАКРО- И МИКРОЭЛЕМЕНТОВ СЛЮНЫ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**С.И. Мандров, Л.А. Жданова, А.В. Шишова***ФГОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
153012, г. Иваново, Шереметевский проспект, д.8

РЕЗЮМЕ. Представлены данные суточных колебаний макро – и микроэлементов смешанной слюны у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями (РРЗ). Установлено, что у детей, редко болеющих острыми респираторными заболеваниями и детей с РРЗ максимальная концентрация Cu, Zn, Mn, Ca, K наблюдалась в дневные часы, а Na – ночью. У часто болеющих детей происходит сдвиг максимума экскреции Cu на утренние часы. У детей с РРЗ среднесуточные значения концентраций и амплитуд колебания в слюне Cu, Zn повышены по сравнению с детьми, редко болеющими острыми респираторными заболеваниями ($p < 0,05$), а амплитуды колебания Ca и Na снижены ($p < 0,05$), что отражает процессы поиска оптимального временного режима функционирования циркадианной системы, обеспечивающих механизмы компенсаторно-приспособительных реакций. Исследование общих и индивидуальных особенностей биологических ритмов макро- и микроэлементов позволит выявить новые ресурсы в плане уточнения причин частой заболеваемости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: смешанная слюна, суточный ритм, макро- и микроэлементы, дети, рецидивирующие респираторные заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время значительно возрос интерес к изучению временной организации физиологических систем организма. Биологические ритмы являются одним из важных показателей функционального состояния организма, обеспечивая ему стабильность и устойчивость при действии факторов внешней среды. Периодичность – фундаментальное свойство живых систем, а феномен ритмичности – универсальный (Романов и др., 2009; Комаров и др., 2017).

Все патологические процессы и состояния живого организма связаны с нарушениями временного согласования на клеточном, органном и организменном уровнях. Заболевания начинают проявляться с нарушения суточных ритмов, и процесс саногенеза завершается лишь при восстановлении временной организации основных физиологических систем организма (Романов, 2000; Зарубин, 2017).

Исследования биологических ритмов у детей особенно актуальны, так как в процессе роста и развития организм ребенка подвергается воздействию различных факторов окружающей среды, как позитивных, так и негативных, что определяет проведение своевременных и эффективных профилактических и оздоровительных мероприятий. Значительная роль в познании закономерностей формирования адаптационно-приспособительных реакций организма к неблагоприятным факторам внешней среды отводится ритмической организации минерального обмена (Сороко и др., 2014; Курганов и др., 2015; Троегубова и др., 2016; Василенко и др., 2019).

Процессы роста и развития детей сопровождаются напряженным уровнем метаболизма, что может быть обеспечено достаточным и регулярным поступлением макро- и микроэлементов. Нарушения метаболизма минеральных элементов могут сопровождаться различными изменениями

* Адрес для переписки:
Шишова Анастасия Владимировна
E-mail: shishova@inbox.ru

состояния здоровья, в том числе увеличением частоты острых респираторных заболеваний (Агаджанян и др., 2013; 2014; Скальный, 2018).

Изучению макро- и микроэлементного статуса детей при различных заболеваниях посвящены многочисленные работы (Молокова и др., 2014; Скальный и др., 2016; Гурова, Новикова, 2017). Однако исследований элементного баланса у детей при острых респираторных заболеваниях недостаточно. Между тем, особенности неспецифической и специфической защиты у детей, могут быть связаны с повышенным или пониженным содержанием в организме определенных химических элементов (Федотова и др., 2012; Чернова и др., 2012; Захарова и др., 2014).

Цель работы – изучение суточной вариабельности макро- и микроэлементов смешанной слюны у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 120 детей в возрасте 5–7 лет. Все они распределены на две группы: 1-я группа – редко болеющие ($n = 45$), 2-я группа – с рецидивирующими респираторными заболеваниями ($n = 75$). Детей, у которых острые респираторные заболевания повторялись 8 и более раз в течение года, относили к пациентам с рецидивирующими инфекциями респираторного тракта (Зайцева 2015, Самсыгина, Выжлова, 2016).

Для изучения элементного статуса детей использовали слюну. Исследование данного биологического объекта относится к современным, чувствительным, нетравматичным (неинвазивным) методам раннего выявления метаболических расстройств.

Опубликовано достаточное количество работ (Рувинская, Мухамеджанова, 2013; Zhang et al., 2013), в которых показано, что слюнные железы выполняют общеорганизменную функцию, заключающуюся в поддержании гомеостаза внутренней среды организма – крови. Немаловажным фактом является то, что слюна объективно отражает метаболические параметры и физиологическое состояние здорового и больного человека (Троегубова и др., 2016; Юрьева и др., 2016).

Забор смешанной слюны проводили в течение 5 мин, после предварительного полоскания полости рта кипяченой водой через каждые 3 ча-

са, начиная с 7 часов утра 2 дня в неделю. В слюне определяли шесть химических элементов, которые признаны эссенциальными, то есть жизненно необходимыми (Ребров, Громова, 2008; Скальный, 2018).

Определение концентраций макро- и микроэлементов в смешанной слюне проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрофотометре «Сатурн».

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с использованием стандартной программы «STATISTICA 6.0» и пакетов прикладных программ «Evrika» (приближение функции по методу наименьших квадратов – Косинор-анализ), «MicrosoftWorks» 2.0 (электронные таблицы) и «Statgrafics» 3.0 (иллюстративная графика).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования суточных колебаний макро- и микроэлементов в смешанной слюне у детей (табл. 1) установлено, что у детей, обеих групп наблюдения, максимальная секреция натрия со слюной отмечается в ночные часы суток, а калия – в дневные часы. В ночные часы в результате трофотропного переключения – преобладания парасимпатических влияний – создаются оптимальные условия для внутренних процессов, что способствует увеличению функционального резерва организма и его активной реакции на средовые факторы.

Переход организма от состояния покоя к активной деятельности сопровождается повышением обменных процессов, усилением гормональной активности и тонуса вегетативной нервной деятельности, что происходит на фоне снижения натрия в слюне в утренние часы (Деряпа и др., 1985).

Перестройка деятельности функциональных систем организма на протяжении суток происходит для осуществления определенного приспособительного результата к меняющимся запросам организма и условиям окружающей среды. Структура ритма способна изменяться, а характер этих вариаций зависит от состояния здоровья. Нарушения амплитудно-фазовых отношений может носить характер транзиторной десинхронизации, либо сохраняться длительно и может рассматриваться как хронопатология (Губин, 2019; Губин, Коломейчук, 2019).

Таблица 1. Суточный ритм экскреции электролитов со слюной у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями (по данным усредненно-группового Косинор-анализа, $M \pm m$)

Элемент	Группа	Мезор	Амплитуда	Акрофаза, ч : мин
Кальций, ммоль/л	1-я	0,55 ± 0,09	0,145 ± 0,06	13:33
	2-я	0,56 ± 0,043	0,06 ± 0,004*	16:00
Медь, мкг/мл	1-я	0,01 ± 0,004	0,003 ± 0,002	12:00
	2-я	0,019 ± 0,003*	0,009 ± 0,001*	08:00
Марганец, мкг/мл	1-я	0,03 ± 0,007	0,003 ± 0,001	12:00
	2-я	0,009 ± 0,002*	0,002 ± 0,0001	12:00
Цинк, мкг/мл	1-я	0,047 ± 0,021	0,002 ± 0,0001	12:00
	2-я	0,094 ± 0,01*	0,01 ± 0,002*	15:00
Натрий, ммоль/л	1-я	15,51 ± 1,76	4,13 ± 0,64	23:00
	2-я	14,79 ± 1,71	1,87 ± 0,55*	24:00
Калий, ммоль/л	1-я	43,85 ± 2,96	5,92 ± 1,76	16:00
	2-я	47,97 ± 3,09	4,25 ± 0,65	13:33

Примечание: * – достоверные отличия, $p < 0,05$.

Одним из важных условий адекватной реакции организма в ответ на действие повреждающих факторов внешней среды является сохранение достаточного морфофункционального резерва, и прежде всего электролитного (Чуйкин, Акмаловова, 2015; Юрьева и др., 2016).

Проведенные исследования показали, что для редко болеющих детей характерно преобладание в дневное время суток экскреции со слюной меди, марганца, цинка с акрофазами в 12:00, а кальция – в 13:33 часов.

Динамика выделения электролитов со слюной на протяжении суток в нормальном физиологическом состоянии отражает ритмичность динамики обмена веществ в целом, которая и обуславливает устойчивость организма, его гомеостаз (Авцын и др., 1991; Рувинская, Мухамеджанова, 2013; Zhang et al., 2013; Чуйкин, Акмалова, 2015).

У детей с РРЗ в целом сохранены суточные ритмы экскреции макро- и микроэлементов со слюной, характерные для детей, редко болеющих острыми респираторными заболеваниями. При сравнительном анализе времени максимального содержания электролитов в слюне установлено,

что у детей с РРЗ только акрофазы ритма меди сдвинуты на утренние часы суток. Наблюдаемая устойчивость суточной динамики экскреции макро- и микроэлементов слюны косвенно свидетельствует о сохранении у детей с РРЗ общей циркадианной структуры гомеостатических функций.

Наиболее пластичными показателями суточного ритма, которые могут изменяться при воздействии неблагоприятных факторов, являются мезор (среднесуточный уровень) и амплитуда (Доскин, Куиджи, 1989; Putkeretal 2018). Амплитуда ритма является важнейшим интегральным показателем циркадианного ритма и является неспецифическим критерием надежности биологической системы, ее адаптивных резервов и может служить маркером уровня здоровья (Загускин, 2010; Chen et al., 2013; Eckel-Mahan et al., 2103).

У детей с РРЗ наблюдается увеличение ($p < 0,05$) среднесуточного уровня концентрации меди в слюне, что может указывать на возникновение дефицита этого элемента, свидетельствуя об усиленном его выведении. При недостатке меди в организме нарушаются реакции окисления и восстановления, снижается процесс биосинтеза белков и углеводов, кислородный обмен,

увеличивается инфекционная заболеваемость (Ребров, Громова, 2008; Юрьева и др., 2016; Гизингер, 2019; Исанкина и др., 2019).

Экскреция цинка со слюной у детей с РРИ характеризовалась ритмом со среднесуточным уровнем, значительно превышающим ($p < 0,05$) его значение у здоровых детей. Стресс, чем являются частые рецидивы ОРЗ, приводит к изменению содержания цинка в плазме крови и перераспределению его между органами и тканями. Продукты распада тканей, прежде всего аминокислоты, образующиеся при РРЗ, могут повысить содержание соединений цинка в крови и усилить его выделение с биологическими жидкостями. При дефиците цинка снижается фагоцитарная активность макрофагов, уменьшается число лимфоцитов, циркулирующих в крови, угнетается производство антител, уменьшаются антиоксидантные свойства (Ребров, Громова, 2008; Ревякина и др., 2019). Кроме того, при дефиците цинка ослабевают барьерные функции эпителия респираторного и желудочно-кишечного тракта (Зайцева и др., 2016).

У детей с РРЗ наблюдается снижение ($p < 0,05$) амплитуды колебания концентрации кальция в слюне по сравнению с редко болеющими детьми. Это можно рассматривать как один из ранних признаков нарушения состояния здоровья, поскольку адаптация организма обеспечивается большой подвижностью ритмов за счет высокой амплитуды, что и обуславливает быструю перестройку циркадианной системы в соответствии с меняющимися факторами окружающей

среды (Dupont et al., 2016; Zare et al., 2017; van den Berg et al., 2017; Takahashi, 2017).

У детей с РРЗ наблюдается значительное повышение ($p < 0,05$), амплитуды колебания концентрации меди и цинка, что отражает напряжение регуляторных систем и снижение адаптационных возможностей организма. Избыточно высокая амплитуда биологического ритма является реальной предпосылкой к расширению зон блуждания фаз ритмов составляющих, то есть ритмов с меньшими периодами, и, следовательно, предпосылкой к десинхронозу в сфере этих ритмов. Поэтому изменение амплитудной характеристики суточного ритма даже одной функции может служить одним из ранних признаков ухудшения состояния здоровья детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что у детей рецидивирующими респираторными заболеваниями циркадианная организация минерального гомеостаза сохранена. Незначительные изменения показателей суточного ритма выделения макро- и микроэлементов соответствуют процессам поиска оптимального временного режима функционирования циркадианной системы, обеспечивающих механизмы компенсаторно-приспособительных реакций. Исследование общих и индивидуальных особенностей биологических ритмов макро- и микроэлементов позволит выявить новые ресурсы в плане уточнения причин частой заболеваемости.

ЛИТЕРАТУРА

- Авцын А.П., Жаворонкова А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология: монография. М.: Медицина. 1991. 496 с.
- Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации. Экология человека. 2013; 11: 3–12.
- Василенко А.М. Шарипова М.М. Дефицит микроэлементов и проблема коморбидности. Микроэлементы в медицине. 2019; 1: 4–12.
- Гизингер О. А., Силкина Т. А., Пешикова М. В. Актуальные вопросы определения микроэлементов: возможности современной лаборатории. Педиатрический вестник Южного Урала. 2019; 1: 52–57.
- Губин Д.Г. Хронодиагностика и хронотерапия – основа персонализированной медицины. Тюменский медицинский журнал. 2019; 1: 20–40.
- Губин Д.Г., Коломейчук С.Н. Точность биологических часов, хронотип, здоровье и долголетие. Тюменский медицинский журнал. 2019. № 2. С. 14–27.
- Гурова М.М., Новикова В.П. Состояние микроэлементного гомеостаза у детей с патологией верхних отделов пищеварительного тракта. Вопросы практической педиатрии. 2017; 1: 7–12.
- Деряпа Н.Р., Мошкин М.П., Посный В. С. Проблемы медицинской биоритмологии: монография. М.: Медицина. 1985. 208 с.
- Доскин В.А., Куиджи Н. Н. Биологические ритмы растущего организма: монография. М.: Медицина. 1989. 226 с.
- Загускин С. Л. Ритмы клетки и здоровье человека: монография. Ростов-на-Дону: Издательство ЮФУ. 2010. 292 с.
- Зайцева И. П., Грабеклис А. Р., Детков В. Ю., Фесюн А.Д. Зависимость показателей физического развития и функциональной подготовленности от элементного статуса организма. Микроэлементы в медицине. 2016; 4: 16–20.

- Зайцева О.В. Рекуррентные респираторные инфекции: можно ли предупредить? Педиатрия. 2015; 2:185–192.
- Зарубин В.Н. Лечение заболеваний путем синхронизации биоритмов больного человека. American Scientific Journal. 2017; 38: 25–30.
- Захарова И.Н., Сугян Н. Г., Дмитриева Ю.А. Дефицит микронутриентов у детей дошкольного возраста. Вопросы современной педиатрии. 2014; 4: 63–69.
- Исанкина Л.Н., Лобанова Ю.Н., Волок В.П., Кулеш В.И., Скальный А.В. Возрастные особенности содержания эссенциальных и токсичных элементов в волосах часто болеющих детей. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019; 8: 44–52.
- Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Бреус Т.К., Чибисов С.М. Десинхронизация биологических ритмов как ответ на воздействие факторов внешней среды. Клиническая медицина. 2017; 6: 501–512.
- Курганов В.Е., Поляков А.Я., Романова И.П. Особенности содержания микроэлементов в волосах младших школьников в различных условиях антропогенной нагрузки. Гигиена и санитария. 2015; 2: 79–82.
- Молокова А. В., Павленко Н. С., Ишкова Н. С. Микроэлементозы у детей с гиперреактивностью бронхов. Медицина и образование в Сибири. 2014; 5: 13–18.
- Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро – и микроэлементы: обучающие программы РСЦ института микроэлементов бронхолегочной ЮНЕСКО. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 960 с.
- Ревакина В.А., Щеплягина Л.А., Портнова И.В., Кувшинова Е.Д., Ларькова И.А. Клиническое значение оценки содержания цинка у детей с атопическим дерматитом. Педиатрия. 2019; 3: 83–87.
- Романов Ю. А. От хронобиологии к хронотопобиологии. Вестник АМН. 2000; 8: 8–11.
- Романов Ю.А., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология, как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии. В кн.: Хронобиология и хрономедицина. М.: Триада-Х. 2009: 9–24.
- Рувинская Г.Р., Мухамеджанова Л.Р. Гематосаливарный барьер: морфофункциональные особенности в норме и патологии. Практическая медицина. 2013; 4: 21–25.
- Самсыгина Г.А., Выжлова Е.Н. Еще раз о проблемах понятия «Часто болеющие дети». Педиатрия. 2016. № 4. С. 209–215.
- Скальный А.В. Оценка и коррекция элементного статуса населения – перспективное направление отечественного здравоохранения и экологического мониторинга. Микроэлементы в медицине. 2018; 1: 5–13.
- Скальный А.В., Скальная М.Г., Демидов В.А., Грабелкис А.Р. Содержание химических элементов в волосах детского населения Москвы: связь с заболеваемостью (1995 – 2004.). Микроэлементы в медицине. 2016; 1: 10–18.
- Сороко С.И., Макусимова И.А., Потасова О.В. Возрастные и половые особенности содержания макро- и микроэлементов в организме детей на европейском Севере. Физиология человека. 2014; 6: 23–33.
- Трогубова Н.А., Рылова Н.В., Гильмутдинов Р.Р., Серeda А.П. Особенности содержания биоэлементов в слюне и волосах юных спортсменов. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 2: 84–88.
- Федотова Т.А., Кушнir С.М., Антонова Л.К., Усова Е.В. Микро- и макроэлементный состав слюны у часто болеющих детей, проживающих в различных экологически неблагоприятных условиях. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 6: 74–77.
- Федотова Т.А., Кушнir С.М., Антонова Л.К., Усова Е.В., Лабунский Д.А. Роль дисбаланса микро – макроэлементов в смешанной слюне детей 5-7 лет для формирования вторичной иммунной недостаточности. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012; 7: 20–23.
- Чернова Л.Н. Влияние персонализированной коррекции элементного статуса на иммунную функцию человека. Микроэлементы в медицине. 2017; 4: 49–51.
- Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Концепция гематосаливарного барьера. Медицинский вестник Башкортостана. 2015; 5: 103–107.
- Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Проблема оценки микроэлементозов у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016; 2: 89–91.
- Chen J. M., Huang C.Q., Ai M., Kuang L. Circadian rhythm of TSH levels in subjects with Alzheimer’s disease (AD). Aging Clin. Exp. Res. 2013; 25 (2): 153–157.
- Dupont Rocher S., Bessot N., Sesboue B., Bulla J., Davenne D. Circadian Characteristics of Older Adults and Aerobic Capacity. J Gerontol A Biol. Sci. Med. Sci. 2016; 71(6): 817–822.
- Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. Physiol. Rev. 2013, 93 (1): 107–135.
- Putker M., Crosby P., Feeney K.A., et al. Mammalian Circadian Period, But Not Phase and Amplitude, Is Robust Against Redox and Metabolic Perturbations. Antioxid. Redox. Signal. 2018; 28 (7): 507–520.
- Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat. Rev. Genet. 2017, 18(3):164–179.
- van den Berg R., Noordam R., Kooijman S., et al. Familial longevity is characterized by high circadian rhythmicity of serum cholesterol in healthy elderly individuals. Aging. Cell. 2017; 16 (2): 237–243.
- Zare R., Choobineh A., Keshavarzi S. Association of Amplitude and Stability of Circadian Rhythm, Sleep Quality, and Occupational Stress with Sickness Absence among a Gas Company Employees-A Cross Sectional Study from Iran. Saf Health. Work. 2017; 8 (3): 276–281.
- Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X. Salivary proteomics in biomedical research. Clin. Chim. Acta. 2013; 415: 261.

DAILY RHYTHMS OF MACRO- AND MICROELEMENTS OF SALIVA IN CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY DISEASES

S.I. Mandrov, L.A. Zhdanova, A.V. Shishova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
"Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
8, Sheremetevsky prospect, Ivanovo, 153012, Russian Federation

ABSTRACT. The data of daily fluctuations of macro and microelements of mixed saliva in children with recurrent respiratory diseases (RRD) are presented. It was found that in children who rarely have acute respiratory diseases and children with RRD, the maximum concentration of Cu, Zn, Mn, Ca, K was observed in the daytime, and Na - at night. In children with frequent illnesses, there is a shift in the maximum excretion of Cu to the morning hours. In children with RRD, the daily mean values of the concentrations and amplitudes of fluctuations in saliva of Cu, Zn are increased compared with children who rarely suffer from acute respiratory diseases ($p < 0,05$), and the amplitudes of Ca and Na fluctuations are reduced ($p < 0,05$), which reflects the processes of searching for the optimal temporal mode of functioning of the circadian system, providing the mechanisms of compensatory-adaptive reactions. The study of the general and individual characteristics of the biological rhythms of macro and microelements will reveal new resources in terms of clarifying the causes of frequent morbidity.

KEYWORDS: mixed saliva, daily rhythm, macro-and microelements, children, recurrent respiratory diseases.

REFERENCES

- Agadzhanian N.A., Skalny A.V., Detkov V.Yu. [Elemental portrait of a person: morbidity, demography and the problem of managing the health of the nation]. *Human ecology*. 2013; 11: 3–12 (in Russ.).
- Avtsyn A.P., Zhavoronkova A.A., Rish M.A., Strochkova L.S. [Human microelementosis: etiology, classification, organopathology]: monograph. M.: Medicine. 1991; 496 (in Russ.).
- Chernova L.N. [Influence of personalized correction of elemental status on human immune function]. *Trace elements in medicine*. 2017; 4: 49–51 (in Russ.).
- Chuikin S. V., Akmalova G. M. [The concept of the blood-fluid barrier]. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2015; 5:103–107 (in Russ.).
- Deryapa N.R., Moshkin M.P., Posny V.S. [Problems of medical biorhythmology]: monograph. M.: Medicine. 1985; 208 (in Russ.).
- Doskin V.A., Kuigi N.N. [Biological rhythms of a growing organism]: monograph. M.: Medicine. 1989; 226 (in Russ.).
- Fedotova T.A., Kushnir S.M., Antonova L.K., Usova E.V. [Micro- and macroelement composition of saliva in frequently ill children living in various ecologically unfavorable conditions]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012; 6:74–77 (in Russ.).
- Fedotova T.A., Kushnir S.M., Antonova L.K., Usova E.V., Labunsky D.A. [The role of dysbalance of micro - macroelements in mixed saliva of 5-7 years old children for the formation of secondary immune deficiency]. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2012; 7: 20–23 (in Russ.).
- Gizinger O. A., Silkina T. A., Peshikova M. V. [Actual questions of the determination of trace elements: the possibilities of a modern laboratory]. *Pediatric Bulletin of the South Urals*. 2019; 1: 52–57 (in Russ.).
- Gubin D.G. [Chronodiagnosics and chronotherapy are the basis of personalized medicine]. *Tyumen Medical Journal*. 2019; 1: 20–40 (in Russ.).
- Gubin D.G., Kolomeichuk S.N. [Biological clock accuracy, chronotype, health and longevity]. *Tyumen Medical Journal*. 2019; 2: 14–27 (in Russ.).
- Gurova M.M., Novikova V.P. The state of microelement homeostasis in children with pathology of the upper digestive tract]. *Practical issues of pediatrics*. 2017; 1: 7–12 (in Russ.).
- Isankina L.N., Lobanova Yu.N., Volok V.P., Kulesh V.I., Skalny A.V. [Age characteristics of the content of essential and toxic elements in the hair of frequently ill children]. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2019; 8: 44–52 (in Russ.).
- Komarov F.I., Rapoport S.I., Breus T.K., Chibisov S.M. [Desynchronization of biological rhythms as a response to environmental factors]. *Clinical medicine*. 2017; 6: 501–512 (in Russ.).
- Kurganov V.E., Polyakov A.Ya., Romanova I.P. [Features of the content of microelements in the hair of primary schoolchildren under various conditions of anthropogenic load]. *Hygiene and sanitation*. 2015; 2: 79–82 (in Russ.).
- Molokova A.V., Pavlenko N.S., Ishkova N.S. [Microelementosis in children with bronchial hyperreactivity]. *Medicine and education in Siberia*. 2014; 5:13–18 (in Russ.).

Rebrov V.G., Gromova O.A. [Vitamins, macro - and microelements: educational programs of the RSC of the Institute of Micronutrients of the Bronchopulmonary UNESCO]. M.: GEOTAR-Media. 2008, 960 (in Russ.).

Revyakina V.A., Scheplyagina L.A., Portnova I.V., Kuvshinova E.D., Larkova I.A. [The clinical significance of evaluating zinc content in children with atopic dermatitis]. *Pediatrics*. 2019. 3: 83-87 (in Russ.).

Romanov Yu. A. [From chronobiology to chronotopobiology]. *Bulletin of the AMN*. 2000. 8:8-11 (in Russ.).

Romanov Yu.A., Komarov F.I., Rapoport S.I. [Chronobiology as one of the most important areas of modern theoretical biology]. In the book: *Chronobiology and chronomedicine*. M.: Triada-X. 2009. 9-24 (in Russ.).

Ruvinskaya G.R., Mukhamedzhanova L.R. [The blood-salivary barrier: morphofunctional features in health and disease]. *Practical medicine*. 2013. 4:21–25 (in Russ.).

Samsygina G.A., Vyzhlova E.N. [Once again about the problems of the concept of "Frequently ill children"]. *Pediatrics*. 2016. 4:209-215 (in Russ.).

Skalny A.V. [Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of national health care and environmental monitoring]. *Trace elements in medicine*. 2018. 1:5-13 (in Russ.).

Skalny A.V., Skalnaya M.G., Demidov V.A., Grabeklis A.R. [The content of chemical elements in the hair of the children's population of Moscow: relationship with morbidity (1995 - 2004)]. *Trace elements in medicine*. 2016. 1:10-18 (in Russ.).

Soroko S.I., Makusimova I.A., Potasova O.V. [Age and sex characteristics of the content of macro- and microelements in the body of children in the European North]. *Human physiology*. 2014. 6: 23-33 (in Russ.).

Troegubova N.A., Rylova N.V., Gilmutdinov R.R., Sereda A.P. [Features of the content of bioelements in the saliva and hair of young athletes]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016. 2:84-88 (in Russ.).

Vasilenko A.M. Sharipova M.M. [Micronutrient deficiency and the problem of comorbidity]. *Trace elements in medicine*. 2019, 1:4-12 (in Russ.).

Yurieva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. [The problem of assessing microelementosis in children]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2016. 2:89-91 (in Russ.).

Zaguskin S. L. [Cell rhythms and human health]: monograph. Rostov-on-Don: YuFU Publishing House. 2010, 292 (in Russ.).

Zaitseva I.P., Grabeklis A.R., Detkov V.Yu., Fesyun A.D. [Dependence of indicators of physical development and functional readiness on the elemental status of the organism]. *Trace elements in medicine*. 2016, 4:16-20 (in Russ.).

Zaitseva O.V. [Recurrent respiratory infections: can they be prevented?]. *Pediatrics*. 2015, 2:185-192 (in Russ.).

Zakharova I.N., Sugyan N.G., Dmitrieva Yu.A. [Micronutrient deficiency in preschool children]. *Questions of modern pediatrics*. 2014, 4:63–69 (in Russ.).

Zarubin V.N. [Treatment of diseases by synchronizing the biorhythms of a sick person]. *American Scientific Journal*. 2017, 38: 25-30 (in Russ.).

Chen J. M., Huang C.Q., Ai M., Kuang L. Circadian rhythm of TSH levels in subjects with Alzheimer's disease (AD). *Aging Clin. Exp. Res*. 2013, 25 (2): 153-157.

Dupont Rocher S., Bessot N., Sesboue B., Bulla J., Davenne D. Circadian Characteristics of Older Adults and Aerobic Capacity. *J Gerontol A Biol. Sci. Med. Sci*. 2016, 71(6): 817-822.

Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol. Rev*. 2013, 93 (1): 107-135.

Putker M., Crosby P., Feeney K.A., et al. Mammalian Circadian Period, But Not Phase and Amplitude, Is Robust Against Redox and Metabolic Perturbations. *Antioxid. Redox. Signal*. 2018, 28 (7): 507-520.

Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat. Rev. Genet*. 2017, 18(3):164-179.

van den Berg R., Noordam R., Kooijman S., et al. Familial longevity is characterized by high circadian rhythmicity of serum cholesterol in healthy elderly individuals. *Aging. Cell*. 2017, 16 (2): 237-243.

Zare R., Choobineh A., Keshavarzi S. Association of Amplitude and Stability of Circadian Rhythm, Sleep Quality, and Occupational Stress with Sickness Absence among a Gas Company Employees-A Cross Sectional Study from Iran. *Saf Health. Work*. 2017, 8 (3):276-281.

Zhang A., Sun H., Wang P., Wang X. Salivary proteomics in biomedical research // *Clin. Chim. Acta*. 2013, 415:261.