

МЕТОДИ ЗА ИЗМЕРВАНЕ НА ЦИРКАДНИ РИТМИ ПРИ ХОРАТА

Мария Захарина

Национална спортна академия „Васил Левски“,
катедра „Физиология и биохимия“

ORCID 

Мария Захарина – <https://orcid.org/0000-0002-6480-7212>

РЕЗЮМЕ

Циркадните ритми са биологични ритми, които се повтарят през двадесет и четири часа. Те повлияват голям набор от функции на организма. По тази причина настоящата обзорна статия има за цел да проучи и представи основни характеристики на циркадната система, най-често използваните методи за измерване на проявленията ѝ при хората, свързани с реперите за синхронизиране с околната среда, както и някои скорошни разработки, свързани с нови маркери за изследването ѝ. Методиката на изследването включва анализ на достъпната научна литература в електронните бази данни PubMed, Google Scholar, Research gate по ключови думи и проверка за връзка с целта на проучването, без ограничение за дата на публикуване. В резултат на това са избрани и обобщени данни от около 30 статии на английски език. Изводите, които можем да направим, са, че натрупаните познания за циркадната система, за синхронизацията ѝ, както и знанията за регулацията на съня водят до необходимостта за разработване на нови, леснодостъпни маркери и методи за лабораторни изследвания на циркадните ритми.

Ключови думи: супрахиазмални ядра, циркадни ритми, цикъл на активност и почивка, телесна температура, мелатонин

METHODS FOR ASSESSMENT OF CIRCADIAN RHYTHM IN HUMANS

Mariya Zaharinova

National Sports Academy “Vassil Levski”, Department of Physiology and biochemistry

ABSTRACT

Circadian rhythms are endogenously regulated biological variations that are repeated with a period near to 24 hours. They influence our physiological, biochemical and psychological functions. For that reason, the aim of this study is to review the current literature concerning the main characteristics of the circadian system, providing a description of the most commonly used methods for detecting circadian rhythms, and we present an overview of the markers (that are well known and new) that are used to define differences between groups with different circadian rhythms. We performed article searching for

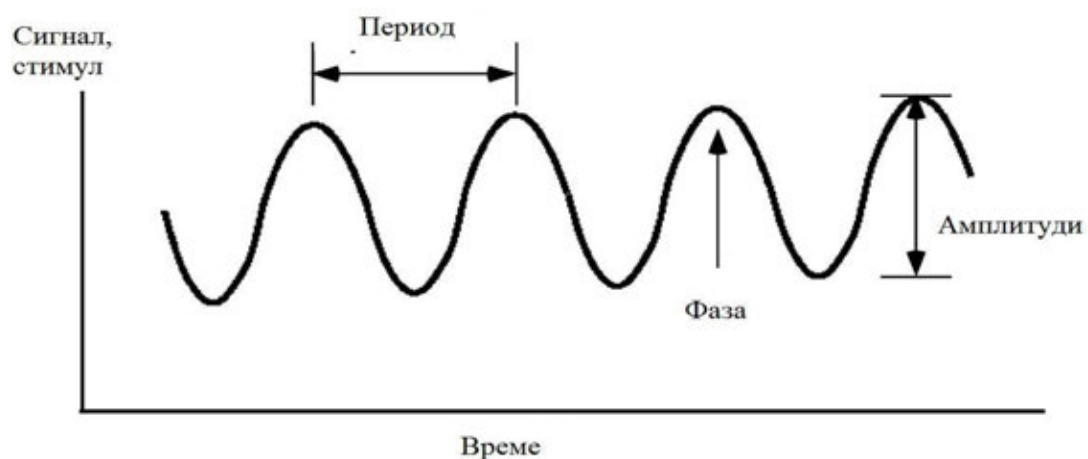
suprachiasmatic nucleus, circadian rhythms, rest-activity cycle, core body temperature and melatonin on the electronic database PubMed, Google Scholar, Research gate, no publication date restrictions were imposed. The published articles corresponding to the aim of this research were included. From the reviewed data we concluded that there is need for developing simpler markers and methods for laboratory use.

Keywords: *Suprachiasmatic nucleus, circadian rhythms, rest-activity cycle, core body temperature, melatonin*

ВЪВЕДЕНИЕ

Циркадният часовник, подобно на часовниците, които носим на ръцете си и/или в смартфоните си, ни държи „в крак“ с времето на Земята. Предимството да имаме часовник, който регулира фазите на цикъла сън–бодърстване „под ръка“ е, че можем да адаптираме физиологичните, биохимичните и поведенческите си реакции спрямо денонощната ритмика на планетата. Този процес на уеднаквяване между фазите на вътрешния ни часовник и смяната на деня и нощта се нарича синхронизация, приучаване и се подпомага от външни условия, наричани *Zeitgebers* (репери) (Moore-Ede, Fuller, 1982).

Биологичен ритъм, който има период (продължителност на цикъла, τ – тау) от приблизително 24 часа, се нарича циркаден (Edgar, 1996). Такъв ритъм често се изобразява със синусоидална крива, която може да се опише чрез амплитуда, фаза (част от цикъла, ψ – пси) и период на колебание (времето за осъществяване на един пълен цикъл) (Vitaterna et al., 2001) (Фигура 1).



Фигура 1. Характеристики на синхронизиран ритъм (например на кортизола, мелатонина). Възпроизведено, с превод на български език, от Kurozva, L., 2011

Върху фазата влияят силата на дразнителя (или чувствителността към неговото въздействие), както и амплитудата на циркадния часовник. Различията в периодите на циклите между индивидите може да доведе до разлики в техните фази (например, индивид с къс период на цикъла сън–бодърстване се означава като „чучулига“, а такъв с дълъг период се означава като „сова“). Най-важният репер за синхронизация на циркадния ни часовник е светлината, която сигнализира на супрахиазмалните ядра в хипоталамуса (основен компонент на циркадната система) кога е ден, кога е нощ (Klein, Moor, 1979). Това „съзвучие“ между външната и вътрешната среда е изключително важно за здравето, адаптацията и оцеляването на организмите. Изследването на циркадните ритми е важно поради: възможността да се определи до каква степен е десинхронизиран даден циркаден ритъм; да се определи точното време за лечение на разстроен ритъм чрез прием на екзоген мелатонин или излагане на светлина с определена дължина на вълната; да се изучат по-добре заболявания, свързани с нарушения в ритмите (патофизиология); натрупване на знания по отношение влияние на десинхронизираните ритми върху познавателните и физическите способности на индивида.

МЕТОДИКА

Извърши се анализ на достъпната научна литература по отношение разработени методи за оценка на циркадни ритми в PubMed, Google Scholar, Research gate по следните ключови думи – супрахиазмални ядра, циркадни ритми, цикъл на активност и почивка, телесна температура, цикъл на мелатонина, без ограничения за дата на публикуване. От достъпните публикации се избраха тези, съответстващи на целта на настоящото проучване, след проучване на пълния им текст ($n = 30$) и са основно на английски език. В настоящата статия те са организирани в раздели (Методи за измерване на циркадни ритми при хората, цикълът на активност – почивка и актиметрия, измерване на ендогенни циркадни ритми) и подраздели за прегледност.

РЕЗУЛТАТИ

Методи за измерване на циркадни ритми при хората

При хората се използват три основни отговора на циркадната система, за да се измери циркаден ритъм: концентрация на мелатонина (понякога в комбинация с измерване концентрация на кортизола) в кръвна плазма, урина или слюнка, показания за телесната температура (орална, анална), цикъл на активност и почивка.

Поради ограничения, свързани с инвазивно събиране на проби, трудности при съхранението им, скъпа апаратура за анализ на пробите, в практиката навлизат по-достъпни и неинвазивни инструменти като дневници на съня, въпросници за денонощните предпочитания за активност, измерване на периферната телесна температура чрез „умни“ устройства, измерване на време за реакция за оценка на бдителността. В повечето случаи проби се събират, докато изследваните лица извършват всекидневните си дейности. За да се избегне маскиращият ефект на светлината, на физическата активност лабораторни изследвания се провеждат и при спазване на строги протоколи, разработени за целта (напр. Протокол за принудена десинхронизация).

Недостатък при тези изследвания е, че при откъсване на човека от естествената му среда отговорът на циркадната система може да не бъде отразен съвсем коректно. За това при избор на метод трябва да се има предвид какви са целите на изследването, инвазивност на процедурите, коя част от популацията се изследва, място и период на пробовземане, както и финансовата обезпеченост на процеса (изключително важна – цените на изследвания за една проба, на един хормон са високи и варират в различни лаборатории, а за хронобиологично изследване са нужни минимум две проби/хормон/изследвано лице).

- **Методи за измерване на периода** (свободно протичащ, τ): може да се измерва само в контролирани условия. Създадени са протоколи за изследване на свободно протичащи периоди в изолация и при оскъдно осветяване, както и протоколи за изследване при така нареченото принудително десинхронизиране на ритъм (Wirz-Justice, 2007). Последните включват условия, в които липсват времеви показатели, а изследваните лица спят или през голям период (28 часа), или през малък период (20 часа) на цикъла. В тези случаи даден цикъл е много по-къс или по-дълъг от границите, в които часовникът ни може да се синхронизира. Ендогенните ни цикли поддържат своите свободно протичащи периоди в тези случаи. Трябва да се има предвид, че (τ) е генетично обусловен, но и зависи от светлинните условия, на които е било изложено изследваното лице преди проучването (продължителност на осветяването, интензивност на светлината).

- **Методи за измерване на фазата на ритъма**, ψ – пси: предпочитаното време за сън е най-простият пример за индивидуална фаза на ритъм, по-известно като хронотип (Adan et al., 2012). Той варира от екстремно сутрешен до екстремно вечерен тип. Има различни достъпни начини за измерване и определяне на хронотип при човека, от които най-широко използвани са различни въпросници.

Най-често използвани са Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ), Мюнхенският тест (MCTQ), Composite Scale of Morningness (CSM). Те определят кога е пикът на бдителност за даден хронотип. Тези анкети са субективни инструменти за определяне на хронотип (предпочитана фаза на циркаден ритъм). Първият въпросник, на английски език, е съставен от Хорн и Остберг през 1976 г. и е наименуван Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) (Horne, Östberg, 1976). Съдържа деветнайсет въпроса относно предпочитанията на всеки индивид към определено време за сън/събуждане, физическа/умствена активност, както и самооценка за степента на внимание (концентрация). Ниски стойности (16–41) показват предпочитания към нощна активност и тези индивиди се определят като „сови“ или вечерен тип. Високите стойности (59–69) определят хората към групата на „чучулигите“, които проявяват афинитет към сутрешна активност. Съществува и така нареченият междинен тип, който показва средни стойности като резултат (42–58). Един от недостатъците на въпросника е големият брой въпроси, което води до непълното му попълване. В опит да се реши този проблем се създава съкратеният вариант на MEQ, или rMEQ (Adan, Almirall, 1991). Те са използвали пет от въпросите в MEQ. Скалата също е променена и варира от 4 до 25 точки.

През 1989 г. е създаден друг въпросник – Composite Scale of Morningness (CSM), или комбинирана скала, който включва тринайсет въпроса (Jankowski, 2015), девет от които са взимани от MEQ, а четири от Diurnal Type Scale, скала за дневната активност (DTS, категоризира хората на сутрешно активни или вечерно активни, както и среден тип). Последната се състои от седем въпроса, всеки отговор се точкува от 1 до 4 (Torsvall, Åkerstedt, 1980). CSM се създава, за да определи предпочитанията на даден индивид към различни дейности и колко лесно е за него/нея да се буди сутрин (например в 06:00), за да подобри анализа на психометрични данни. Няколко проучвания са доказали, че е валиден инструмент за измерването им (Natale, Alzani, 2001). Точките от CSM варират между 13 и 55 точки. Мюнхенският тест е още един инструмент за оценяването на хронотипа чрез въпроси, основани на точното време за заспиване и събуждане, както и на разликите, които съществуват в работни и почивни дни (за времето на събуждане). В резултат той се определя от средното време за сън в свободните дни, защото се смята, че в тези дни човек е освободен от влиянието на социални задължения и не страда от недостиг на сън. Категориите според тази скала са следните: екстремно ранен тип; ранен тип; по-скоро ранен тип; нормален тип; по-скоро късен тип; късен тип; екстремно късен тип (Roenneberg et al., 2003).

Една от основните разлики между MEQ и другите скали за оценка на хронотип е, че тя се основава на предпочитаното от индивида време за сън и активност, а не върху действителното време за сън или събуждане. Тази разлика е от значение, тъй като действителното време за сън/активност зависи от социални фактори (особено при хора в работоспособна възраст) като задължения към семейството, работно време, а не от предпочитанията на конкретния индивид. Такива хора имат недостиг на сън, който компенсират през почивните дни, като удължават времето си за спане. По този начин, ако двама души, единият е сова, а другият чучулига, са с един и същ работен график, ще получат близки резултати на CSM, който отчита действителното време на събуждане. Това е причината MEQ да се използва широко при оценка на хронотип. Той се определя (сутрешен тип/вечерен тип) от връзката ни с другите индивиди в групата според възрастта, пола или културната и етническата принадлежност. Въпросниците се използват успешно при здрави хора за идентифициране на явления като *social jetlag* (Wittmann et al., 2006). За да се определи коректно как даден фактор влияе върху него, е необходимо да се знае какви други условия му оказват влияние.

- **Мелатонин (M)** – за коректно и надеждно определяне на хронотип трябва да използваме биологични маркери, които да отразяват отговора на циркадната система към външни влияния, измерени в кръвна плазма, урина или слюнка, в комбинация с измервания на телесната температура, защото двата ритъма са тясно свързани (всеки подход е със собствени изисквания за пробовземане и условия, при които се прави). Именно такъв е пинеалният хормон мелатонин (Moore, 2007). Образуването и секрецията му се потиска от светлината, което налага да се събират проби в условията на слаба осветеност и контрол върху позицията на тялото (Протокол за непрекъснатата рутина). При здрави хора времето на секреция, амплитудата или подробности от профила на M имат висока степен на съответствие в различни дни и седмици от изследването (за един и същ индивид), подобно на хормонален отпечатък, дори и условията на пробовземане да не са много стриктно контролирани (Arendt, 2005). Това означава, че и най-малките разлики в профила могат да имат голямо значение. При сравнение на профили от различни индивиди се откриват значителни вариации в амплитудата. Ендогенният (M) е свързан с биологичното време. Промяна на фазата на ендогенния мелатонинов ритъм се случва при преминаване от една часова зона в друга (Reilly et al., 2007), при работещи на смени хора и при пациенти с отклонения във фазите на съня/ времето за заспиване. Всяка система, притежаваща циркаден компонент, може да се повлиява от ендогенния (M). Той управлява отговорите, свързани с промени в осветеността, което е показател за смяна на сезоните и

дните с нощи, т.е. промяна на времето (Arendt, 2005). Продължителността в секрецията на (M) се определя от продължителността на тъмната фаза на денонощието. При наличие на светлинен сигнал с достатъчна продължителност и интензивност отделянето на (M) може да бъде потиснато. Количеството светлина, нужно за тази цел, е видово специфично и се определя от фотопериодизма. За хората са необходими 2500 лукса за пълно потискане, въпреки че и при по-малко от 300 лукса може да се постигне частична супресия (Arendt, 1998). Стартът на нощната секреция на (M) е по-ранен, когато хората са изложени на ярка светлина сутрин, и по-късен, когато са изложени на ярка светлина вечер (Kim et al., 2014).

Въпреки че (M) е най-добрият маркер за определяне на фазата на даден ритъм, методите за определяне на нивата му все още не са от най-бързите или най-лесно достъпните (не е стандартно практикувано изследване в лабораториите). Голямо и добре контролирано проучване върху (M) ритъм и времето за сън установява, че има тясна връзка между фазата на M и sleep midpoint (средна точка от продължителността на съня), която може да е маркер за циркадна фаза (Terman et al., 2005).

- **Време за реакция** – поради факта, че анализът на пробите от мелатонин е скъп, като маркер за бдителност може да се използва измерване на времето за реакция при потвърждаване на хронотипа. То е надежден индикатор за скоростта, с която се обработва сетивна информация от нервната система и се изпълнява моторен отговор, и може данните да допълват тези от въпросници (Ong, 2015). Времето за реакция се описва като интервала между външен сигнал и началото на отговора от организма към него (Alley et al., 2007). Бива просто (каквото се използва най-често, един стимул – един отговор) и сложно. Най-простият пример за просто реакционно време е звукът от стартовия пистолет на 100 метра спринт и набиране на скорост до финала. Обикновено е много бързо – 0,13 – 0,19 сек (за светлинен сигнал е около 0,19 сек, а за звукови – 0,16 сек) (Kosinski, 2013). Времето на реакция се определя от следните условия – приемането на сигнала, обработката му и отговора. Те пък зависят от възрастта на индивида, пола му, телесната температура, историята на тренировките, умората, степента на бдителност и генетичните дадености. Мъжете и жените имат приблизително едно и също време за мускулна контракция, но силният пол показва по-силен моторен отговор и от там по-съкратено време за реакция (Der, Deary, 2006). Трябва да се има предвид, че разликите между мъжете и жените се стопяват с участието на вторите, все по-често, в спортове, изискващи бързи реакции. По отношение на възрастта има данни, че след 24 години времето за реакция расте с 0,5 ms/година (Der, Deary, 2006). Времето за реакция е най-добро при междинна степен на бдителност и расте с усилване или намаляване на бдителността (Welford,

1980). Измерванията на реакционното време в различни проучвания са извършени чрез Wiener Testsystem. Тя е компютризирана система, разработена е от Schuhfried GmbH (Moedling, Austria) и се използва широко в спортната психология.

- **Измерване на телесната температура:** при хората надирът на телесната температура служи като маркер за фаза на ритъм. След откриване на мелатонина и разработване на методи за определянето му той измества температурата като маркер. Друга причина да се предпочита хормонът е начинът на измерване на температурата – ректално (Benloucif et al., 2005). Въпреки това тя си остава бърз метод за определяне на циркаден ритъм. Освен това са разработени нови устройства за измерване на температурата, които могат да бъдат погълнати и да получаваме данни в реално време (Krauchi et al., 2018). Профилът на температурата е обратен на мелатониновия или при високи нива на мелатонин телесната температура спада. Тя е свързана и пряко с цикъла на сън–бодърстване (Zulley et al., 1981) (минимумът на температурата се наблюдава около три – четири часа през нощта).

В последните години навлиза в практиката измерване на периферната температура като неинвазивен метод за определяне на циркадна фаза (Hasselberg et al., 2013). Това става чрез устройства, подобни на смарт гривни. Интерпретирането на резултатите трябва да е с внимание, тъй като околната температура, физическите натоварвания, работата на смени могат да им повлияят (Stone et al., 2019).

- **Методи за измерване на амплитудата:** когато амплитудата е ниска, реперите могат да предизвикат голяма промяна във фазата на ритъм. Измерването ѝ е трудно. Основана се на косвени показания, получени чрез актиметрия, от ритмите на мелатонина и телесната температура.

Цикълът на активност – почивка и актиметрия

Най-изявената проява на циркадната система е именно цикълът на активност и почивка. Въпреки че контролът на времето за сън и качеството му се осъществяват от взаимодействието между системата за поддържане на хомеостазата и циркадната система, то зависи и от поведението ни. Цикълът може да бъде измерен чрез актиметрия – неинвазивен, лесен за приложение метод за амбулаторното му проследяване. Осигурява обективно потвърждение на хронотипа. Необходимо е поне една седмица да се проследява цикълът, за да се осигурят сравнение и намаляване на вариациите между работните и почивните дни. Често използвана е актиграфия чрез електронно устройство, поставено на китката. Детайлни инструкции за използването на тези устройства и случаите, в които се прилагат, са достъпни от различни източници (Smith et al., 2018).

ДИСКУСИЯ

Представените данни в изложението на резултатите показват, че оценката на циркадните ритми и хронотипа винаги е представлявала предизвикателство за изследователите. Но благодарение на десетилетия изследвания при хора, чрез прилагане на различни протоколи и техни подобрени варианти, са получени данни за най-добрите маркери (профил на мелатонина, на температурата, цикъл на сън–бодърстване) за работата на циркадния часовник и връзката му с управлението на различни биологични процеси. Разкрива се и голямото значение на светлината като синхронизатор на циркадните ритми (слепи хора, които не са изложени на светлинни въздействия, трудно синхронизират ритмите си със средата) (Wirz-Justice, 2007). Изяснява се и как системата, предаваща светлинна информация до супрахиазмалните ядра, може да се повлиява (например папилометрия за определяне чувствителността на ретината към светлинни стимули). С по-ясното разбиране на сложните взаимовръзки в циркадната система се подобряват и се развиват нови методики за неинвазивно определяне на хронотип и ритми (актиметрия, измерване на време за реакция, измерване на температурата на повърхността на тялото – кожата). Те позволяват по-бързо получаване на резултати и запис на данни от няколко последователни дни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С обогатяване на знанията за ролята на хронотипа и циркадните ритми за здравословния начин на живот и безопасността при хората нуждата те да се проучват и оценяват расте. Най-добре това да става чрез комбиниране на субективни (въпросници, дневници на съня) с обективни методи (актиметрия, профил на мелатонина, измерване време за реакция или периферна температура). В бъдеще разработването на достъпни (лесни за използване и с ниска цена) методи за оценка на циркадните ритми би било основополагащо за бързото развитие на циркадната биология и медицина.

ЛИТЕРАТУРА

Adan, A., Almirall, H. (1991). Horne и Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Personality u Individual Differences*. 12, 241–253
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/019188699190110W>

Adan, A., Archer, S. N., Hidalgo, M. P., Di Milia, L., Natale V., Randler C. (2012). Circadian typology: A comprehensive review. *Chronobiology International*, 29(9): 1153– 1175
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23004349/>

- Alley D, Suthers K, Crimmins E. (2007). Education and cognitive decline in older Americans. *Research on Aging*. 29:73–94 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19830260>
- Arendt, J. (2005) Melatonin: Characteristics, Concerns, and Prospects. *Journal of Biological Rhythms*, Vol. 20, No.4, 291-303 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16077149/>
- Arendt, J. (1998) Melatonin and the pineal gland: influence on mammalian seasonal and circadian physiology. *Reviews of Reproduction*. 3, 13–22 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9509985/>
- Benloucif S, Guico MJ, Reid KJ, Wolfe LF, L'Hermite-Baleriaux M, Zee PC. (2005) Stability of melatonin and temperature as circadian phase markers and their relation to sleep times in humans. *Journal of biological rhythms*, 20:178–88 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15834114>
- Der, G., и I. J. Deary.(2006). Age and sex differences in reaction time in adulthood: Results from the United Kingdom health и lifestyle survey. *Psychology and Aging* 21(1): 62-73 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16594792/>
- Edgar D. (1996) Circadian control of sleep/wakefulness: implications in shiftwork and therapeutic strategies In: Shiraki K, Sagawa S, MK Y, eds. *Physiological Basis of Occupational Health: Stressful Environments*. Amsterdam: Academic Publishing <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584681/>
- Hasselberg MJ, McMahon J, Parker K. (2013) The validity, reliability, and utility of the iButton(R) for measurement of body temperature circadian rhythms in sleep/wake research. *Sleep medicine*, 14:5–11 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21470909>
- Horne JA, Ostberg O. (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*, 4:97–110 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1027738>
- Jankowski K. (2015) *Composite Scale of Morningness*: Psychometric properties, validity with Munich ChronoType Questionnaire and age/sex differences in Poland DOI:10.1016/j.eurpsy.2014.01.004
- Kim SJ, Benloucif S, Reid KJ, et al. (2014) Phase-shifting response to light in older adults. *J Physiol*; 592:189–202 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24144880>
- Klein DC, Moore RY. (1979) Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyltransferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Brain Res*, 174:245–62 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/487129>
- Kosinski R.J (2013). *A Literature Review on Reaction Time* <https://studylib.net/doc/8684358>

Krauchi K, Fattori E, Giordano A, et al. (2018) Sleep on a high heat capacity mattress increases conductive body heat loss and slow wave sleep. *Physiology & behavior* , 185:23–30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29247670>

Kunorozva, L. (2011). *Diurnal preferences and sport performance: a subjective and genetic view*. <https://open.uct.ac.za/handle/11427/11263>.

Moore RY. (2007) Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep medicine* 2007;8 Suppl 3:27– 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18032104>

Moore-Ede MCS F, Fuller C (1982). *The Clocks that Time us*. Cambridge: Harvard University Press

Natale, V. и Alzani, A. (2001). Additional validity evidence for the composite scale of morningness. *Personality and Individual Differences*. 30, 293–301 <https://www.researchgate.net/publication/222806893>

Ong N.C.H. (2015). The use of the Vienna Test System in sport psychology research: a review. *International Review of Sport and Exercise Psychology*, DOI: 10.1080/1750984X.2015.1061581

Reilly, T., Atkinson, G., Edwards, B., Waterhouse, J., Farrelly, K. и Fairhurst, E. (2007). Diurnal variation in temperature, mental и physical performance, и tasks specifically related to football (soccer). *Chronobiology International*. 24(3), 507–19 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17612948>

Roenneberg T, Wirz-Justice A, Meroz M. (2003) Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*, 18(1):80–90 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12568247>

Smith MT, McCrae CS, Cheung J, et al. (2018) Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*, 14:1209–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29991438>

Stone JE, Phillips AJK, Ftouni S, Magee M, Howard M, Lockley SW, Sletten TL, Anderson C, Rajaratnam SMW, Postnova S (2019) *Generalizability of a neural network model for circadian phase prediction in real-world conditions* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6662750>

Terman T., Terman J. S. (2005) Light Therapy for Seasonal и Nonseasonal Depression: Efficacy, Protocol, Safety, и Side Effects. *CNS Spectr*. 10(8):647-663 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16041296>

Torsvall, L. и Åkerstedt, T. (1980). A diurnal type scale. Construction, consistency и validation in shift work. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*. 6, 283–290
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7195066>

Vitaterna M.H., Takahashi J.S., и Turek F.W. (2001) Overview of Circadian Rhythms. *Alcohol Research and Health*, Vol. 25, No. 2 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11584554>

Welford, A. T. (1980). *Choice reaction time: Basic concepts*. In A. T. Welford (Ed.), *Reaction Times*. Academic Press, New York, pp. 73-128.

Wirz - Justice A. (2007) How to measure circadian rhythms in humans. *Medicographia*, VOL 29, No. 1, 84 – 90 http://www.chronobiology.ch/wp-content/uploads/publications/2007_02.pdf

Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. (2006) Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 23:497–509.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16687322>

Zulley J, Wever R, Aschoff J. (1981) The dependence of onset and duration of sleep on the circadian rhythm of rectal temperature. *Pflugers Arch*, 391:314–8.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7312563/>

Автор за кореспонденция

Мария Захарина

Национална спортна академия „Васил Левски“,

катедра „Физиология и биохимия“

E-mail: mariazacharinova@gmail.com