

О.Ю. Атьков, С.Г. Горохова

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,
Москва, Российская Федерация

Риски для здоровья при сменных и ночных режимах труда у работающих в условиях интенсивных технологий¹

В современном обществе интенсивных технологий в производственной деятельности распространена организация труда с изменением структуры рабочего дня. Воздействие на человека сменных режимов с ночными часами работы является предметом широкого спектра тем фундаментальных и прикладных исследований, включая медицину труда. Комплекс работ разного уровня, эпидемиологические данные демонстрируют разнообразные патологические изменения у сменных работников. Цель данной статьи — рассмотрение научных представлений о взаимосвязи сменной и ночной работы с риском возникновения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), которые имеют приоритетное значение, так как являются ведущими причинами заболеваемости и смертности трудоспособного населения. По данным систематических обзоров и метаанализов, имеются убедительные доказательства высокого риска злокачественных опухолей (рака молочной железы, предстательной железы, колоректального рака), ишемической болезни сердца, сахарного диабета 2 типа среди сменных работников в сравнении с работающими только днем. Однако обращается внимание на межиндивидуальные различия рисков ХНИЗ у сменных работников, зависимость величины риска от стажа и других обстоятельств. Вместе с тем обсуждаются факторы, модифицирующие влияние сменной работы на риски ассоциированной патологии: хронотип человека, изменение продолжительности ночных смен, правильная ротация графиков, достаточное время межсменного отдыха и др. В концептуальной модели влияния сменной работы с ночным трудом на состояние организма ключевое место занимают генетически детерминированные механизмы регуляции естественных индивидуальных циркадных ритмов человека, цикла «сон—бодрствование». При недостаточной адаптации, пластичности циркадной системы у сменных работников возникает рассогласование природного суточного и внутренних биоритмов, сопровождающееся изменениями экспрессии циркадных генов, что способно вызывать патологические состояния. Терминологически заболевания, при которых нарушения циркадных ритмов являются ведущими в этиопатогенезе, обозначают как циркадные (circadian-related). Осмысление нарушений здоровья у сменных работников как потенциально связанных с циркадным десинхронозом важно с точки зрения обеспечения «циркадной безопасности», направленной на защищенность работников от негативных последствий нарушений индивидуальных биоритмов, поддержание устойчивого состояния жизнедеятельности и работоспособности человека. Это подразумевает разработку единых протоколов изучения циркадных расстройств, стандартов инструментальной и аппаратной диагностики состояния циркадных ритмов у работающих, решение вопросов интерпретации данных с позиции профессиональной трудоспособности, изучение уязвимости и устойчивости работников к заболеваниям, ассоциированным с циркадными расстройствами, определение медикаментозных и физических средств и методов снижения циркадных нарушений, а также особенностей приема лекарственных средств у лиц с наличием десинхроноза.

Ключевые слова: риски для здоровья, профессиональные риски, сменная работа, циркадный ритм, хронотип

Для цитирования: Атьков О.Ю., Горохова С.Г. Риски для здоровья при сменных и ночных режимах труда у работающих в условиях интенсивных технологий. Вестник РАМН. 2024;79(2):101–111. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16011>

Введение

В современном обществе интенсивных технологий в различных сферах производственной деятельности широко распространено применение новых форм организации труда, в том числе с изменением структуры рабочего дня. Для достижения наилучших результатов работ или в силу необходимости обеспечения непрерывности трудовых процессов, выполнения неотложных работ все чаще используют сменные графики труда, в том числе с ночными сменами. По международным данным, около 20–25% работающего населения трудится по сменам, в том числе примерно 15% — регулярно с ночными сменами [1–3]. В некоторых профессиях доля работающих в ночные часы составляет 63% [4]. Главным образом это наблюдается в сфере транспорта, энергетики, добывающей промышленности, здравоохранения, охраны, коммунальных служб. Особое значение проблема ночных смен имеет

во время длительного пребывания человека в условиях агрессивной среды, например при работах в арктической зоне, в ходе продолжительного космического полета.

Текущий анализ публикаций в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary по различным сочетаниям поисковых слов с обязательным включением ключевых элементов «shift work», «night work», «circadian rhythm» показывает рост научного интереса к проблеме воздействия на человека сменных режимов с ночными часами работы. Ее изучение касается широкого спектра фундаментальных и прикладных тем, в числе которых:

- социальноэкономические — регулирование трудовых отношений, оплаты труда, льгот, рациональные графики работ;
- вопросы биологии циркадных ритмов — изучение влияния ночного бодрствования и депривации сна на организм, особенностей адаптации к нагрузкам в ночное время;

¹ Доклад на заседании Бюро секции «Профилактическая медицина» Отделения медицинских наук РАН от 22 декабря 2022 г.

- гигиенические — корректная оценка влияния разных режимов ночного труда на профессиональный риск;
- психофизиологические — необходимость разработки подходов к обеспечению сохранения высоких трудовых кондиций работника в течение всей смены;
- медицинские — взаимосвязь с патологическими состояниями и риском возникновения заболеваний, особенности диагностики циркадного десинхроноза, режим приема лекарственных средств с учетом графиков работы;
- производственные риски — повышенный уровень несчастных случаев на производстве и т.д.

Общей предпосылкой к таким различным по содержанию исследованиям является установленный факт: сменная работа сопровождается временными или стойкими изменениями естественных индивидуальных биоритмов человека, цикла «сон—бодрствование» [2, 3, 5].

Цель настоящей работы — рассмотрение современных научных представлений о взаимосвязи сменной и ночной работы с риском возникновения хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Базовые положения о сменной работе и ночном труде

В первую очередь следует отметить, что согласно действующим нормативным документам сменный труд с работой в ночные часы относится к числу важнейших профессиональных факторов тяжести и напряженности рабочего процесса, оцениваемых с точки зрения рисков для здоровья работников [7–11]. Основные положения, касающиеся терминологии и определения границ ночных смен и их потенциальной вредности, суммированы в табл. 1. Вместе с тем стоит отметить, что в действующем приказе Минздрава России от 28 января 2021 г. № 29н

[12] сменная работа и труд с ночными сменами не включены в перечень вредных факторов, при работе с которыми должны проводиться обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры для определения их воздействия на состояние здоровья работников и формирования групп профессионального риска.

Заболеваемость и смертность у работающих при сменных и ночных режимах труда

Поскольку риск для здоровья — это измеряемая вероятность развития патологии, возникающей у человека при определенных условиях (уровне и продолжительности) воздействия вредного фактора, необходимо знать, какие именно заболевания потенциально ассоциированы с ночными сменами, риск их возникновения у сменных работников и вызываемый ими ущерб здоровью, который выражается показателями заболеваемости и смертности.

Научные публикации о взаимосвязи заболеваний и работы в ночное время за последние два десятилетия представлены комплексом оригинальных исследований разного уровня, отличающихся охватом работников разных профессий, критериями включения, сравниваемыми группами, продолжительностью наблюдения и другими изучаемыми признаками. Полученные в ряде из них эпидемиологические данные, обобщенные в систематических обзорах и метаанализах [13–21], демонстрируют широкий спектр возможных патологических изменений у работающих с ночными сменами — от повышенной дневной сонливости, тревожности до ХНИЗ, аутоиммунных расстройств, нарушений репродуктивной функции. Наиболее изучены такие основные ХНИЗ, как злокачественные новообразования, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, которые имеют приоритетное значение, так как наносят наи-

O.Yu. Atkov, S.G. Gorokhova

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Shift and Night Work in Technology Intensive Environment as a Health Hazard

Flexible workday arrangement is a common management practice in the modern technology intensive society. The impact of shift work in night hours on human health has been a subject of a broad range of fundamental and applied studies in occupational medicine and in other fields. Epidemiological data and a body of research findings suggest that shift workers are prone to various pathologies. This paper summarizes current views on the link between shift and night work and the risk of chronic noncommunicable diseases (NCDs), which are a leading cause of morbidity and mortality among working population and are therefore a top priority. Systematic reviews and meta-analyses present strong evidence that shift workers have a higher risk of malignant tumors (breast cancer, prostate cancer, colorectal cancer), coronary heart disease, and type 2 diabetes compared to daytime-only workers. There are, however, individual differences in the risk of NCDs that may depend on the length of employment and other circumstances. Also, factors are discussed that can modify the impact of shift work on the risk of associated pathologies, such as chronotype, changing length of night shifts, proper shift rotation, sufficient rest between shifts, etc. Mechanisms of genetic regulation of individual circadian rhythms and sleep-wake cycle are a crucial element in the conceptual model of influence of night work on body. Insufficient adaptation and plasticity of the circadian system may cause desynchronization between external time and inner biorhythms in shift workers; this is accompanied with changes in circadian genes expression and may lead to pathologies. If disturbed circadian rhythms are the main factor of etiopathogenesis, the term "circadian-related disease" should be used. Deep understanding of the link between circadian desynchronization and health problems in shift workers is important to implement 'circadian safety' measures, i.e. to protect workers from negative consequences of disturbed individual biorhythms that may affect their work capacities and life quality. This will require standard protocols to study circadian disturbances, standard tools and methods to diagnose circadian rhythms in workers, resolving issues of interpretation in respect of occupational capacity, research on prereness and tolerance of workers to circadian-related problems, finding pharmacological and physical approaches to reduce circadian disturbances, considering special aspects of drug therapy of desynchronization.

Keywords: health hazards, occupational risk factors, shift work, circadian rhythms, chronotype

For citation: Atkov OYu, Gorokhova SG. Shift and Night Work in Technology Intensive Environment as a Health Hazard. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):101–111. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn16011>

Таблица 1. Действующие нормативные документы о сменном труде с работой в ночные часы

Документ	Содержание документа
Трудовой кодекс РФ [7]	<i>Статья 103. Сменная работа.</i> Сменная работа — работа в две, три или четыре смены — вводится в тех случаях, когда длительность производственного процесса превышает допустимую продолжительность ежедневной работы, а также в целях более эффективного использования оборудования, увеличения объема выпускаемой продукции или оказываемых услуг. <i>Статья 96. Работа в ночное время.</i> Ночное время — время с 22 часов до 6 часов. <...> Продолжительность работы в ночное время уравнивается с продолжительностью работы в дневное время в тех случаях, когда это необходимо по условиям труда, а также на сменных работах при шестидневной рабочей неделе с одним выходным днем
Конвенция Международной организации труда № 171 «О ночном труде» (Женева, 26 июня 1990 г.) [8]	<i>Статья 1.</i> ...Термин «ночной труд» означает любую работу, которая осуществляется в течение периода продолжительностью не менее семи часов подряд, включая промежуток между полуночью и 5 часами утра. <...> Термин «трудоустройство, работающий в ночное время» означает лицо, работающее по найму, работа которого требует осуществления трудовой функции в ночное время в течение значительного количества часов сверх установленного предела... <i>Статья 3.</i> Принимаются конкретные меры, требуемые в силу особенностей ночного труда... в отношении трудящихся, работающих в ночное время, с целью охраны их здоровья... Такие меры принимаются также в области безопасности труда и охраны материнства для всех трудящихся, выполняющих работу в ночное время
Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 70675-2023 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья. Руководство по оценке риска для здоровья работников» [9]	<i>А.1. Профессиональные факторы рисков для здоровья</i> Категория профессиональных факторов рисков объединяет приоритетные риски для здоровья работников... <i>А.1.1.2. Факторы производственного процесса</i> Факторы тяжести и напряженности трудового процесса: ...факторы режима работы: продолжительность рабочего дня, сменность, наличие регламентированных перерывов
Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Руководство Р 2.2.2006-05 [10]	<i>Приложение 16 обязательное. Методика оценки напряженности трудового процесса.</i> <i>Режим труда. 5.1 «Фактическая продолжительность рабочего дня»</i> — выделен в самостоятельную рубрику... Чем продолжительнее работа по времени, тем больше суммарная за смену нагрузка и, соответственно, выше напряженность труда. «Сменность работы» определяется на основании внутрипроизводственных документов, регламентирующих распорядок труда на данном предприятии, в организации. Самый высокий класс 3.2 характеризуется нерегулярной сменностью с работой в ночное время (медсестры, врачи и др.)
Консенсусный отчет рабочей группы Международного агентства по изучению рака (МАИР) [11]	Существует ряд областей сменных графиков, которые рабочая группа считает важным зафиксировать в эпидемиологических исследованиях рака... Основные домены: сменная система (время начала смены, количество часов в день, ротационный или постоянный график, скорость и направление ротации, регулярная или нерегулярная). ...ночная работа: минимум три часа в период между полуночью и 05:00

103

большой урон здоровью человека и являются ведущими причинами заболеваемости и смертности трудоспособного населения. Рассмотрим их подробнее.

Злокачественные новообразования

В 2020 г. была опубликована обширная монография МАИР, подготовленная с участием российских ученых, в которой проанализированы данные о канцерогенном влиянии сменной, в том числе ночной, работы [22]. В ней подтверждено высказанное десятилетием ранее положение о работе в ночную смену, вызывающей нарушение суточных биологических ритмов, как «вероятно канцерогенной для человека (группа 2А)». Оно обосновано результатами выполненных в последние годы эпидемиологических исследований, исследований типа «случай—контроль» и экспериментальных работ на лабораторных объектах, которые доказывают значимую положительную взаимосвязь между регулярной работой в ночную смену и риском рака молочной железы, предстательной железы, толстой и прямой кишки. В то же время отмечено, что для других видов злокачественных новообразований, в числе которых рак легкого, желудка, поджелудочной железы, почки, эндометрия, яичников, получены менее веские доказательства.

Влияние посменной и/или ночной работы на смертность населения от рака изучалось в нескольких исследова-

ниях. Одним из самых крупных стало STRESSJEM Study [23], в котором почти 1,5 млн (1 496 332) человек наблюдались в среднем в течение 17 лет (средний возраст при включении в исследование — 28 и 27 лет для мужчин и женщин соответственно). Кумулятивный показатель смертности от злокачественных новообразований составил при сменной работе для мужчин и женщин соответственно 1,38 (1,26–1,51) и 1,33 (1,13–1,57), при сменной работе с ночными часами — 1,41 (1,29–1,54) и 0,80 (0,11–5,72). Однако при работе только в ночное время риск заболевания был сопоставим с работой только в дневные часы — 1,06 (0, 96–1,18) и 0,72 (0,43–1,19) для мужчин и женщин соответственно.

На сегодняшний день наиболее убедительные доказательства накоплены в отношении взаимосвязи сменной ночной работы и рака молочной железы. В исследованиях высокого уровня, систематических обзорах и мета-анализах определено, что воздействие сменной работы с ночным трудом увеличивает риск заболеваемости этой патологией [17–19, 23–27]. Даже после учета других возможных факторов, например таких, как ожирение, курение, поздняя менопауза, у работающих со сменными графиками риск заболеть раком молочной железы увеличивается в 2,34–2,66 раза [24]. При этом риск данного рака положительно коррелирует с продолжительностью, частотой и совокупным временем работы в ночную сме-

ну [25]. Так, по данным метаанализа S. Ijaz et al. [26], в исследованиях «случай—контроль» выявлена зависимость «доза—реакция» с увеличением риска на 9% за каждые 5 лет воздействия (ОР 1,09; 95%-й ДИ: 1,02–1,20); с учетом когортных исследований — на 4% (ОР 1,04; 95%-й ДИ: 1,00–1,10). В метаанализе J. Hong et al. [25] определено увеличение отношения рисков по мере увеличения стажа работы в ночную смену: менее 10 лет — 1,09 (95%-й ДИ: 1,01–1,18); от 11 до 29 лет — 1,12 (95%-й ДИ: 1,01–1,23); более 30 лет — 1,18 (95%-й ДИ: 1,02–1,36). Наряду со стажем сменной работы имеют значение возраст начала трудовой деятельности с ночными сменами (до или после наступления менопаузы), графики работы и иные обстоятельства.

Сердечно-сосудистые заболевания

Из всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) преимущественно ИБС и артериальная гипертензия были изучены с точки зрения причинно-следственной связи со сменной работой. Повышенная смертность от ССЗ у работающих со сменными графиками труда обнаружена в разных профессиональных группах мужчин и женщин [22, 28–36]. При этом подчеркивается, что сменная работа обычно сочетается с воздействием других вредных производственных факторов и условий труда, например шума ≥ 90 дБ (А) [34].

При сравнении данных о сердечно-сосудистой заболеваемости у работающих с дневным и сменным графиками (есть или нет) в метаанализах и систематических обзорах делается заключение о наличии взаимосвязи, уровень которой варьируется от умеренной до высокой [37–39]. Прежде всего это относится к риску инфаркта миокарда и коронарной ишемии. Так, в исследовании D. Wang et al. [40] определено, что по сравнению с теми, кто никогда не работал в ночную смену, во всех трех группах сменных работников — постоянные ночные смены, ночной труд ≥ 10 лет, работа с частотой ночных смен от 3 до 8 в месяц — был достоверно более высокий риск ИБС (соответственно HR 1,22; 95%-й ДИ: 1,11–1,35; HR 1,37; 95%-й ДИ: 1,20–1,58 и HR 1,35; 95%-й ДИ: 1,18–1,55). Кроме того, увеличивался риск фибрилляции предсердий: отношение рисков в группах с ночным трудом ≥ 10 лет, работой при частоте ночных смен от 3 до 8 в месяц составило соответственно 1,18; 95%-й ДИ: 0,99–1,40 и 1,22; 95%-й ДИ: 1,02–1,45. Причем генетическая предрасположенность к фибрилляции предсердий не оказывала влияния на величину риска.

При сравнении характера поражения коронарных артерий при ИБС у работающих с дневным режимом труда и ночными сменами у последних выявляется достоверно большая тяжесть изменений: чаще встречаются многососудистое поражение, высокая степень стенозирования [38]. I. Torquati et al. [16] не только делают вывод о более высоком риске ССЗ среди сменных работников в сравнении с работающими только днем, но и подчеркивают зависимость величины риска ССЗ от стажа («доза—реакция»).

В STRESSJEM Study [23] обращается внимание на различия кумулятивного показателя смертности от ССЗ при сменной работе с ночными часами в группах мужчин и женщин. Достоверная взаимосвязь была выявлена у мужчин, но не у женщин. Однако в работе [41] выявлена повышенная смертность женщин от острого инфаркта миокарда при длительном стаже сменной и ночной работы.

Менее определенной считают связь ночных смен с артериальной гипертензией. С одной стороны, имеет-

ся достаточно доказательств связи между постоянной работой в ночную смену и повышением значений артериального давления [42–46]. Так, в систематическом обзоре S. Gamboa Madeira et al. [45] оценка 45 исследований (общее число включенных работников составило 117,2 тыс., в том числе 46,3 тыс. сменных работников против 70,9 тыс. дневных) показала достоверный прирост как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) артериального давления при постоянной работе в ночную смену (САД + 2,52/ДАД + 1,76 мм рт. ст.). Обнаружены изменения суточного ритма артериального давления, увеличение доли работников с прогностически неблагоприятным профилем «нон-диппер» [47].

Однако повышение значений артериального давления в когортах работающих с ночными сменами не означает увеличение риска артериальной гипертензии. Подчеркнуто, что показатели относительного риска в основном повышены у работников, имеющих множественные факторы сердечно-сосудистого риска и семейный анамнез гипертензии у ближайших родственников, что влияет на предрасположенность к артериальной гипертензии [46]. Но вместе с тем следует иметь в виду «эффект здорового рабочего» и «эффект здорового найма» (healthy hire effect), т.е. влияние профессионального отбора более здоровых людей для работы в неблагоприятных условиях труда, который проводят при предварительных и периодических медицинских осмотрах, в результате возникают различия по показателям состояния здоровья в профессиональных группах и населения в целом [48].

Цереброваскулярные заболевания

В метаанализе пяти когортных исследований [29] показано увеличение смертности от инсульта среди сменных работников. По данным проспективного когортного исследования [31] риск цереброваскулярных заболеваний достоверно увеличен у работающих с ночными сменами по сравнению с теми, кто не работал по ночам. Наибольший риск наблюдается при длительном (свыше 5 лет) стаже работы с ночными сменами, при частых последовательных сменах (≥ 3 ночных смен подряд в течение > 15 раз), большой частоте ночных смен в году (> 30 раз), быстрых ротациях смен (продолжительность отдыха между сменами < 28 ч).

Сахарный диабет 2 типа

Исследования типа «случай—контроль» доказывают достоверную взаимосвязь сменной работы с ночными часами и риска развития диабета 2 типа [14, 49–52]. Каждый год увеличения стажа сменной работы с ночными графиками в среднем дает повышение риска диабета 2 типа на 13%. Вместе с тем в исследованиях показано увеличение риска дислипидемии, ожирения, метаболического синдрома. Причем у работающих с ночными сменами риск метаболического синдрома выше риска сахарного диабета 2 типа [52]. Как и в случае с ССЗ, риски метаболических расстройств варьируются в зависимости от стажа, увеличиваясь в каждый дополнительный год работы с ночными сменами.

Таким образом, накопленные данные представляют обширную информацию о влиянии сменной работы, в том числе ночных смен, на здоровье и риск ХНИЗ. Однако в то же время они не являются исчерпывающими и оставляют поле для дальнейшего изучения проблемы. В связи с этим нельзя не обратить внимание на консенсусное экспертное заключение, выработанное профильной группой французского агентства ANSES [53].

В нем предложено выделять три группы заболеваний в зависимости от степени достаточности и убедительности доказательств — с доказанным, вероятным и возможным воздействием. К первым, с наилучшими доказательствами взаимосвязи, отнесены расстройства сна, тревожность и метаболический синдром. Высоковероятной считают связь ночных смен с некоторыми злокачественными опухолями (рак молочной железы, предстательной железы, колоректальный рак), расстройствами психики, когнитивных способностей, ожирением, сахарным диабетом 2 типа, ИБС. Как возможное оценивают влияние этого фактора на возникновение дислипидемии, артериальной гипертензии и ишемического инсульта. Очевидно, что по мере получения новых результатов этот список может измениться и расшириться.

Патогенетические механизмы хронических неинфекционных заболеваний при сменных графиках работы

При рассмотрении взаимосвязи ХНИЗ со сменными графиками труда закономерно возникает вопрос: каковы основные патогенетические механизмы, задействованные в формировании столь разных расстройств. Ответ на него дают исследования, в которых специально оценивали влияние сменной работы на человека с позиции биоритмологии.

На сегодняшний день доказано, что при сменных режимах труда и прежде всего при работе в ночные часы ключевым фактором выступают изменения в индивидуальном биоритме цикла «сон—бодрствование» [2, 54, 55]. Они неизбежны вследствие сдвига временных рамок сна и/или его продолжительности в рабочие дни по отношению к естественной, природной ритмике «день—ночь». Если в обычные сутки на сон приходится в среднем 7–8 ч в ночное время, то при сменной работе сон короче, с началом в разное время суток. Установлено, что риск нарушения сна у работников, работающих в две смены, в 1,37 раза, а при трехсменной работе — в 2,19 раза выше, чем у работников с фиксированной дневной сменой [56]. У сменных работающих с ночной депривацией сна высокая распространенность отклонений продолжительности сна в сторону его укорочения. В среднем при целенаправленном обследовании оно выявляется почти у каждого второго (44,0%), в то время как у дневных работников — 28,8%. Но в некоторых сферах занятости распространенность выше: например, у работающих с ночными сменами на транспорте (69,7%), в здравоохранении и социальной помощи (52,3%) [2, 57].

При эпизодических отклонениях привычного времени сна рассогласование биоритмов человека с внешнесредовым временем компенсируется и быстро восстанавливается за счет пластичности многоуровневой циркадной системы, которая образована осцилляторами в супрахиазматических ядрах гипоталамуса и периферических тканях и на биологическом уровне обеспечивает нормальный суточный ритм секреции мелатонина, являющегося основным регулятором биоритмов [58, 59]. Автономный механизм пластичности задан генетически. Молекулярно-генетическим биологическим часам присуща способность к синхронизации в ответ на новые условия в рамках базовых адаптационных механизмов [58, 60], что обеспечивает стабильность, функциональную устойчивость систем организма и одновременно изменчивость, необходимые для нормального психо-

физиологического функционирования и выживания индивидуума.

Однако регулярная сменная работа (внешний десинхроноз) способна приводить к рассогласованию внутренних циркадных биоритмов, т.е. внутреннему десинхронозу. При сдвигах сна во времени наблюдается изменение экспрессии сопряженных циркадных генов, которые присутствуют в клетках всех органов и тканей, и ритма выработки мелатонина [2, 3, 61]. Поскольку циркадные гены играют координирующую роль «дирижеров» многокомпонентных, разноуровневых процессов околосуточной ритмичности выработки биологически активных веществ, следствием внутреннего десинхроноза являются сдвиги в образовании гормонов, ферментов и других биологических активных веществ, которые участвуют в иммунном ответе, обладают антиоксидантным, противоопухолевым действием и рядом других биорегулирующих эффектов. Это универсальный механизм, который лежит в основе формирования самых разных заболеваний.

Детальное исследование воздействия сменной работы на человека выполняют в контролируемых экспериментальных исследованиях, используя протоколы многодневной имитации разных графиков дневных и ночных смен. Обнаружено влияние ночных смен на ключевые биологические процессы, включая иммунный ответ, опосредованный естественными клетками-киллерами. Выявлена циркадная дисрегуляция репарации ДНК после воздействия моделируемой ночной смены, что может увеличивать повреждение ДНК и повышать риск развития рака у работников, работающих в ночную смену. При разрыве циркадных ритмов (циркадном десинхронозе) с изменением экспрессии циркадных генов наблюдается нарушение эндотелиальной функции, эндотелий-зависимой релаксации и микроциркуляции, что объясняет, почему посменная работа может увеличить риск ИБС [62]. Кроме того, сменная работа может усилить стресс из-за нарушения нормальных метаболических и гормональных функций [5]. Чтобы его компенсировать, увеличивается секреция глюкокортикоидов и катехоламинов, а затем угнетается синтез гормонов щитовидной железы и др. [63]. Обнаружено, что нарушения (рассогласование, ослабление ритмичности) временной координации между транскриптомом и внешней средой со смещенными циклами сна/бодрствования наблюдаются после 4 дней имитации работы в ночную смену.

В научной литературе патологические состояния, при которых нарушения циркадных ритмов являются ведущими в этиопатогенезе (что доказывает наличие прямой связи между циркадными генами, их экспрессией с развитием этой патологии), обозначают как циркадные (circadian-related) заболевания [64, 65].

Принципиально важно, что на экспрессию циркадных генов влияют не только внутренние сигналы (от органов), но и сигналы окружающей среды. Важнейшие из них — свет, прием пищи и двигательная активность. У сменного работника все они находятся в непосредственной взаимосвязи с условиями труда. При существенных изменениях светового режима (например, освещение во время работы в ночные часы), режима питания (сдвиг времени приема пищи) и бодрствования (физический труд глубокой ночью и ранним утром) есть высокая вероятность циркадного десинхроноза и, соответственно, развития соматической патологии.

Режиму питания сменных работников уделяют большое внимание в исследованиях последних лет [66]. Так, в метаанализе (цит. по [56]) показано, что у сменных

рабочих повышен риск избыточного веса на 21% и ожирения на 16%. Понимая, что время приема пищи — важнейший фактор обеспечения нормального метаболизма, связанный с процентным содержанием жира в организме и индексом массы тела, делается акцент на выявлении и коррекции циркадного десинхроноза путем поиска синхронизированных режимов питания и диет для снижения метаболических рисков ХНИЗ [67]. Концептуальная модель влияния сменной работы с ночным трудом на состояние организма схематично показана на рис. 1.

Факторы, модифицирующие влияние сменной работы на риск хронических неинфекционных заболеваний

Сменная работа и ночной труд характеризуются значительной вариабельностью. В зависимости от профессии, социально-бытовых, экономических и иных обстоятельств такая форма работы может быть временной или постоянной, продолжаясь от нескольких месяцев до десятилетий. Разнообразны и сами графики работы. В связи с этим уровень риска ХНИЗ при сменной работе, как отмечено выше, различается в когортах у работников с разным трудовым стажем по профессии, режимами и общей продолжительностью работы в смену. С учетом накопленных данных рекомендовано следовать рациональной организации сменной и ночной работы [53, 68] для профилактики ее негативного влияния на здоровье работников. Изменение продолжительности ночных смен, правильная ротация графиков, достаточное время межсменного отдыха и другие меры, по-видимому, могут модифицировать потенциальные риски ассоциированной патологии. В то же время замечено, что на межиндивидуальные различия рисков ХНИЗ у сменных работников оказывает влияние такой фактор, как хронотип.

Хронотип — важная характеристика человека, которая описывает стойко преобладающую поведенческую суточную активность с определенным циклом «сон—бодрствование» (временем отхода ко сну и пробуждения). В медицине труда определению хронотипа придают все большее значение, так как с ним связывают возможности организ-

ма к адаптации при работе в ночные часы и устойчивости к последствиям циркадного десинхроноза, обозначаемой как толерантность к сменной работе [2, 69, 70].

Интересно, что распределение по основным хронотипам — утренний («жаворонок»), дневной («голубь»), вечерний («сова») — отличается в группе сменных работников от общепопуляционного. По нашим данным, у работающих с ночными сменами абсолютно преобладает промежуточный хронотип, выявляемый почти в 80% случаев, доля утреннего составляет 7%, а вечернего — около 4% [71]. Редкость крайних хронотипов (утреннего и вечернего) можно объяснить недостаточной адаптивностью к изменению времени отхода ко сну и чувствительностью к укорочению сна, снижению его качества, что закономерно наблюдается при сменной работе. Сменные работники, у которых хронотипы лучше соответствуют их графику работы, могут лучше спать.

Благодаря тому что в последние годы в дизайн исследований, посвященных оценке риска заболеваний у работающих, включали определение хронотипа с помощью стандартизированных опросников (MEQ, Мюнхенский опросник МСТQ), были получены первые данные об ассоциации хронотипов с некоторыми ХНИЗ.

Наиболее весомые результаты по данному вопросу получены в отношении сахарного диабета 2 типа и метаболических расстройств. В систематическом обзоре и метаанализе [72] продемонстрировано, что вечерний хронотип достоверно ассоциирован с сахарным диабетом 2 типа и более высоким уровнем HbA1c, чем утренний хронотип (ОШ 1,17; 95%-й ДИ: 1,13–1,22). Кроме того, у лиц с вечерним хронотипом достоверно чаще имеется ожирение. По данным С. Vetter et al. [50], при сменной работе риск диабета 2 типа при дневном хронотипе увеличен, а при утреннем снижен. Отмечено повышение уровня триглицеридов, частоты инсулинорезистентности у «сов».

Хронотип как маркер риска ССЗ оценивался в трехлетнем репрезентативном популяционном исследовании, в которое было включено свыше 5 тыс. участников [73]. Тщательный анализ с учетом повозрастных групп, вариантов графиков работы, наличия и выраженности социального джетлага, продолжительности сна, стресса



Рис. 1. Концептуальная модель влияния сменной работы с ночным трудом на состояние организма

и других переменных выявил достоверную ассоциацию крайних хронотипов (утренний и вечерний по опроснику МСТQ) с дислипидемией (высоким уровнем триглицеридов, индексом атерогенности) как важнейшим фактором высокого сердечно-сосудистого риска. Причем, что интересно, хронотип был достоверно связан с кардиопротекторными липопротеидами высокой плотности.

Взаимосвязь хронотипа и рака изучалась в исследованиях разного масштаба. В исследовании типа «случай–контроль», в котором проанализированы данные о популяции 12 регионов Испании за пятилетний период, обнаружена связь между ночной работой и различными клиническими формами рака молочной железы с учетом хронотипа. Более высокий риск инвазивного рака отмечен при вечернем хронотипе у работниц с длительным стажем [74]. Сходные данные были получены этой же группой исследователей в отношении рака предстательной железы [75]. В.А. Dickerman et al. провели проспективное исследование, в которое было включено 11 370 близнецов мужского пола, работавших со сменными графиками, в том числе вахтовым методом [76]. Анализ данных показал, что вечерний хронотип ассоциирован с более высоким риском рака предстательной железы по сравнению с утренним хронотипом. Однако дополнительная оценка дискордантных пар близнецов не выявила значительной связи между хронотипом и раком простаты.

Предполагается, что в основе взаимосвязи хронотипа и риска определенных заболеваний, включая рак, лежат генетический фактор и уровень мелатонина. В нашем небольшом исследовании в группе работающих с ночными сменами была обнаружена достоверная ассоциация хронотипа с геном *NPAS2*, относящимся к группе циркадных генов: при вечернем хронотипе преобладал генотип *AA*, при утреннем — генотип с аллелем *G* (варианты *AG*, *GG*). При этом в других исследованиях [77] обнаружена экспрессия белка *NPAS2* в образцах опухолевой ткани при раке желудка, причем ее уровень коррелирует со стадией, метастазированием, венозной и лимфатической инвазией. Трехлетняя выживаемость пациентов с высокой экспрессией *NPAS2* достоверно ниже, что говорит о ее прогностическом значении.

Исходя из понимания роли мелатонина в циркадной системе изучается взаимосвязь риска сахарного диабета 2 типа у относящихся к крайнему (утреннему и вечернему) хронотипу носителей распространенного варианта гена *MTNR1B* (rs10830963), ответственного за ингибирующее действие мелатонина на выделение инсулина поджелудочной железой [78, 79]. И хотя полученные данные противоречивы, подтверждена достоверная взаимосвязь вечернего хронотипа с повышенным риском диабета и худшим гликемическим контролем в процессе лечения независимо от значений индекса массы тела, продолжительности болезни [51].

В целом логично предполагать, что устойчивость ритма выработки мелатонина и, соответственно, циркадных ритмов в органах и системах является протективным механизмом в отношении заболеваемости ХНИЗ и некоторыми другими болезнями у сменных рабочих. Значение соответствия между индивидуальным хронотипом и графиками работы требует изучения..

В связи со сказанным нужно подчеркнуть, что нет строгой закономерности в заболеваемости при определенных хронотипах, можно говорить только о влиянии на риск заболевания в сторону увеличения или снижения. При этом информацией о хронотипе работника не следует пренебрегать. Рекомендуется определять хронотип

как в научных исследованиях, так и на практике при принятии решений о рекомендуемых режимах работы [53].

Таргетирование нарушений здоровья, связанных со сменным и ночным трудом

Выявленную взаимосвязь между работой в ночное время и ХНИЗ можно представить с позиции выделения сменной и ночной работы как одного из средовых факторов риска ХНИЗ (рака молочной железы, ИБС, сахарного диабета и др.) и, соответственно, включения его в перечень уже известных факторов. Если применить такой подход, то при рассмотрении, допустим, ИБС ночные смены будут фигурировать наряду с курением, гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией и другими факторами риска. Здесь существенным моментом является то, что средовой фактор допустимо считать фактором риска при условии, что он способен усилить риск развития и прогрессирования болезни, но сам по себе, при отсутствии других (одного или нескольких) факторов, не может вызвать эту болезнь у конкретного индивидуума [80]. Однако сменная работа и ночные смены, по всей видимости, могут выступать самостоятельной причиной болезни, что, как сказано выше, обусловлено детерминированностью эффектов циркадного десинхроноза на организм. Исходя из этого, верным будет понимание этиопатогенетического значения ночных смен с позиции так называемого таргетирования болезни (disease targeting).

В общем смысле слова таргетирование означает выбор определенной цели в качестве ключевого ориентира и использование специальных подходов и действий для ее достижения. Таргетирование болезни подразумевает выделение группы людей, которые уязвимы с точки зрения развития определенного вида патологии, с целью достижения наилучшего результата действий, направленных на ее коррекцию и, возможно, устранение [80]. В контексте данной темы работники, занятые трудовой деятельностью со сменным графиком в ночные часы, выступают уязвимой группой по развитию десинхроноз-ассоциированных заболеваний и заслуживают пристального внимания в части применения специальных методов диагностики, профилактики и, возможно, более целенаправленных программ диспансеризации и стратегий.

В свете современных вызовов, касающихся сохранения здоровья работоспособного населения, таргетирование болезней, связанных со сменной и ночной работой, представляется очень важным, так как заостряет внимание на ключевом механизме патогенеза — циркадном десинхронозе и, в свою очередь, диктует необходимость применения специальных подходов к профилактическим и лечебно-диагностическим мероприятиям у сменных работников. Среди них должны быть и уже известные, но не всегда учитываемые принципы хронотерапии, и вновь разработанные с учетом возможностей современной медицины.

Ограничения исследований

Фактически во всех работах, анализирующих количественные показатели смертности и риска ХНИЗ, обращают на себя внимание методологические различия проведенных исследований — прежде всего в вопросах регистрации заболевания, определения и детализации характера ночных смен (фиксированные часы, ротация

или др.), стажа сменной работы, учета «эффекта здорового работника». Недостаточное описание методик и краткость представления данных снижают качество исследований и делают сложным сопоставление исследований между собой. Кроме того, иногда авторы игнорируют (исключают из анализа) признаки, которые имеют существенное значение для расчета риска болезни (например, высокий индекс массы тела и курение, когда идет речь о риске ИБС). Локальные стандарты оценки вида сменной работы, ночных смен в разных странах не позволяют провести реклассификацию и перерасчет риска. Однако в зонтичном обзоре [81] подчеркивается, что систематическая ошибка, которая неизбежно присутствует фактически во всех метаанализах, обычно касается лишь немногочисленных показателей, является небольшой и не оказывает существенного влияния на выводы.

Направление будущих исследований

Сегодня необходимо со всей серьезностью осознать медико-социальное значение и комплексность проблемы рисков для здоровья работающих со сменными, ночными режимам труда.

Исследования по этой теме охватывают широкий круг вопросов — от изучения влияния на показатели заболеваемости и смертности до фундаментальных работ по биоритмологии, хрономедицине. Полученные результаты практикоориентированы, сопряжены с обеспечением безопасности людей и/или производственных процессов во избежание травм, аварий и катастроф на рабочих местах. Все вместе это формирует новое научное направление, которое можно назвать «циркадная безопасность». Оно состоит в изучении совокупности физиологических и патологических процессов в организме с позиции ключевой роли циркадных ритмов в сохранении здоровья человека для разработки мер, направленных на обеспечение защищенности работников от негативных последствий нарушений индивидуальных

биоритмов, поддержание их устойчивой жизнедеятельности и работоспособности. Развитие этого направления предполагает внедрение методов, используемых в хронобиологии и хрономедицине, в клинические исследования. Для этого уже сегодня необходимы разработка и утверждение единых протоколов изучения циркадных расстройств, стандартов инструментальной и аппаратной диагностики состояния циркадных ритмов у работающих, решение вопросов интерпретации данных с точки зрения профессиональной трудоспособности. Последнее подразумевает изучение уязвимости и устойчивости работников к заболеваниям, ассоциированным с циркадными расстройствами, установление круга лиц с очень высоким риском этой патологии. Не менее важно определить медикаментозные и физические средства и методы снижения циркадных нарушений, а также особенности приема медикаментов у лиц с циркадным десинхронозом. Все эти прикладные вещи могут послужить основой для обновленных, уточненных подходов к персональному прогнозированию рисков, профилактике заболеваний и, следовательно, снижению заболеваемости и смертности работающего населения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов при написании данной статьи.

Участие авторов. О.Ю. Атьков — разработка концепции статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания, внесение методологических правок, утверждение на представление рукописи; С.Г. Горихова — разработка концепции статьи, поисково-аналитическая работа, написание текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Working conditions in a global perspective. Geneva (Switzerland): International Labour Organization. 2019. doi: <https://doi.org/10.2806/870542>
2. Атьков О.Ю., Цфасман А.З., и др. *Профессиональная биоритмология*. — М.: Эксмо, 2019. — 192 с. [Atkov O, Tsfasman A, i dr. *Professional'naya bioritmologiya*. Moscow: Eksmo; 2019. 192 s. (In Russ.)]
3. Boivin DB, Boudreau P, Kosmadopoulos A. Disturbance of the Circadian System in Shift Work and Its Health Impact. *J Biol Rhythms*. 2022;37(1):3–28. doi: <https://doi.org/10.1177/07487304211064218>
4. Alterman T, Luckhaupt SE, Dahlhamer JM, et al. Prevalence rates of work organization characteristics among workers in the U.S.: data from the 2010 National Health Interview Survey. *Am J Ind Med*. 2013;56(6):647–659. doi: <https://doi.org/10.1002/ajim.22108>
5. Vetter C. Circadian disruption: What do we actually mean? *Eur J Neurosci*. 2020;51(1):531–550. doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.14255>
6. Okun ML. *Night-Shift Workers and Health*. Encyclopedia of Behavioral Medicine. Gellman MD (ed.). Geneva, Switzerland: Springer; 2017. P. 1337–1338.
7. Трудовой кодекс РФ от 30.12.2001 № 197-ФЗ (с изм.). Гл. 16. [Trudovoj kodeks RF ot 30.12.2001 No. 197-FZ (s izmeneniyami). Glava 16. (In Russ.)]
8. Конвенция Международной организации труда «О ночном труде» № 171, 1990 (ред. от 26.06.1990; действует с 04.01.1995). [Konvenciya Mezhdunarodnoj organizacii truda “O nochnom trude” No. 171, 1990 (redakciya ot 26.06.1990; dejstvuet s 04.01.1995). (In Russ.)] Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=404113>
9. Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 70675-2023 «Системы менеджмента безопасности труда и охраны здоровья. Руководство по оценке риска для здоровья работников» (дата введения 01.05.2023). [Nacional'nyj standart Rossijskoj Federacii GOST R 70675-2023 “Sistemy menedzhmenta bezopasnosti truda i ohrany zdorov'ya. Rukovodstvo po ocenke riska dlya zdorov'ya rabotnikov” (data vvedeniya 01.05.2023). (In Russ.)] Available from: <https://allgosts.ru/>
10. Р 2.2.2006-2005 Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда (дата введения 01.11.2005). [R 2.2.2006-2005 Rukovodstvo po gigienicheskoj ocenke faktorov rabochej sredy i trudovogo processa. Kriterii i klassifikaciya uslovij truda (data vvedeniya 01.11.2005). (In Russ.)] Available from: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=92758&ysclid=lu1ngeu5tr50938000>

11. Stevens RG, Hansen J, Costa G, et al. Considerations of circadian impact for defining “shift work” in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2011;68(2):154–162. doi: <https://doi.org/10.1136/oem.2009.053512>
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 28.01.2021 № 29н (ред. от 01.02.2022) «Об утверждении Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров работников, предусмотренных частью четвертой статьи 213 Трудового кодекса Российской Федерации, Перечня медицинских противопоказаний к осуществлению работ с вредными и (или) опасными производственными факторами, а также работам, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 29.01.2021 № 62277). [Приказ Ministerstva zdoravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 28.01.2021 № 29n (red. ot 01.02.2022) “Ob utverzhdenii Poryadka provedeniya obyazatel’nyh predvaritel’nyh i periodicheskikh medicinskih osmotrov rabotnikov, predusmotrennyh chast’yu chetvertoj stat’i 213 Trudovogo kodeksa Rossijskoj Federacii, Perechnya medicinskih protivopokazanij k osushchestvleniyu rabot s vrednymi i (ili) opasnymi proizvodstvennymi faktorami, a takzhe rabotam, pri vypolnenii kotoryh provodyatsya obyazatel’nye predvaritel’nye i periodicheskie medicinskie osmotry” (zaregistrirovan Ministerstvom yusticii Rossijskoj Federacii 29.01.2021 No. 62277). (In Russ.)]
13. Wang Y, Yu L, Gao Y, et al. Association between shift work or long working hours with metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2021;38(3):318–333. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1797763>
14. Gao Y, Gan T, Jiang L, et al. Association between shift work and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Chronobiol Int.* 2020;37(1):29–46. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2019.1683570>
15. Manohar S, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. Associations of rotational shift work and night shift status with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2017;35(10):1929–1937. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001442>
16. Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, et al. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Scand J Work Environ Health.* 2018;44(3):229–238. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3700>
17. Manouchehri E, Taghipour A, Ghavami V, et al. Night-shift work duration and breast cancer risk: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):89. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01233-4>
18. Dun A, Zhao X, Jin X, et al. Association between night-shift work and cancer risk: updated systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1006. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01006>
19. Wei F, Chen W, Lin X. Night-shift work, breast cancer incidence, and all-cause mortality: an updated meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2022;26(4):1509–1526. doi: <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02523-9>
20. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, et al. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(6):563–576. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.06.051>
21. Stenger S, Grasshoff H, Hundt J, et al. Potential effects of shift work on skin autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2023;13:1000951. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1000951>
22. Night shift work. IARC Working Group on the identification of carcinogenic hazards to humans. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 2020.
23. Niedhammer I, Coutrot T, Geoffroy-Perez B, et al. Shift and Night Work and All-Cause and Cause-Specific Mortality: Prospective Results From the STRESSJEM Study. *J Biol Rhythms.* 2022;37(3):249–259. doi: <https://doi.org/10.1177/07487304221092103>
24. Szkiela M, Kusideł E, Makowiec-Dąbrowska T, et al. How the Intensity of Night Shift Work Affects Breast Cancer Risk. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(9):4570. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18094570>
25. Hong J, He Y, Fu R, et al. The relationship between night shift work and breast cancer incidence: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Open Med (Wars).* 2022;17(1):712–731. doi: <https://doi.org/10.1515/med-2022-0470>
26. Ijaz S, Verbeek J, Seidler A, et al. Night-shift work and breast cancer — A systematic review and meta-analysis. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39(5):431–447. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3371>
27. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(4):369–379. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0368-x>
28. Su F, Huang D, Wang H, et al. Associations of shift work and night work with risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality: a meta-analysis of cohort studies. *Sleep Med.* 2021;86:90–98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.08.017>
29. Li M, Huang JT, Tan Y, et al. Shift work and risk of stroke: A meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2016;214:370–373. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.052>
30. Jørgensen JT, Karlsen S, Stayner L, et al. Shift work and overall and cause-specific mortality in the Danish nurse cohort. *Scand J Work Environ Health.* 2017;43(2):117–26. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3612>
31. Bigert C, Kader M, Andersson T, et al. Night and shift work and incidence of cerebrovascular disease — a prospective cohort study of healthcare employees in Stockholm. *Scand J Work Environ Health.* 2022;48(1):31–34. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3986>
32. Kader M, Selander J, Andersson T, et al. Night and shift work characteristics and incident ischemic heart disease and atrial fibrillation among healthcare employees — a prospective cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2022;48(7):520–529. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.4045>
33. Åkerstedt T, Narusyte J, Svedberg P. Night work, mortality, and the link to occupational group and sex. *Scand J Work Environ Health.* 2020;46(5):508–515. doi: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3892>
34. Eriksson HP, Söderberg M, Neitzel RL, et al. Cardiovascular mortality in a Swedish cohort of female industrial workers exposed to noise and shift work. *Int Arch Occup Environ Health.* 2021;94(2):285–293. doi: <https://doi.org/10.1007/s00420-020-01574-x>
35. Cheng M, He H, Wang D, et al. Shift work and ischaemic heart disease: meta-analysis and dose-response relationship. *Occup Med.* 2019;69(3):182–188. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqz020>
36. Wang N, Sun Y, Zhang H, et al. Long-term night shift work is associated with the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2021;42(40):4180–4188. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab505>
37. Hermansson J, Bøggild H, Hallqvist J, et al. Interaction between Shift Work and Established Coronary Risk Factors. *Int J Occup Environ Med.* 2019;10(2):57–65. doi: <https://doi.org/10.15171/ijoem.2019.1466>
38. Havakuk O, Zukerman N, Flint N, et al. Shift Work and the Risk of Coronary Artery Disease: A Cardiac Computed Tomography Angiography Study. *Cardiology.* 2018;139(1):11–16. doi: <https://doi.org/10.1159/000481088>
39. Rivera AS, Akanbi M, O’Dwyer LC, McHugh M. Shift work and long work hours and their association with chronic health conditions: A systematic review of systematic reviews with meta-analyses. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231037. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231037>
40. Wang D, Ruan W, Chen Z, et al. Shift work and risk of cardiovascular disease morbidity and mortality: A dose-response meta-analysis

- of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2018;25(12):1293–1302. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487318783892>
41. Vetter C, Devore EE, Wegrzyn LR, et al. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women. *JAMA.* 2016;315(16):1726–1734. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4454>
42. Li Q, Li R, Zhang S, et al. Occupational physical activity and new-onset hypertension: a nationwide cohort study in China. *Hypertension* 2021;78(1):220–229. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17281>
43. Zhu JL, Liu MY, Qin QR, et al. Association between Night Shift and Hypertension: A Cross-Sectional Study in Chinese Adults. *J Occup Environ Med.* 2023;65(2):e36–e42. doi: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002749>
44. Dicom AR, Huang X, Hilal S. Association between Shift Work Schedules and Cardiovascular Events in a Multi-Ethnic Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(3):2047. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph20032047>
45. Gamboa Madeira S, Fernandes C, Paiva T, et al. The Impact of Different Types of Shift Work on Blood Pressure and Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13):6738. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph18136738>
46. Boini S, Bourgard E, Ferrières J, et al. What do we know about the effect of night-shift work on cardiovascular risk factors? An umbrella review. *Front Public Health.* 2022;10:1034195. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1034195>
47. Цфасман А.З., Алпаев Д.В. *Циркадная ритмика артериального давления при измененном суточном ритме жизни (работе в ночное время).* — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Репроцентр М, 2011. — 143 с. [Tsfasman AZ, Alpaev DV. *Cirkadnaya ritmika arterial'nogo davleniya pri izmenennom sutochnom ritme zhizni (rabote v nochnoe vremya).* 2 izd., ispr. i dop. M.: Reprocentr M; 2011. 143 s. (In Russ.)]
48. Горохова С.Г., Атьков О.Ю. *Основы профессиональной кардиологии. Сердечно-сосудистые заболевания при трудовой деятельности.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 344 с. [Gorokhova SG, Atkov OYu. *Osnovy professional'noj kardiologii. Serdechno-sosudistye zabolevaniya pri trudovoj deyatel'nosti.* M.: GEOTAR-Media; 2022. 344 s. (In Russ.)]
49. Kervezee L, Kosmadopoulos A, Boivin DB. Metabolic and cardiovascular consequences of shift work: The role of circadian disruption and sleep disturbances. *Eur J Neurosci.* 2020;51(1):396–412. doi: <https://doi.org/10.1111/ejn.14216>
50. Vetter C, Dashti HS, Lane JM, et al. Night Shift Work, Genetic Risk, and Type 2 Diabetes in the UK Biobank. *Diabetes Care.* 2018;41(4):762–769. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1933>
51. Docimo A, Verde L, Barrea L, et al. Type 2 Diabetes: Also a “Clock Matter”? *Nutrients.* 2023;15(6):1427. doi: <https://doi.org/10.3390/nu15061427>
52. Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, et al. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *J Occup Environ Med.* 2006;48(5):455–461. doi: <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000214355.69182.5a>
53. Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. Avis de l'Anses, Rapport d'expertise collective. Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety; Administración Nacional de la Seguridad Social. Available from: <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2011SA0088Ra.pdf>
54. Roenneberg T, Mellow M. The Circadian Clock and Human Health. *Curr Biol.* 2016;26(10):R432–443. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.011>
55. Gibson M. A systematic review of the relationship between night shift work and oxidative stress. *Chronobiol Int.* 2022;39(2):285–298. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2021.1989446>
56. Hung AY, Chien LC, Lin RT. Association between shift rotation and 30-year Framingham risk of cardiovascular disease among male workers in a medium-sized manufacturing factory. *Ind Health.* 2023;61(1):14–23. doi: <https://doi.org/10.2486/indhealth.2021-0278>
57. Luckhaupt SE, Tak S, Calvert GM. The prevalence of short sleep duration by industry and occupation in the National Health Interview Survey. *Sleep.* 2010;33(2):149–59. doi: [10.1093/sleep/33.2.149](https://doi.org/10.1093/sleep/33.2.149)
58. Bosler O, Girardet C, Franc JL, et al. Structural plasticity of the circadian timing system. An overview from flies to mammals. *Front Neuroendocrinol.* 2015;38:50–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.02.001>
59. Muraro NI, Pérez N, Ceriani MF. The circadian system: plasticity at many levels. *Neuroscience.* 2013;247:280–293. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.036>
60. Oostra V, Saastamoinen M, Zwaan BJ, et al. Strong phenotypic plasticity limits potential for evolutionary responses to climate change. *Nat Commun.* 2018;9(1):1005. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03384-9>
61. Kervezee L, Cuesta M, Cermakian N, Boivin DB. Simulated night shift work induces circadian misalignment of the human peripheral blood mononuclear cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(21):5540–5545. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1720719115>
62. Holmer BJ, Lapierre SS, Jake-Schoffman DE, et al. Effects of sleep deprivation on endothelial function in adult humans: a systematic review. *Geroscience.* 2021;43(1):137–158. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00312-y>
63. Burns AC, Saxena R, Vetter C, et al. Time spent in outdoor light is associated with mood, sleep, and circadian rhythm-related outcomes: A cross-sectional and longitudinal study in over 400,000 UK Biobank participants. *J Affect Disord.* 2021;295:347–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.08.056>
64. Sumova A, Sladek M, Polidarova L, et al. Circadian system from conception till adulthood. *Prog Brain Res.* 2012;199:83–103. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59427-3.00005-8>
65. Xie Y, Tang Q, Chen G, et al. New Insights into the Circadian Rhythm and Its Related Diseases. *Front Physiol.* 2019;10:682. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00682>
66. Manoogian ENC, Zadourian A, Lo HC, et al. Feasibility of time-restricted eating and impacts on cardiometabolic health in 24-h shift workers: The Healthy Heroes randomized control trial. *Cell Metab.* 2022;34(10):1442–1456.e7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.08.018>
67. Senesi P, Ferrulli A, Luzi L, et al. Chrono-communication and cardiometabolic health: The intrinsic relationship and therapeutic nutritional promises. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:975509. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.975509>
68. Costa G, Tommasi E, Giovannini L, et al. Shiftwork Organization. 2020. In: Donaldson L, Ricciardi W, Sheridan S, Tartaglia R (eds). *Textbook of Patient Safety and Clinical Risk Management* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2021. Ch. 29.
69. Storemark SS, Fossum IN, Bjorvatn B, et al. Personality factors predict sleep-related shift work tolerance in different shifts at 2-year follow-up: a prospective study. *BMJ Open.* 2013;3(11):e003696. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003696>
70. Degenfellner J, Schernhammer E. Shift work tolerance. *Occup Med (Lond).* 2021;71(9):404–413. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqab138>
71. Bhar D, Bagepally BS, Balachandrar R. Association between chronotype and cardio-vascular disease risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2022;5:101–108. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2022.101108>
72. Sládek M, Klusáček J, Hamplová D, et al. Population-representative study reveals cardiovascular and metabolic disease biomarkers associated with misaligned sleep schedules. *Sleep.* 2023;46(6):zsad037. doi: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsad037>

73. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, et al. Breast cancer risk and night shift work in a case-control study in a Spanish population. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(9):867–878. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0073-y>
74. Papantoniou K, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, et al. Night shift work, chronotype and prostate cancer risk in the MCC-Spain case-control study. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1147–1157. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.29400>
75. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, et al. Sleep disruption, chronotype, shift work, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control.* 2016;27(11):1361–1370. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0815-5>
76. Cao XM, Kang WD, Xia TH, et al. High expression of the circadian clock gene NPAS2 is associated with progression and poor prognosis of gastric cancer: A single-center study. *World J Gastroenterol.* 2023;29(23):3645–3657. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i23.3645>
77. Tan X, Ciuculete DM, Schiöth HB, et al. Associations between chronotype, MTNR1B genotype and risk of type 2 diabetes in UK Biobank. *Intern Med.* 2020;287(2):189–196. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12994>
78. Dashti HS, Vetter C, Lane JM, et al. Assessment of MTNR1B Type 2 Diabetes Genetic Risk Modification by Shift Work and Morningness-Eveningness Preference in the UK Biobank. *Diabetes.* 2020;69(2):259–266. doi: <https://doi.org/10.2337/db19-0606>
79. Иванов В.П., Иванова Н.В., Полоников А.В. *Медицинская экология: учебник для медицинских вузов* / под общ. ред. В.П. Иванова. — СПб.: СпецЛит, 2012. — 320 с. [Ivanov VP, Ivanova NV, Polonikov AV. *Medicinskaya ekologiya: uchebnik dlya medicinskih vuzov* / pod obshch. red. V.P. Ivanova. Saint Petersburg: SpecLit; 2012. 320 s. (In Russ.)]
80. Beres LK, Simbeza S, Holmes CB, et al. Human-centered design lessons for implementation science: improving the implementation of a patient-centered care intervention. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2019;82(Suppl 3(3)):S230–S243. doi: <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002216>
81. Wu QJ, Sun H, Wen ZY, et al. Shift work and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of epidemiological studies. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(2):653–662. doi: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9642>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Горохова Светлана Георгиевна, д.м.н., профессор [Svetlana G. Gorokhova, MD, PhD, Professor];
адрес: 25993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1 [address: 2 bldg 1 Barrikadnaya str., 125993, Moscow, Russia];
e-mail: cafedra2004@mail.ru, SPIN-код: 1272-5072, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7087-8140>

Атьков Олег Юрьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Oleg Yu. Atkov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: AtkovOYU@rmapo.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5211-2560>