(accepted in Geneva 20/06/2002 on 90th session of General ILO conference) (in Russian, English).

7. Manual on evaluation of occupational risk for workers' health R 2.2.1766–03. — Moscow: Federal'nyy tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2003. — 24 p. (in Russian).

8. Strategy of RF development on longstanding period 2015–2030. Electronic source http://www. rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa–979/strategiya-razvitiya-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-na-dolgosrochnyy-period (in Russian).

9. Federal law of RF on 21/11/2011 (ed on 22/10/2014) № 323 FZ "On basic health preservation for RF citizens // Rossiyskaya gazeta. — 2011. — 23 November. — № 263 (in Russian).

10. *Shpagina L.N., Zakharenkov V.V., Bityukov A.V.* // Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. — 2012. — 3. — P. 38–39 (in Russian).

*Поступила 27.06.2016*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Горблянский Юрий Юрьевич (Gorblyanskiy Yu.Yu.),*
зав. каф. профпат. с курсом медико-соц. эксп. ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава РФ, д-р мед. наук, доц. E-mail: gorblyansky.profpatolog@yandex.ru.

*Яковлева Наталья Владимировна (Yakovleva N.V.),*
асс. каф. профпат. с курсом медико-соц. эксп. ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава РФ. E-mail: brungyl@yandex.ru.

*Косоротова Надежда Сергеевна (Kosorotova N.S.),*
зав. неврологич. отд. ГБУ РО «Лечебно-реабилитационный центр № 2», г. Шахты. E-mail: centreab@yandex.ru.

*Булавина Марина Владимировна (Bulavina M.V.),*
врач-невролог неврологич. отд. ГБУ РО «Лечебно-реабилитационный центр № 2», г. Шахты. E-mail: centreab@yandex.ru.

УДК 613.6:613.62

И.В. Бухтияров[1], О.В. Сивочалова[1], О.Г. Хоружая[2], Е.П. Конторович[2]

# НАРУШЕНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ НОЧНЫХ СМЕН (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда», пр. Буденного, 31, Москва, Россия, 105275
[2] ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов-на-Дону, Россия, 344022

В обзоре рассматривается ряд вопросов нарушения репродуктивного здоровья работников ночных смен. Использованы материалы отечественных и зарубежных авторов, в которых высказаны неоднозначные мнения по поводу их воздействия, например, развития онкологических процессов в репродуктивной сфере работников сменных профессий. Приведены данные экспериментальных и клинико-лабораторных исследований, подтверждающие патологию репродуктивной системы, связанную с работой в ночную смену. Рассмотрен вопрос о роли эпифиза и циркадных ритмов, от которых зависит физиология биологических ритмов организма.

**Ключевые слова:** *ночные смены, репродуктивные и эндокринные нарушения, женщины, мужчины, эпифиз, циркадные ритмы.*

I.V. Bukhtiyarov[1], O.V. Sivochalova[1], O.G. Khoruzhaya[2], E.P. Kontorovich[2]. **Reproductive health disorders in night shift workers (review of literature)**

[1]FSBSI «Research institute of Occupation Health», 31, prosp. Budennogo, Moscow, Russia, 105275
[2]Rostov-on-Don State Medical University Ministry of health of Russia, 29, Nakhichevansky, Rostov-on-Don, Russia, 344022

The review considers problems of reproductive health disorders in night shift workers. In materials of national and foreign authors, ambiguous opinions are presented on the influence, such as on reproductive sphere malignancies development in shift workers. Data of experimental and clnical laboratory studies are presented, that support reproductive pathologies connected with night shift work. The authors tackle a problem on role of epiphysis and circadian rhythms, that influence physiologic biologic rhythms.

**Key words:** *night shifts, reproductive and endocrine disorders, females, males, epiphysis, circadian rhythms.*

По статистическим данным Международной организации труда (МОТ, 2006) сменной работой официально заняты более двух с половиной миллиардов человек, из которых две трети работающих приходится на Азиатский континент. Вместе с тем, с 1990 г. каждые 5 лет Европейский фонд улучшения условий жизни и труда осуществляет исследования условий труда, в том числе рабочих часов. Опрос, проведенный в 2000 г. в 15 европейских странах (участвовало 21 703 человека) показал, что работающие в стандартное дневное время (работа не более 40 час. в неделю; не превышает 10 час. в день; не сменная, не ночная работа; не воскресные и/или субботние дни) составляют лишь 24% всего населения [8]. Примерно 15–20% трудоспособного населения в Европе и Северной Америке работают либо постоянно в ночную смену, либо при меняющемся графике смен. В России по данным Федеральной службы государственной статистики в 2010 г. число женщин, занятых на сменных работах могло составлять 6267050 чел. Из них 22,7% женщин, занятых на сменных работах, имели различные профессиональные заболевания.

Неблагоприятные последствия для здоровья при работе в ночное время зависят от длительности работы в таком режиме. Например, при краткосрочной работе в ночные смены, работник страдает нарушениями сна, сонливостью и слабостью, ухудшением ментальной деятельности и снижением эффективности выполнения работы, что рассматривается как «синдром реактивной вспышки». Если же работник длительно работает в сменном (ночном) режиме, то нарушения выражаются хронической сонливостью, психосоматическими расстройствами желудочно-кишечного тракта (колит, гастродуоденит, язвенная болезнь), нарушениями сердечно-сосудистой системы (гипертония, ишемическая болезнь сердца), а также нарушениями обмена веществ и другими патологиями [8].

В группе рабочих ночных смен чаще, чем у работающих днем, наблюдается метаболический синдром (ожирение, высокий уровень триглицеридов и холестерина, низкая концентрация липопротеинов высокой плотности), что служит фактором риска не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и злокачественных опухолей.

Эпидемиологические исследования показали повышенный риск рака молочной железы у женщин, рака простаты у мужчин и рака ободочной и прямой кишки при долгосрочной сменной работе с меняющимся графиком.

В 2007 г. Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицировало посменную работу, связанную с нарушением циркадных ритмов, как вероятный канцероген для человека.

Механизмом, определяющим биологические часы организма, является эпифиз (шишковидная и пинеальная железы), который относится к железам внутренней секреции. Эпифиз участвует в процессах нейрогуморальной регуляции роста, полового созревания, поддержки гомеостаза и является железой, синхронизирующей функции организма с окружающей средой. Поэтому эпифиз получил название «регулятор регуляторов».

Гормонами шишковидной железы являются: мелатонин (основной гормон), серотонин, адреногломерулотропин и пинеалин.

Эпифиз является основным ритмоводителем функций организма. Нарушения функции эпифиза проявляются симптомами бессонницы, долгого засыпания, неглубоким поверхностным сном с частыми пробуждениями, сонливостью днем, что свидетельствует об изменении циркадных ритмов.

Причиной является сбой в циклической выработке мелатонина вследствие стрессов, сменной работы, в т.ч. в ночное время, приема лекарственных препаратов, злоупотребления пользованием ноутбуками, планшетами и смартфонами (синий свет гаджетов блокирует выработку мелатонина на длительное время).

Мелатониновая активность шишковидной железы меняется синхронно с изменением освещенности окружающей среды: максимальная активность наступает в полночь, а минимальная в полдень. Содержание мелатонина в плазме крови у человека ночью варьирует от 60 до 110 нг/мл, днем — ниже 20 нг/мл.

Мелатонин поддерживает гормональный гомеостаз организма и влияет на хронозависимое функционирование различных органов и систем, на циркадные ритмы (биологические ритмы «бодрствование — сон»). Регуляция эпифизом циркадных ритмов обусловлена тем, что под влиянием солнечного света в дневное время в эпифизе вырабатывается серотонин, а в ночное время — мелатонин.

Характер ответа организма на свет регулируется не только содержанием мелатонина в крови, но и продолжительностью его секреции в ночные часы. Этот гормон также обеспечивает адаптацию эндогенных биоритмов к постоянно меняющимся условиям среды. Регулирующая роль мелатонина универсальна для всех живых организмов.

Нарушение продукции мелатонина, как количественно, так и его ритма является пусковым моментом, приводящим на начальных этапах к десинхронозу, за которым следует возникновение органической патологии. Из этого следует, что нарушения здоровья человека, работающего в условиях сменной работы, может происходить за счет изменения светового режима, что вызывает изменение эндогенного суточного ритма, подавление ночной секреции мелатонина и снижение его концентрации в крови [13].

Доказано, что длительная работа в ночную смену приводит к увеличению частоты развития соматической патологии (гипертоническая болезнь, заболевания нервной и эндокринной систем и т. д.) [1,12], что в свою очередь, может вызывать нарушения в репродуктивной системе.

Установлена важная функция мелатонина в организме — он может влиять на массу и активность по-

ловых желез (яичников и яичек). Выяснено, что эпифизарная недостаточность в детском возрасте приводит к быстрому росту скелета с преждевременным развитием половых желез и развитием вторичных половых признаков. В детском возрасте активность шишковидной железы максимальна, что тормозит рост и развитие половой системы. В подростковом периоде активность эпифиза значительно уменьшается. Изменения концентрации мелатонина в течение дня регулируют активность половых желез в зависимости от времени суток.

Рассматривать вопросы нарушений репродуктивного здоровья работников, связанных со сменной или ночной работой, необходимо комплексно, с учетом не только условий труда, но и состояния соматического здоровья при приеме на эти работы.

Известно, что ночные смены могут вызывать нарушения менструального цикла у женщин. Характерные для нормального менструального цикла изменения в яичниках происходят, главным образом, под влиянием гипофизарных гонадотропинов. В последнее время доказана роль эпифиза для нормального хода циклических процессов в яичниках.

Характерные для нормального менструального цикла изменения в яичниках происходят, главным образом, под влиянием гипофизарных гонадотропинов. В последнее время доказана роль эпифиза для нормального хода циклических процессов в яичниках. Нарушение циклической работы яичников возникает в результате повреждения их овуляторной и секреторной функций, в результате чего женщина обращается к врачу с жалобами на нарушение менструального цикла или бесплодие.

Еще в прошлом веке Dilman V.M., Anisimov V.N. (1979) установили, что влияние света ночью приводит к ановуляции и ускоренному выключению репродуктивной функции у грызунов и к дисменорее у женщин [9].

Вместе с тем, нарушение продукции мелатонина в любом возрасте может привести к серьезным расстройствам функционирования организма, включая репродуктивную систему, особенно это выражено при посменной работе, в том числе в ночную смену [4,5,10].

Опубликованы данные об изменении у женщин продукции мелатонина в зависимости от фазы менструального цикла. Danilenko K.V. (2007 г.) показал, что экспозиция яркого света по утрам в фолликулярную фазу менструального цикла у женщин с несколько удлиненным менструальным циклом и бесплодием приводит к укорочению цикла и нормализации уровней гипофизарных гормонов, росту фолликула и увеличению числа овуляций.

В отечественной литературе имеются также данные о том, что дополнительное освещение в ночное время укорачивает продолжительность менструального цикла у женщин с длительностью цикла более 33 дней. Изменение продолжительности менструального цикла сопровождается развитием дисменореи и другой гинекологической патологией [2]. В частности, у 60% обследованных медицинских сестер с регулярным менструальным циклом и частой работой в ночную смену менструальный цикл был короче 25 дней, а около 70% сестер жаловались на редкие или частые дисменореи. Это связано с тем, что работа при постоянном освещении приводит к увеличению порога чувствительности гипоталамуса к ингибирующему действию эстрогенов — ключевого механизма в старении репродуктивной системы, как в эксперименте, так и в клинике. Это свидетельствует об ускорении угасания женской репродуктивной функции за счет дополнительного ночного освещения.

С целью сохранения репродуктивного здоровья женщин и здоровья их будущих детей, согласно Трудовому кодексу РФ (2016 г.) установлены определенные гарантии и запреты на работы в ночные смены. Однако следует помнить, что первые недели беременности (женщина может еще не знать о наступившей беременности), проходят в условиях труда обычных для профессии работницы, в том числе и в ночную смену, что может неблагоприятно влиять на функцию эпифиза. Поэтому необходимо учитывать, что нарушение секреторной активности шишковидной железы может явиться причиной развития патологии беременности и нарушений развития и адаптации плода и новорожденного.

Установлено, что, начиная с ранних стадий развития эмбриона, в тканях плода и плаценты обнаруживается множество рецепторов к мелатонину. При этом материнский мелатонин проникает через плаценту к плоду и его уровни повышаются в плазме крови в течение первых 20 недель гестации, после чего до 36 недели беременности его концентрация снижается и начинает расти с 36 по 42 неделю.

Евсюкова И.И. и соавт. (2003), изучали продукцию мелатонина у новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Оказалось, что она не только значительно снижена, но и отсутствует характерный для здоровых новорожденных детей суточный ритм. Содержание 6-сульфатоксимелатонина в моче у детей с ЗВУР составило в дневное время 3,94±1,34 нг/мл, в ночное — 3,45±1,34 нг/мл, тогда как в норме соответственно 14,6±2,5 нг/мл и 6,6±1,5 нг/мл. [6].

Следует обратить внимание на способность мелатонина растворяться в воде и в жирах, что позволяет ему свободно преодолевает все тканевые барьеры, в т.ч. плацентарный, проникая в ткани плода, и легко проходить через клеточные мембраны. Минуя систему рецепторов и сигнальных молекул, взаимодействуя с ядерными и мембранными рецепторами, мелатонин влияет на внутриклеточные процессы. Рецепторы к мелатонину обнаружены в ядрах гипоталамуса, сетчатке глаза и других тканях нейрогенной и иной природы.

Имеются сведения, что мелатонин принимает участие в регуляции времени наступления родов у женщин. Замечено, что роды чаще наступают в ночные/утренние часы при максимальных уровнях секреции мелатонина шишковидной железой [11]. Длитель-

ность родов также зависит от уровня мелатонина в сыворотке крови.

Исследование, проведенное Tamura H. (2008), позволило установить, что мелатонин, циркулирующий в крови крыс, образуется в материнской шишковидной железе и увеличивается во время беременности благодаря стимулирующему влиянию плаценты [14].

С другой стороны, Viswanathan и Davis сообщают, что введение мелатонина в дневное или ночное время в лабораторных условиях беременным самкам хомячков с поврежденным супрахиазматическим ядром не затрагивает время наступление родов. Авторы делают вывод, что именно супрахиазматическое ядро, а не ритм секреции мелатонина определяет время начала родов [15].

Длительность родов зависит от уровня мелатонина в сыворотке крови. В период максимального выделения мелатонина эпифизом с 2 до 4 часов ночи длительность родов достоверно больше, чем в дневной промежуток времени с 14 до 16 часов, когда синтез мелатонина меньше.

Неоднозначны взаимодействия мелатонина с половыми стероидами во время беременности. Если вне беременности показаны антагонистические взаимодействия мелатонина и эстрогенов, то во время беременности, несмотря на неуклонное повышение уровня мелатонина в течение беременности, также растет и уровень эстрадиола, концентрация которого перед родами в 50–100 раз превышает показатели в начале беременности. При дородовом излитии околоплодных вод, ритмы секреции мелатонина и эстрадиола прямо противоположны друг другу [7].

Нарушения циркадных ритмов при посменной работе Международное агентство по изучению рака (МАИР) классифицировало как вероятный канцероген для человека.

Установлено, что работа в ночные смены вызывает развитие метаболического синдрома, который является фактором риска не только сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных заболеваний, развитие диабета и т. д., но и способствует развитию злокачественных новообразований. В этих группах чаще, чем у рабочих дневных смен, наблюдается ожирение, высокий уровень триглицеридов и холестерина, низкая концентрация липопротеинов высокой плотности, что может способствовать развитию раковых заболеваний.

Установлено также, что риск рака возрастает с учащением ночной бессонницы, увеличением уровня ночного освещения и при работе в ночную смену с увеличением стажа работы. В Норвегии был проведен анализ полученных данных о здоровье почти 45 тыс. медицинских сестер и было установлено, что показатель дополнительного риска, например, рака молочной железы у работавших по ночам в течение 30 и более лет составил 2,21. Получены данные об увеличенном риске рака толстой кишки и рака прямой кишки у женщин, работающих на радио и телеграфе [3].

Рак молочной железы — самое частое онкологическое заболевание у женщин в США, странах Европы и в России. Опухоль возникает у 11% женщин в течение жизни, при этом уровень заболеваемости продолжает расти, увеличиваясь ежегодно на 1,2%. Приблизительно 1 из 2000 беременных или кормящих женщин также заболевают раком груди. Рак молочной железы встречается и у мужчин, но довольно редко.

Наиболее распространенными факторами риска рака молочной железы являются: возраст, раннее менархе, нарушения менструальной и генеративной функций, поздний возраст первых родов, наличие в анамнезе доброкачественных заболеваний молочной железы, гормональная заместительная терапия, наследственная предрасположенность, наличие сопутствующих и перенесенных соматических заболеваний (печени и почек, щитовидной железы и др.), а также психоневрологический статус больной женщины.

В 1987 г. впервые было высказано предположение, что использование электрического освещения ночью может внести вклад в формирование рака груди. При этом установленными факторами риска для развития рака груди были предложены репродуктивные факторы и уровни половых гормонов.

Исследования, подтверждающие увеличение частоты развития рака молочной железы у женщин при длительной работе в ночную смену, выполнены отечественными и зарубежными учеными [1,3,12].

На основании проведенных исследований был составлен Перечень эффектов от постоянного освещения: угнетение синтеза и секреции мелатонина, увеличение синтеза и секреции пролактина, увеличение порога чувствительности гипоталамуса к торможению эстрогенами, индукция ановуляции и кист яичника, стимуляция пролиферативных и опухолевых процессов в молочной железе и эндометрии, усиление образования активных форм кислорода, стимуляция атеросклероза и развитие метаболического синдрома [8].

Частота нарушений репродуктивного здоровья мужчин остается стабильно высокой и имеет тенденцию к росту. Демографические показатели России и многих стран мира свидетельствуют об увеличении частоты нарушений фертильности у мужчин, достигающие в среднем 30–50%. На фоне роста общей заболеваемости в последние годы среди мужского населения отмечается рост онкологической заболеваемости, в частности, рака простаты, который длительное время протекает бессимптомно и проявляется лишь на поздних стадиях заболевания.

Основными факторами риска развития болезни являются: возраст старше 65 лет, наличие такой же проблемы у близких родственников, прием тестостерона (мужского полового гормона), профессиональные факторы, неустойчивое семейное положение, социальная незащищенность, уровень и качество медицинского обслуживания, степень техногенной нагрузки окружающей среды и т. д. и др. Усугубляющим для основного заболевания являются вредные привычки: употребление алкоголя, курение, наркомания.

**Выводы.** *1. Литературные данные говорят о важной роли эпифиза и циркадных ритмов в развитии рака. Угнетение его функции при постоянном освещении стимулирует канцерогенез. 2. Эпидемиологические наблюдения относительно увеличения риска рака молочной железы и рака толстой кишки у рабочих ночных смен соответствуют результатам экспериментов на грызунах. 3. Применение эпифизарного гормона угнетает канцерогенез у животных и при обычном световом режиме, и при постоянном освещении.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES пп. 8–15)

1. *Анисимов В.Н.* // Успехи совр. биологии. — 1993. — Т. 113. — Вып. 6. — С. 752–762.

2. *Анисимов В.Н.* Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике. —СПб: Изд-во: «Система», 2007. — 40 с.

3. *Анисимов В.Н.* // Вопр. онкол. — 2006. — Т. 53. — №5. — С. 491–498.

4. *Арушанян Э.Б.* // Пробл. эндокринологии. — 1991. — Т. 37. № 3. — С. 65–68.

5. *Артымук Н.В.* // Росс. вест. акушера-гинеколога. — 2003. — № 2. — С. 52–54.

6. *Евсюкова И.И.* // Ж-л акушерства и женских болезней. — 2003. — Т. 52. -№ 4. — С. 44–49.

7. *Федорович О.К.* // Мать и дитя: м-алы XI Всеросс. научного форума. — М., 2010. — С. 251–252.

REFERENCES

1. *Anisimov V.N.* // Uspekhi sovremennoy biologii. — 1993. — V. 113; issue 6. — P. 752–762 (in Russian).

2. *Anisimov V.N.* Melatonine. Role in human body, clinical use. — St-Petersburg: Izd-vo: «Sistema», 2007. — 40 p. (in Russian).

3. *Anisimov V.N.* // Vopr. Onkol. — 2006. — Vol. 53. — 5. — P. 491–498 (in Russian).

4. *Arushanyan E.B.* // Problemy endokrinologii. — 1991. — Vol. 37. — 3. — P. 65–68 (in Russian).

5. *Artymuk N.V.* // Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. — 2003. — 2. — P. 52–54 (in Russian).

6. *Evsyukova I.I.* // Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. — 2003. — Vol. 52. — P. 4: 44–49 (in Russian).

7. Fedorovich O.K. Mother and child: Materials of XI Russian scientific congress. — Moscow, 2010. — P. 251–252 (in Russian).

8. *Costa G, Haus E, Stevens R* // Scand J Work Environ Health. — 2010. — 36(2). — P. 163–179.

9. *Dilman V.M., Anisimov V.N.* // Exp. Gerontol. — 1979. — V. 14. — P. 161–174.

10. *Pedrero J.M. Garcia, Martinez-Campa C.* // The journal of biological chemistry. — 2004. — Vol. 279. — № 37. — P. 38294–38302.

11. *Kilvela A.* // Acta Endocrinol (Copenh.). — 1991. — № 124. — P. 233–237.

12. *Megdal S.P.* // Eur J. Cancer. — 2005. — Vol. 41. — № 13. — P. 2023–2032.

13. *Stevens R.G.* // Cancer Causes Control. — 2006. — Vol. 17. — P. 501–507.

14. *Tamura H.* // J Pineal Res. — 2008. — Apr. — 44 (3). — P. 335–340.

15. *Viswanathan N.* // Biol. Reprod. — 1993. — № 48. — P. 530–537.

*Поступила 27.06.2016*

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

*Бухтияров Игорь Валентинович (Bukhtiyarov I.V.),*
дир. ФГБНУ «НИИ МТ», д-р мед. наук, проф. E-mail: ivbukhtiyarov@mail.ru.

*Сивочалова Ольга Витальевна (Sivochalova O.V.),*
ФГБНУ «НИИ МТ», д-р мед. наук, проф. E-mail: niimt@niimt.ru.

*Хоружая Ольга Геннадиевна (Khoruzhaya O.G.),*
ассистент кафедры профпатологии с курсом МСЭ ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Olga.horujaja@mail.ru.

*Конторович Елена Павловна (Kontorovich E.P.)*
асс. каф. профпатологии с курсом МСЭ ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Ростовский гос. мед. ун-т» Минздрава России. E-mail: kontorovichep@rambler.ru.