

ВЛИЯНИЕ СМЕННОГО ГРАФИКА РАБОТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ



© Е.С. Цветкова*, Т.И. Романцова, Г.Е. Рунова, Н.С. Беляев, А.Е. Гольдшмид

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

В последнее время в мировой литературе активно обсуждается влияние нарушений циркадианных ритмов и сна на показатели метаболического здоровья человека. Одной из наиболее социально значимых причин циркадианных нарушений является сменный график работы. Сменные рабочие графики стали встречаться чаще из-за высокого спроса на гибкость и производительность труда в современном обществе. Посменная работа характерна для медицинского персонала, сотрудников правоохранительных органов, спасательных служб, транспортной сферы, средств массовой информации и др. Работающие посменно составляют около 17% всех работающих в Европе. В глобальном масштабе посменно работают приблизительно 2,5 млрд человек.

Сменная работа была идентифицирована как важный профессиональный риск, в частности, доказана связь работы с ротацией дневных и ночных смен с избыточным весом и ожирением, с нарушениями циркадианных ритмов и сна. В обзоре систематизирована информация, касающаяся роли посменного графика в развитии ожирения и метаболического синдрома, рассмотрены механизмы, опосредующие его влияние на регуляцию энергобаланса.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *сменный график работы; ожирение; инсулинорезистентность; пищевое поведение; сон; циркадианные ритмы.*

THE INFLUENCE OF SHIFT WORK ON METABOLIC HEALTH

© Evdokiia S. Tsvetkova*, Tatiana I. Romantsova, Guzel E. Runova, Nikita S. Beliaev, Anna E. Goldshmid

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Recently, the world literature has been actively discussing the effect of circadian rhythm and sleep disturbances on human metabolic health. One of the most socially significant causes of circadian disorders is the shift work schedule. Shift work schedules began to occur more often due to the high demand for flexibility and labor productivity in modern society. Shift work is characteristic of medical personnel, law enforcement officials, rescue services, transport, the media and others. Shift workers make up about 17% of all workers in Europe. Globally, approximately 2.5 billion people work in shifts. Shift work was identified as an important professional risk. The connection between work with rotation of day and night shifts with overweight and obesity, with circadian rhythms and sleep disorders was proved. The review systematizes information regarding the role of the shift chart in the development of obesity and the metabolic syndrome, and considers mechanisms that mediate its effect on the regulation of energy balance.

KEYWORDS: *shift work schedule; obesity; insulin resistance; eating behavior; sleep; circadian rhythm.*

ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

1. Биологические часы – внутренние генетически запрограммированные ритмические механизмы, служащие для упорядочивания во времени биологических функций и поведения.
2. Е-бокс (от англ. enhancer box, E-box) – ДНК-последовательность, найденная в некоторых промоторных областях у эукариот, которая регулирует экспрессию генов.
3. Осциллятор – система, совершающая колебания; показатели системы периодически повторяются во времени.
4. Таймер (zeitgeber) – конфигурация стимула, предоставляющая осциллятору информацию относительно временных циклов (например, солнечный свет).
5. Хронотип – предпочтение человеком утренней (жаворонок) или вечерней (сова) деятельности. Особенности хронотипа обычно совпадают с преобладанием в соответствующее время суток объективных показателей, характеризующих активность физиологических функций.
6. Циркадианные гены – гены, обеспечивающие регуляцию циркадианных часов и поддерживающие эндогенную продолжительность циркадианного ритма.
7. Циркадианные ритмы – ритмы, имеющие период около 24 ч. Обычно к ним причисляют ритмы с периодами от 20 до 28 ч.
8. Циркадианные часы (син. клеточные часы) – биохимический клеточный осциллятор, который имеет фазовые колебания и периодически синхронизируется с таймерами (например, солнечным светом).
9. Эндогенная продолжительность циркадианного ритма – продолжительность фазового колебания осциллятора, поддерживаемая циркадианными часами.



ВВЕДЕНИЕ

10 декабря 2017 г. Нобелевская премия по медицине и физиологии была вручена докторам Джеффри К. Холлу (Университет Мэн, Ороно), Майклу Росбашу (Университет Брендейс, Валтам, Массачусетс) и Майклу Янгу (Университет Рокфеллера, Нью-Йорк Сити) за открытие молекулярных механизмов, контролирующих циркадианные ритмы. Как отмечают эксперты Королевской Шведской Академии Наук, исследования лауреатов позволили установить ключевой механизм работы биологических часов [1, 2]. Открытие Д.К. Холлом и М. Росбашом циркадианного ритма секреции регулятора транскрипции белка *per* и обнаружение М. Янгом нового циркадианного гена *TIMLESS (TIM)* способствовали разработке принципиально новой концепции саморегуляции циркадианных часов. На этих наблюдениях была построена модель саморегулирующейся отрицательной обратной связи – петли обратной связи транскрипции-трансляции (The Transcription-Translation Feedback Loop) [1, 2].

Особенностью всего живого на Земле является способность адаптироваться к окружающей среде. В разных климатических зонах организмы приспосабливаются к внешним условиям для того, чтобы выжить. Однако в любой географической точке ежедневно происходят изменения освещенности и температуры в результате вращения Земли вокруг своей оси. Для адаптации к дневным и ночным циклам у всех живых организмов имеются внутренние биологические часы, которые позволяют оптимизировать физиологию и поведение. Этот эндогенный ежедневный ритм известен как «циркадианный».

Циркадианные часы влияют на многие аспекты физиологии человека: обеспечивают регуляцию сна, пищевого поведения, секреции гормонов, артериального давления и температуры тела. Циркадианные гены также оказывают значимое влияние на глюконеогенез, чувствительность к инсулину и системные колебания гликемии, а блокирование циркадианных генов у животных моделей приводит к нарушению ритмов секреции кортизола и инсулина [3, 4]. Хроническое несоответствие между образом жизни и ритмом, задаваемым эндогенными циркадианными часами, повышает риск различных заболеваний, включая ожирение и сахарный диабет 2 типа [5, 6].

СМЕННАЯ РАБОТА: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Одной из социально значимых причин нарушения циркадианных ритмов является сменный график работы.

Сменные рабочие графики стали встречаться чаще из-за высокого спроса на гибкость и производительность труда в современном обществе. Посменная работа характерна для медицинского персонала, сотрудников правоохранительных органов, спасательных служб, транспортной сферы, средств массовой информации и др. Работающие посменно составляют около 17% всех работающих в Европе. В глобальном масштабе посменно работают приблизительно 2,5 млрд человек [7].

Сменная работа классифицируется как работа вне обычного дневного времени с 07:00-08:00 до 17:00-18:00 и может включать занятость ранним утром, вечером или ночью [7]. При этом расписание, продолжительность и ротация смен могут существенно различаться.

Использование исследователями разных определений сменного графика работы может затруднять сравнение экспозиции и результатов исследований. Директива Европейского Союза (ЕС) «О рабочем времени» определяет посменную работу как «любой метод организации работы, при котором работники сменяют друг друга на одном рабочем месте в соответствии с определенным расписанием, которое может быть непрерывным или прерывистым и влечет за собой необходимость работать в разное время в течение определенного периода дня или недели».

По характеру сменные рабочие графики делятся:

1. на постоянный, когда люди работают только в одну смену, дневную, вечернюю или ночную;
2. ротационный, когда люди чередуют различные смены в рамках своего графика работы; ротации, которые включают только дневные и вечерние смены, называют двухсменными, в то время как ротации между дневной, вечерней и ночной сменой определяются как трехсменные;
3. непрерывный, охватывающий все дни недели, и прерывистый, включающий выходные или воскресные перерывы;
4. ночную работу [7].

Работа в ночную смену является особой разновидностью сменной работы. Работой в ночную смену считается, по разным источникам, график с 00:00 до 05:00 или с 20:00 до 07:00. Директива ЕС «О рабочем времени» определяет ночную работу как «любой период работы не менее 7 часов, который включает время с полуночи до 05:00».

Сменная работа была идентифицирована как важный профессиональный риск, в частности, доказана связь работы с ротацией дневных и ночных смен с избыточным весом и ожирением [8–11].

ЦИРКАДИАНЫЕ ЧАСЫ И НАРУШЕНИЕ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ У РАБОТАЮЩИХ ПОСМЕННО

Циркадианные ритмы являются эволюционно древними и сохраняющимися на протяжении филогенеза. Известно, что они существуют у одноклеточных цианобактерий, простейших и всех многоклеточных организмов, включая грибы, растения, насекомых, грызунов и людей.

Блоки циркадианной системы состоят:

- из автономного 24-часового генератора ритма, или осциллятора;
- так называемых *zeitgebers* (таймеров), которые связывают осциллятор с внешними стимулами (например, светом) и являются механизмом ввода данных для осциллятора;
- выходного механизма (гуморальная и нервная регуляция), являющегося механизмом вывода данных для осциллятора и обеспечивающего своевременное планирование физиологических процессов [12].

Циркадианный ритм регулируется как на центральном, так и на периферическом уровне. У млекопитающих центральный пейсмейкер расположен в супрахиазмальном ядре (СХЯ) гипоталамуса и функционирует как центральные биологические часы, регулирующие эндогенную продолжительность циркадианного ритма.

Центральные часы регулируют циркадианные ритмы по всему телу посредством гуморальных факторов и вегетативной нервной системы [13]. Первичным таймером (zeitgeber), который адаптирует супрахиазмальные ядра к 24-часовому циклу, является дневной свет, действующий опосредованно через фоторецепторы сетчатки и ретиногипоталамический тракт [14]. В ответ на фотораздражители происходит высвобождение норадреналина из синапсов нервных волокон, идущих от супрахиазмальных ядер к эпифизу и, как следствие, активизируется синтез мелатонина [14].

Мелатонин, до 80% которого продуцируется эпифизом, отвечает за циркадианные ритмы организма, синхронизируя их между собой. До 3/4 суточного количества мелатонина вырабатывается ночью, поэтому иногда его называют гормоном сна. Большое значение в регуляции продукции гормона имеют внешний ритм света – темноты (день и ночь), время года, режим сна и ряд других факторов. Одним из основных внешних регуляторов выработки мелатонина является свет. Мелатонин передает информацию о цикле день/ночь гипофизу и гипоталамусу через специфические мелатониновые мембранные рецепторы MTNR1A и MTNR1B, MT2, а также внутриклеточные MT3 [15]. Мелатониновые рецепторы также представлены в кишечнике, яичниках и кровеносных сосудах [16–18]. Кроме того, обладающая липофильностью и малыми размерами молекула мелатонина способна проникать в клетку и задействовать передачу информации без помощи рецепторов.

В настоящее время установлено, что экстрапинеальный мелатонин широко распространен в организме

человека и синтезируется клетками диффузной нейроэндокринной системы (APUD-системы) в желудочно-кишечном тракте и других органах [17].

Способность к экспрессии циркадианных генов есть у всего организма, и большинство периферических органов и тканей имеют свои изолированные независимые циркадианные колебания [19]. Таким образом, циркадианная система человека напоминает скорее часовую мастерскую, чем одни отдельные часы. Поэтому крайне важна эффективная синхронизация всех этих часов [20].

Периферические биологические часы синхронизируются как с СХЯ, так и с сигналами внешней среды, в том числе с приемом пищи, физической активностью и температурой [21], и способны к поддержанию циркадианного ритма без вмешательства центрального пейсмейкера (СХЯ), что подтверждается последними исследованиями полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association, GWA) [22, 23].

Биологические часы в разных тканях контролируют глюконеогенез, липогенез и высвобождение гормонов. Гуморальные факторы (инсулин, глюкагон, кортизол, экстрапинеальный мелатонин, гормон роста, пролактин, глюкагоноподобный пептид-1, окситоцидин, адипонектин), секреция которых опосредована периферическими часами, в конечном итоге воздействуют на СХЯ, замыкая цепь обратной связи [3, 24–28]. Таким образом, циркадианная система организма представляет собой сеть взаимосвязанных осцилляторов и контуров обратной связи, которые переносят часть выходного сигнала системы осцилляторов в виде нового сигнала на вход в систему (рис. 1).

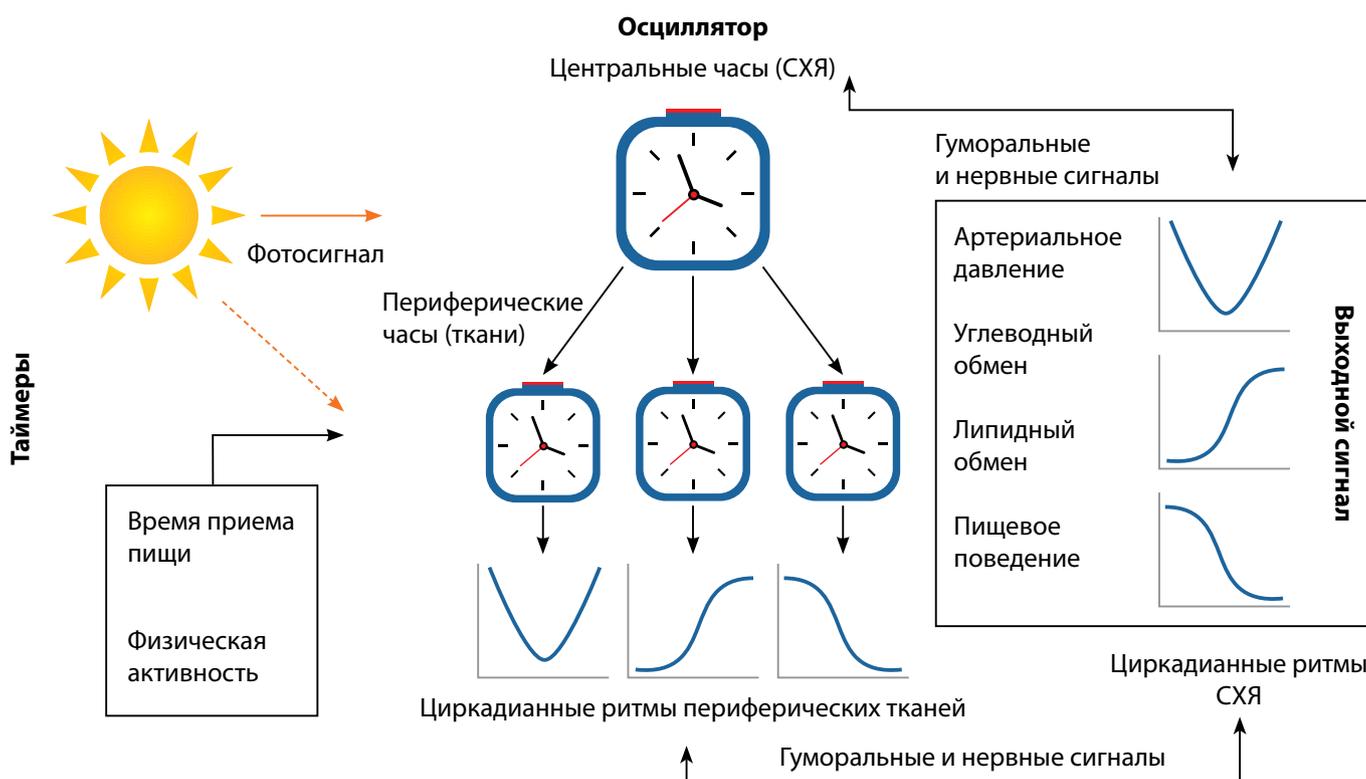


Рисунок 1. Блоки циркадианной системы и контуры обратной связи.

Блоки циркадианной системы состоят из: автономного 24-часового генератора ритма (осциллятора), представленного супрахиазмальными ядрами и периферическими тканями; zeitgebers (таймеров), которые связывают осциллятор с внешними стимулами (например, светом, временем приема пищи, физической активностью и т.п.); выходного механизма (гуморальная и нервная регуляция), обеспечивающего своевременное планирование физиологических процессов. Гуморальные факторы воздействуют на супрахиазмальные ядра, замыкая цепь обратной связи.

Циркадианные часы состоят из пула белков, генерирующих самоподдерживающиеся осцилляции путем положительной и отрицательной транскрипционно/трансляционной обратной связи. Условно выделяют две транскрипционные петли: основную и вспомогательную [29].

В «основную петлю» входят гены, которые кодируют позитивные (стимулирующие) транскрипционные факторы и содержат в ДНК мотив «спираль-петля-спираль» (helix-loop-helix), участвующий в димеризации белков. К таким факторам относятся гены *CIRCADIAN LOCOMOTOR OUTPUT CYCLES KAPUT (CLOCK)* или, в периферических клетках, – *NEURONAL PERIOD-ARYL HYDROCARBON RECEPTOR NUCLEAR TRANSLOCATOR SINGLE-MINDED PROTEIN 2 (NPAS2)* и *BRAIN AND MUSCLE ARYL HYDROCARBON RECEPTOR NUCLEAR TRANSLOCATOR-LIKE (BMAL1)*. Также в «основную петлю» входят гены, которые кодируют факторы обратной транскрипционной связи: периодические гены (от англ. periods) – *PERIODS (PERS: PER1, PER2)* и криптохромные гены – *CRYPTOCHROMES (CRYS: CRY1, CRY2)*.

Гетеродимеры *clock/bmal1* (или *npas2/bmal1*) образуются путем слияния белков *clock* или *npas2* с *bmal1* и связываются с E-боксом-последовательностью генов *PER1, PER2, CRY1, CRY2*, что инициирует их транскрипцию. Образующиеся в результате этого мРНК транслируются в цитоплазме клеток в белки *per1, per2, cry1* и *cry2*.

Замыкают «основную петлю» белки *pers* и *crus*. Гетеродимеры *per1/cry1* и *per2/cry2* транслируются обратно в ядро клетки и ингибируют активатор комплекса

BMAL1/CLOCK, тем самым подавляя собственную транскрипцию (генов *PERS* и *CRYS*). *Pers-crus* комплексы затем разрушаются киназой 1 (CK1), супрессия *CLOCK (NPAS2)/BMAL1* генов завершается.

Дополнительные цепи обратной связи образуют «вспомогательную петлю» и обеспечивают надежность работы циркадианных часов [30]. Транскрипцию *BMAL1* индуцируют ретиноид-связанные орфанные рецепторы α, β, γ (*ror α , ror β , ror γ*) и супрессируют ядерные рецепторы *rev-erb α* и β .

Гетеродимер *clock/bmal1* (или *npas2/bmal1*) связывается с E-боксом-последовательностью генов *REV-ERB α* и β и *ROR α* , после чего *ror α* и *rev-erb* перемещаются в ядро, где конкурируют за связывание с последовательностью ядерного рецептора, которая носит название RORE-последовательности (AAAGTAGGTCА) в промоторной области *BMAL1*. *Ror α* , связываясь с последовательностью RORE гена *BMAL1*, активирует транскрипцию данного гена. *Rev-erb* конкурирует с *ror α* за связывание с RORE и подавляет транскрипцию *BMAL1*. Антагонистические эффекты *ror α* и *rev-erb* на транскрипцию *BMAL1* генерируют ритмический уровень *bmal1* и, таким образом, *clock/bmal1*. Хотя «вспомогательная петля» несущественна для генерации ритма, она вносит вклад в постоянство циркадианных часов.

Таким образом, за счет двух транскрипционных петель формируется чередование подъемов и спадов продукции циркадианных белков *per1* и *per2*. Уровни положительных и отрицательных элементов находятся в антифазе с периодичностью около 24 ч (рис. 2).

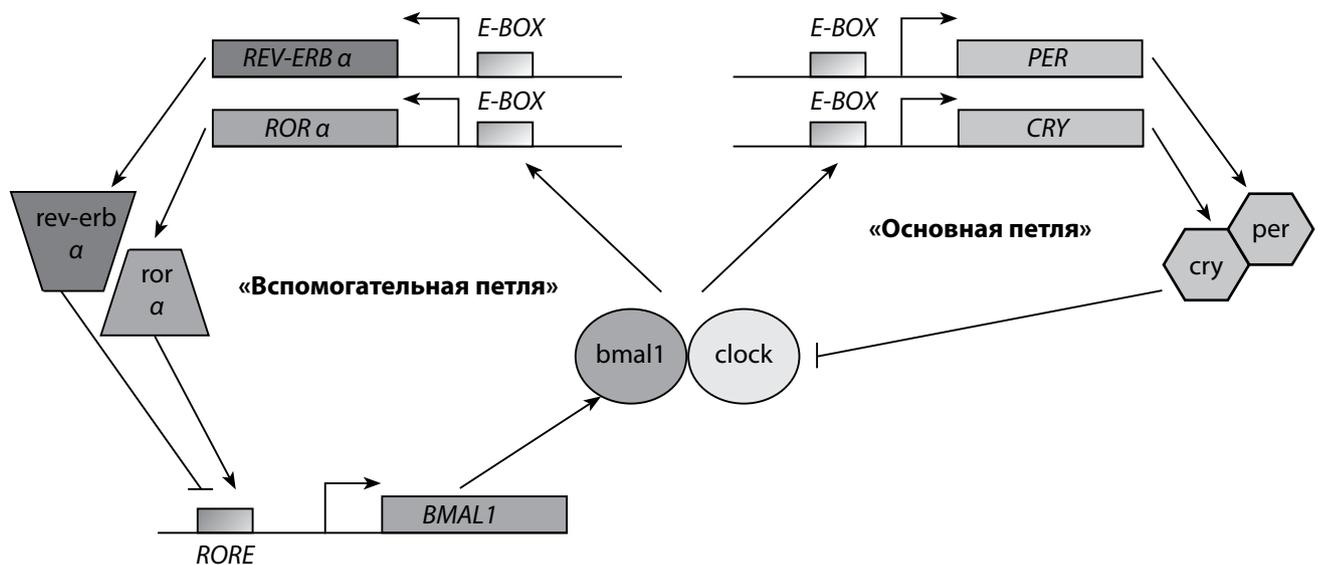


Рисунок 2. Циркадианные часы.

CLOCK – ген *circadian locomotor output cycles kaput*; *BMAL1* – ген *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like*; *PER* – периодические гены (*PERIODS*); *CRY* – криптохромные гены (*CRYPTOCHROMES*); *REV-ERB* – ядерные рецепторы, *ROR* – ретиноид-связанные орфанные рецепторы. В циркадианных часах выделяют две транскрипционные петли: «основную» и «вспомогательную». Гены, входящие в «основную транскрипционную петлю», – *CLOCK, BMAL1, PER* и *CRY*, – и продукты их транскрипции (*clock, bmal1, per, cry*) представляют собой саморегулирующуюся основу циркадианных часов. Гетеродимеры *clock/bmal1* связываются с E-боксом-последовательностью генов *PER* и *CRY*, что инициирует их транскрипцию. Образующиеся в результате этого мРНК транслируются в цитоплазме клеток в белки *per* и *cry*. Гетеродимеры *per/cry* ингибируют активатор комплекса *BMAL1/CLOCK*, тем самым подавляя собственную транскрипцию. *Per-cry* комплексы затем разрушаются киназой 1, супрессия *CLOCK/BMAL1* генов завершается. Гены, входящие во «вспомогательную петлю», – *REV-ERB* и *ROR* – обеспечивают надежность работы циркадианных часов. Транскрипцию *BMAL1* индуцируют *ror α* и супрессируют *rev-erb α* и β . Гетеродимер *clock/bmal1* связывается с E-боксом-последовательностью генов *REV-ERB* и *ROR*, после чего *ror* и *rev-erb* перемещаются в ядро, где конкурируют за связывание с RORE-последовательностью в промоторной области *BMAL1*. *Ror* активирует транскрипцию данного гена, *rev-erb* – подавляет. Антагонистические эффекты *ror α* и *rev-erb* на транскрипцию *BMAL1* генерируют ритмический уровень *clock/bmal1*.

Любой физиологический процесс подвержен циркадианным колебаниям, в том числе и обмен веществ. Клетки органов, вовлеченных в переваривание пищи и обмен веществ, как то: пищеварительный тракт, печень, поджелудочная железа, скелетные мышцы и жировая ткань, также характеризуются циркадианным ритмом. В то время как свет является первичным таймером для СХЯ, прием пищи является таковым для периферических органов, вовлеченных в процессы пищеварения и обмена веществ [31].

Гистоны sirtuin-1 (*sirt-1*) и sirtuin-6 (*sirt-6*) стимулируют транскрипцию *BMAL1* и *CLOCK* в СХЯ [32] и в периферических тканях [33, 34]. Комплекс *clock/bmal1*, в свою очередь стимулирует образование никотинамидадениндинуклеотида (НАД/НАД⁺), активирующего транскрипцию *SIRT-1* и *SIRT-6*. *Clock/bmal1* имеет отрицательную обратную связь с уровнем *per-2* и проявляет циркадные осцилляции на уровне мРНК и белка [35, 36]. В соответствии с этим уровень НАД⁺, а значит, и активность *SIRT-1* и *SIRT-6*, изменяется с 24-часовым периодом. *Sirt-1* регулирует гены, вовлеченные в метаболизм белков и ко-факторов, в то время как *sirt-6* влияет на гены, контролирующие углеводный и липидный метаболизм.

Была продемонстрирована связь нарушения циркадианного ритма и метаболических нарушений. Так, мутации в генах *BMAL1* и *CLOCK* ведут к различным нарушениям обмена веществ, включающим гиперинсулинемию и сахарный диабет [37], а мутации *REV-ERBa* приводят к нарушениям липидного и углеводного обмена [38].

Лица, работающие посменно, сталкиваются с конфликтующими таймерами: изменения во времени приема пищи и активности сигнализируют периферическим органам о необходимости синхронизации с иным циркадианным ритмом, а искусственное освещение ночью влияет на ритм СХЯ, как и яркий дневной свет днем. Более того, ротация смен может приводить к тому, что эндогенные циркадианные часы хронически не совпадают с часами активности. Кроме того, периферические биологические часы десинхронизируются в зависимости от того, как конфликтующие друг с другом таймеры воспринимаются разными тканями, – происходит разлад в часовой мастерской. Предполагается, что у работающих посменно циркадианная десинхронизация, инсомния и нарушения поведенческих реакций вызывают хронические заболевания (рис. 3). В том числе длительная работа в ночную смену (>20 лет) ассоциирована с увеличением риска рака молочной железы [39], рака простаты [40, 41] и колоректального рака [42].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СМЕННОГО ГРАФИКА РАБОТЫ

При вынужденном смещении суточного ритма вследствие сменного графика работы наблюдаются такие компоненты метаболического синдрома (частично или в сочетании), как инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, дислипидемия, а также артериальная гипертензия, увеличение окружности талии и бедер, избыточная масса тела или ожирение [43–52].

По данным метаанализа Sun M. et al. (2017), включившего 28 исследований, у работающих в ночную смену повышен риск избыточной массы тела или ожирения

(ОР 1,23; 95% ДИ 1,17–1,29), что на 29% больше, чем у работающих посменно с ротацией дневных и ночных смен [53]. Этот метаанализ показал, что работа в ночную смену была связана с повышенным риском абдоминального ожирения, и риск был выше у лиц, длительное время работающих в ночную смену.

Lund J. et al. (2001) показали, что у здоровых мужчин и женщин при переходе на работу в ночную смену уже через 7 дней выявляется статистически значимое увеличение уровня инсулина, триглицеридов плазмы крови и снижение толерантности к глюкозе, при возвращении к дневной работе указанные показатели нормализуются в течение 16 дней [43].

В исследовании Leproult R. et al. (2014) проводилось сравнение влияния депривации сна на метаболические показатели у здоровых добровольцев, половина которых испытывала циркадианный сдвиг (сон с 09.00 до 14:00), а другая – нет (сон с 00.30 до 05:30). При этом, несмотря на сопоставимую длительность сна, продолжительность фаз сна и количество употребляемых калорий, снижение чувствительности к инсулину в группе с циркадианным сдвигом было почти вдвое более выражено (-58% vs. -32%, P=0,011) [44].

Как и многие другие показатели, постпрандиальная гликемия регулируется циркадианной системой [53].

СХЯ связаны вегетативными нервными волокнами с органами, участвующими в метаболизме глюкозы, в том числе с печенью, жировой тканью и поджелудочной железой. Исследования показали четкое нейрональное влияние на процессы метаболизма глюкозы в печени [55]. Требуются дальнейшие исследования для уточнения такого влияния в отношении других тканей.

Секреция гормонов, влияющих на гликемию, также контролируется циркадианными часами [3, 47, 55]. Снижение толерантности к глюкозе в вечерние часы является результатом снижения секреции инсулина, а также увеличения резистентности к инсулину периферических тканей и печени [50, 56–58], которые происходят независимо от циклов сон/бодрствование и питание/голодание [58, 59]. Ночью наблюдается повышение уровня гормона роста и лептина и снижение высвобождения инсулина из β -клеток поджелудочной железы. Уменьшается и использование глюкозы инсулинозависимыми и инсулинонезависимыми тканями ночью. С другой стороны, уровень глюкокортикоидов повышается во время сна и имеет пик в начале активной фазы у млекопитающих. Усиление потребления глюкозы тканями в ранние утренние часы является физиологическим процессом, который способствует оптимальному пробуждению организма после сна [28].

Адреналин, важный контринсулярный гормон, имеет выраженные эндогенные циркадианные колебания у людей с широким пиком в середине биологических суток [45], однако его роль в снижении толерантности к глюкозе вечером и в ночные часы еще не до конца изучена.

Периферические циркадианные часы осуществляют контроль метаболизма глюкозы опосредованно через экспрессию тканеспецифических циркадианных генов.

Анорексигенные гормоны, включающие глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (ГИП), пептид YY и амилин, глюкагон и инсулин, и орексигенный гормон грелин имеют

циркадианные колебания. Эти гормоны играют основополагающую роль в регуляции опорожнения желудка и метаболизма глюкозы. Ночью эвакуация содержимого из желудка замедляется [47, 55].

В серии экспериментов *in vitro* и *in vivo* выявлен четкий циркадианный ритм высвобождения ГПП-1 из L-клеток кишечника у крыс и человека [60–62]. У грызунов наблюдается явная циркадианная ритмичность секреции ГПП-1, совпадающая по фазе с секрецией инсулина, с пиковыми ответами, возникающими после ограничения питания [61]. Животные модели, имитирующие работу в ночную смену, показывают смещение пика ГПП-1 и нарушение взаимосвязи между концентрациями ГПП-1, инсулина и глюкозы [61]. Кроме того, постоянная световая экспозиция и диета с высоким содержанием жиров и быстроусвояемых углеводов расстраивают нормальную ритмическую картину секреции ГПП-1 и инсулина и нарушают толерантность к глюкозе [60, 61].

У людей также наблюдаются ритмические закономерности в базальных и постпрандиальных уровнях ГПП-1 и концентрациях инсулина [62]. В отличие от грызунов, у людей ритм секреции ГПП-1 и инсулина имеет пики в разное время: ГПП-1 в 23:00, тогда как инсулин в 11:00 [62]. Исследование показало, что экспозиция света до 22 ч в сутки сглаживает пики секреции ГПП-1 и инсулина, одновременно увеличивая резистентность к последнему. В совокупности полученные данные как у грызунов, так и у людей демонстрируют функциональную роль ГПП-1 в периферических метаболических циркадианных часах и дают возможность предполагать, что изменение высвобождения ГПП-1 может быть одним из механизмов метаболических нарушений, возникающих при работе в ночную смену.

Suwazono Y. et al. по результатам 14-летнего когортного исследования показали значимое увеличение уровня гликированного гемоглобина и риска развития сахарного диабета 2 типа у работающих посменно [63].

Исследования у животных и человека показали, что циркадианный сдвиг сопровождается уменьшением содержания лептина и возрастанием уровня грелина. При вынужденном смещении суточного ритма у взрослых (средний возраст 25,5 лет; ИМТ 25,1 кг/м²) исследователи наблюдали снижение уровня лептина, повышение постпрандиальной гликемии, инсулина, артериального давления и изменение ритма секреции кортизола с более высокими пиками перед сном и после пробуждения [64–66]. Струева Н.В. и соавт. (2014), напротив, продемонстрировали, что у пациентов с ожирением и инсомнией наблюдается статистически значимое повышение уровня лептина в сыворотке крови ($p=0,04$) [67]. Противоречивые данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований в данной области.

Показано, что при увеличении продолжительности циркадианного цикла на 6 ч резко уменьшается амплитуда суточных колебаний уровня кортизола и увеличивается уровень инсулина в крови. В то время как при сокращении продолжительности циркадианного цикла на 6 ч наблюдаются гипергликемия и снижение уровня ГПП-1 [68].

Также было выявлено, что циркадианный сдвиг способствует повышению артериального давления (особенно во время сна) и маркеров воспаления (С-реактивного

белка, интерлейкина-6, резистина и фактора некроза опухоли α), меняет ритм секреции кортизола и уменьшает вариабельность ЧСС и чувствительность к инсулину у здоровых взрослых [45–47].

Остается открытым вопрос о роли орексина, в норме регулирующего как процесс сна, так и аппетит, в развитии метаболических нарушений у работающих посменно [65, 66]. По данным Струевой Н.В. и соавт. (2014), у больных ожирением с инсомнией ($n=17$) и без нее ($n=12$) уровни орексина А в плазме крови статистически значимо не отличались [67].

Также продемонстрировано, что сменная работа не просто увеличивает риск развития ожирения [69, 70], но и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [71, 72] и сахарного диабета 2 типа [70, 73].

В работе Morris C.J. et al. (2016) была опровергнута более ранняя гипотеза Morgan L. et al. (2003) о том, что хроническое нарушение циркадианного ритма и сна при работе в ночную смену является механизмом адаптации, смягчающим неблагоприятные последствия нарушений метаболизма [74]. Morris C.J. et al. (2016) показали, что работающие посменно в течение длительного времени все так же подвержены пагубным последствиям нарушений циркадианного ритма [50]. Нарушения эндокринных циркадианных ритмов сохраняются у лиц, которые работали в ночную смену более 2 лет [44].

ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РАБОТАЮЩИХ ПОСМЕННО

В рамках проведенных исследований не всегда возможно полностью разграничить влияние циркадианных нарушений и поведенческих нарушений на метаболические показатели у лиц со сменным графиком работы.

Метаанализ Bonhham et al. (2016) показал, что суточная калорийность рациона у работающих по сменному графику и работающих по стандартному графику не отличается. Однако у лиц со сменной работой наблюдается перераспределение потребления энергии в течение 24-часового цикла с увеличением частоты перекусов и смещением их на ночные часы, наряду с частыми пропусками завтраков и/или обедов [75].

Ночные перекусы могут играть значимую роль в прибавке массы тела и развитии метаболического синдрома. Согласно последним данным, респонденты отмечают наибольшее чувство голода по визуальной аналоговой шкале около 20:00 ч и наименьшее в 07:50 ч, что может являться физиологическим стимулом для подготовки к ночному голоданию [76]. Однако в условиях современного малоподвижного образа жизни прием пищи в ночные часы может быть связан с нежелательной прибавкой веса, потребление большого количества калорий после 20:00 ассоциировано с увеличением ИМТ [77].

Также было показано, что рацион работающих посменно содержит больше насыщенных жиров и рафинированных углеводов, для них характерно использование сахара и кофеина для повышения бодрости в ночные часы [75].

Работающие посменно отмечают меньшее удовольствие от приема пищи и существенные трудности в поддержании «здорового питания» [78].

На данный момент достоверных различий в суммарном уровне физической активности людей, работающих посменно, по сравнению с лицами, работающими по стандартному графику, не выявлено [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Циркадианная система, управляющая поведением и физиологией человека в зависимости от времени суток, организована по иерархическому принципу во главе с центральными часами в СХЯ, работа которых регулируется светом. Внутренние циркадианные часы имеются и в периферических тканях. Прием пищи является первичным таймером для органов, вовлеченных в процессы пищеварения и регуляции энергообмена.

В современном обществе нарушения циркадианного ритма и сна крайне распространены. Появляется все больше доказательств влияния данных нарушений на метаболизм и характер питания, что подчеркивает важность нормализации циркадианного ритма, оптимизации графиков посменной работы, устранения нарушений сна.

Необходимо создание комплексных стратегий нивелирования негативного влияния сменной работы на метаболическое здоровье. Инновационная, основанная на доказательной медицине профилактика циркадианных нарушений должна не только разрабатываться органами здравоохранения, но и внедряться в практику организациями, где необходима сменная работа. Для уточнения механизмов, реализующих влияние сменного графика работы на метаболическое здоровье, требуется проведение дальнейших исследований.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Подготовка и публикация рукописи проведены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Nobelprize.org [Internet]. The 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Press Release [cited 2019 Nov 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2017/press-release/>.
- DeLaunay F. The 2017 Nobel prize in physiology and medicine for the circadian clock. *Bull Cancer*. 2017;104(10):821-822. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.005>
- Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science*. 2016;354(6315):1008-1015. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aah4967>
- Son GH, Chung S, Choe HK, et al. Adrenal peripheral clock controls the autonomous circadian rhythm of glucocorticoid by causing rhythmic steroid production. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(52):20970-20975. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0806962106>
- Davies SK, Ang JE, Revell VL, et al. Effect of sleep deprivation on the human metabolome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(29):10761-10766. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1402663111>
- Jean-Louis G, Williams NJ, Sarpong D, et al. Associations between inadequate sleep and obesity in the US adult population: analysis of the national health interview survey (1977-2009). *BMC Public Health*. 2014;14:290. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-290>
- Palmer K. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 98: Painting, Firefighting and Shiftwork. International Agency for Research on Cancer. *Occup Med*. 2011;61(7):521-522. doi: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr127>
- Szozland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(3):287-291. doi: <https://doi.org/10.2478/v10001-010-0032-5>
- Szozland D. Shift work and metabolic syndrome, diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(3):287-291. doi: <https://doi.org/10.2478/v10001-010-0032-5>
- Zhao I, Bogossian F, Turner C. A cross-sectional analysis of the association between night-only or rotating shift work and overweight/obesity among female nurses and midwives. *J Occup Environ Med*. 2012;54(7):834-840. doi: <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31824e1058>
- Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — №1. — С. 5-19. [Romantsova TI. Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. *Obesity and metabolism*. 2011;8(1):5-19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5186>
- Potter GD, Skene DJ, Arendt J, et al. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev*. 2016;37(6):584-608. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2016-1083>
- Silver R, LeSauter J, Tresco PA, Lehman MN. A diffusible coupling signal from the transplanted suprachiasmatic nucleus controlling circadian locomotor rhythms. *Nature*. 1996;382(6594):810-813. doi: <https://doi.org/10.1038/382810a0>
- Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295(5557):1070-1073. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1067262>
- Weaver DR, Stehle JH, Stopa EG, Reppert SM. Melatonin receptors in human hypothalamus and pituitary: implications for circadian and reproductive responses to melatonin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):295-301. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8381796>
- Bubenik GA. Gastrointestinal melatonin: localization, function, and clinical relevance. *Dig Dis Sci*. 2002;47(10):2336-2348. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1020107915919>
- Bubenik GA. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 2:33-51.
- Zisapel N. Circadian rhythm sleep disorders: pathophysiology and potential approaches to management. *CNS Drugs*. 2001;15(4):311-328. doi: <https://doi.org/10.2165/00023210-200115040-00005>
- Balsalobre A, Damiola F, Schibler U. A Serum Shock Induces Circadian Gene Expression in Mammalian Tissue Culture Cells. *Cell*. 1998;93(6):929-937. doi: [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81199-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81199-x)
- Mohawk JA, Green CB, Takahashi JS. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:445-462. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153128>
- Garault M, Gómez-Abellán P, Madrid JA. Chronobiology and obesity: the orchestra out of tune. *Clinical Lipidology*. 2010;5(2):181-188. doi: <https://doi.org/10.2217/clp.10.18>
- Lane JM, Vlasac I, Anderson SG, et al. Genome-wide association analysis identifies novel loci for chronotype in 100,420 individuals from the UK Biobank. *Nat Commun*. 2016;7:10889. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10889>
- Hu Y, Shmygelska A, Tran D, et al. GWAS of 89,283 individuals identifies genetic variants associated with self-reporting of being a morning person. *Nat Commun*. 2016;7:10448. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms10448>
- Waldstreicher J, Duffy JF, Brown EN, et al. Gender differences in the temporal organization of prolactin (PRL) secretion: evidence for a sleep-independent circadian rhythm of circulating PRL levels - a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1483-1487. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.4.8636355>
- Sato M, Murakami M, Node K, et al. The role of the endocrine system in feeding-induced tissue-specific circadian entrainment. *Cell Rep*. 2014;8(2):393-401. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.06.015>

26. Ando H, Ushijima K, Fujimura A. Indirect effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 on the peripheral circadian clocks in mice. *PLoS One*. 2013;8(11):e81119. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081119>
27. Landgraf D, Tsang AH, Leliavski A, et al. Oxyntomodulin regulates resetting of the liver circadian clock by food. *Elife*. 2015;4:e06253. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.06253>
28. Froy O. The relationship between nutrition and circadian rhythms in mammals. *Front Neuroendocrinol*. 2007;28(2-3):61-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2007.03.001>
29. Dickmeis T. Glucocorticoids and the circadian clock. *J Endocrinol*. 2009;200(1):3-22. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-08-0415>
30. Ribas-Latre A, Eckel-Mahan K. Interdependence of nutrient metabolism and the circadian clock system: Importance for metabolic health. *Mol Metab*. 2016;5(3):133-152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.12.006>
31. Dibner C, Schibler U. Circadian timing of metabolism in animal models and humans. *J Intern Med*. 2015;277(5):513-527. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12347>
32. Chang HC, Guarente L. SIRT1 mediates central circadian control in the SCN by a mechanism that decays with aging. *Cell*. 2013;153(7):1448-1460. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.027>
33. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell*. 2008;134(2):317-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.050>
34. Wang RH, Zhao T, Cui K, et al. Negative reciprocal regulation between Sirt1 and Per2 modulates the circadian clock and aging. *Sci Rep*. 2016;6:28633. doi: <https://doi.org/10.1038/srep28633>
35. Stein LR, Imai Si. Specific ablation of Nampt in adult neural stem cells recapitulates their functional defects during aging. *EMBO J*. 2014. doi: <https://doi.org/10.1002/embj.201386917>
36. Zheng X, Sehgal A. AKT and TOR Signaling Set the Pace of the Circadian Pacemaker. *Curr Biol*. 2010;20(13):1203-1208. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.05.027>
37. Marcheche B, Ramsey KM, Buhr ED, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinaemia and diabetes. *Nature*. 2010;466(7306):627-631. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09253>
38. Cho H, Zhao X, Hatori M, et al. Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB- α and REV-ERB- β . *Nature*. 2012;485(7396):123-127. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11048>
39. He C, Anand ST, Ebell MH, et al. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(5):533-547. doi: <https://doi.org/10.1007/s00420-014-0986-x>
40. Sigurdardottir LG, Valdimarsdottir UA, Fall K, et al. Circadian disruption, sleep loss, and prostate cancer risk: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(7):1002-1011. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0116>
41. Rao D, Yu H, Bai Y, et al. Does night-shift work increase the risk of prostate cancer? a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2817-2826. doi: <https://doi.org/10.2147/OTT.S89769>
42. Wang X, Ji A, Zhu Y, et al. A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(28):25046-25060. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4502>
43. Lund J, Arendt J, Hampton SM, et al. Postprandial hormone and metabolic responses amongst shift workers in Antarctica. *J Endocrinol*. 2001;171(3):557-564. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1710557>
44. Leproult R, Holmback U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014;63(6):1860-1869. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1546>
45. Morris CJ, Purvis TE, Hu K, Scheer FA. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(10):E1402-1411. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1516953113>
46. Wright KP, Jr, Drake AL, Frey DJ, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun*. 2015;47:24-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.01.004>
47. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(17):E2225-2234. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1418955112>
48. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(11):4453-4458. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0808180106>
49. Buxton OM, Cain SW, O'Connor SP, et al. Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption. *Sci Transl Med*. 2012;4(129):129ra143. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003200>
50. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Scheer FA. Effects of the Internal Circadian System and Circadian Misalignment on Glucose Tolerance in Chronic Shift Workers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1066-1074. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3924>
51. Grundy A, Cotterchio M, Kirsh VA, et al. Rotating shift work associated with obesity in men from northeastern Ontario. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2017;37(8):238-247. doi: <https://doi.org/10.24095/hpcdp.37.8.02>
52. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, et al. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev*. 2010;23(1):155-168. doi: <https://doi.org/10.1017/S0954422410000016>
53. Sun M, Feng W, Wang F, et al. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018;19(1):28-40. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12621>
54. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. 2014;3(4):372-383. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.03.002>
55. Ruiter M, Buijs RM, Kalsbeek A. Hormones and the autonomic nervous system are involved in suprachiasmatic nucleus modulation of glucose homeostasis. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(2):213-226. doi: <https://doi.org/10.2174/157339906776818596>
56. Morgan LM, Aspostolakou F, Wright J, Gama R. Diurnal variations in peripheral insulin resistance and plasma non-esterified fatty acid concentrations: a possible link? *Ann Clin Biochem*. 1999;36(Pt 4):447-450. doi: <https://doi.org/10.1177/000456329903600407>
57. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes*. 2012;61(11):2691-2700. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1478>
58. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, et al. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest*. 1991;88(3):934-942. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI115396>
59. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev*. 1997;18(5):716-738. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.18.5.0317>
60. Gil-Lozano M, Wu WK, Martchenko A, Brubaker PL. High-Fat Diet and Palmitate Alter the Rhythmic Secretion of Glucagon-Like Peptide-1 by the Rodent L-cell. *Endocrinology*. 2016;157(2):586-599. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2015-1732>
61. Gil-Lozano M, Mingomataj EL, Wu WK, et al. Circadian secretion of the intestinal hormone GLP-1 by the rodent L cell. *Diabetes*. 2014;63(11):3674-3685. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-1501>
62. Gil-Lozano M, Hunter PM, Behan LA, et al. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(1):E41-50. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2015>
63. 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.fa>
64. Schmid SM, Hallschmid M, Schultes B. The metabolic burden of sleep loss. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(1):52-62. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(14\)70012-9](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(14)70012-9)
65. Lee KA. Short and Sweet: A commentary on short sleep duration and hyperglycemia in pregnancy. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;40:28-30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.02.005>
66. Chaput JP, Despres JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(1):253-261. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.512>

67. Струева Н.В., Мельниченко Г.А., Полуэктов М.Г., и др. Гормональный статус и орексиновая система у больных ожирением, осложненным синдромом обструктивного апноэ сна // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №2. — С. 24-30. [Strueva NV, Melnichenko GA, Poluektov MG, et al. Hormonal status and the orexin system in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity and metabolism*. 2015;12(2):24-30. (In Russ.)) doi: <https://doi.org/10.14341/omet2015223-29>
68. Gonnissen HK, Rutters F, Mazuy C, et al. Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(4):689-697. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037192>
69. Amani R, Gill T. Shiftworking, nutrition and obesity: implications for workforce health- a systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(4):505-515. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.2013.22.4.11>
70. 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>
71. Brown DL, Feskanich D, Sanchez BN, et al. Rotating night shift work and the risk of ischemic stroke. *Am J Epidemiol*. 2009;169(11):1370-1377. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwp056>
72. Tuchsén F, Hannerz H, Burr H. A 12 year prospective study of circulatory disease among Danish shift workers. *Occup Environ Med*. 2006;63(7):451-455. doi: <https://doi.org/10.1136/oem.2006.026716>
73. Gan Y, Yang C, Tong X, et al. Shift work and diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Occup Environ Med*. 2015;72(1):72-78. doi: <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102150>
74. Morgan L, Hampton S, Gibbs M, Arendt J. Circadian aspects of postprandial metabolism. *Chronobiol Int*. 2003;20(5):795-808. doi: <https://doi.org/10.1081/cbi-120024218>
75. Bonham MP, Bonnell EK, Huggins CE. Energy intake of shift workers compared to fixed day workers: A systematic review and meta-analysis. *Chronobiol Int*. 2016;33(8):1086-1100. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1192188>
76. Bonham MP, Bonnell EK, Huggins CE. Energy intake of shift workers compared to fixed day workers: A systematic review and meta-analysis. *Chronobiol Int*. 2016;33(8):1086-1100. doi: <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1192188>
77. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1374-1381. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.100>
78. Nea FM, Pourshahidi LK, Kearney JM, et al. A qualitative exploration of the shift work experience: the perceived effect on eating habits, lifestyle behaviours and psychosocial wellbeing. *J Public Health (Oxf)*. 2018;40(4):e482-e492. doi: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy047>
79. Loprinzi PD. The effects of shift work on free-living physical activity and sedentary behavior. *Prev Med*. 2015;76:43-47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.03.025>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Цветкова Евдокия Сергеевна**, аспирант [Evdokiia S. Tsvetkova, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 119991, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 4 [address: 2-4 Bolshaya Pirogovskaya st., 119991 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5421-0981>; eLibrary SPIN: 9047-4183; e-mail: evatsvetkova.md@gmail.com

Романцова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор [Tatiana I. Romantsova, MD, PhD, professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3870-6394>; eLibrary SPIN: 3855-5410; e-mail: romantsovatiana@rambler.ru

Рунова Гюзель Евгеньевна, к.м.н., ассистент [Guzel E. Runova, MD, PhD, assistant];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2144-8595>; eLibrary SPIN: 3639-6932; e-mail: guzelvolkova@yandex.ru

Беляев Никита Сергеевич, ординатор [Nikita S. Beliaev, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3272-169X>;
eLibrary SPIN: 6711-6875; e-mail: nikitabeliaev94@gmail.com

Гольдшмид Анна Ефимовна, ординатор [Anna E. Goldshmid, MD, resident]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2352>;
eLibrary SPIN: 9985-2541; e-mail: goldsmid93@gmail.com

*Авторы, ответственные за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ:

Цветкова Е.С., Романцова Т.И., Рунова Г.Е., Беляев Н.С., Гольдшмид А.Е. Влияние сменного графика работы на показатели метаболического здоровья // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — Т.16. — №3. — С.11-19.
doi: <https://doi.org/10.14341/omet10015>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tsvetkova ES, Romantsova TI, Runova GE, Beliaev NS, Goldshmid AE. The influence of shift work on metabolic health. *Obesity and metabolism*. 2019;16(3):11-19. doi: <https://doi.org/10.14341/omet10015>