

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

EDN: <https://elibrary.ru/nbmovg>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-270-274>

УДК 613.62

© Коллектив авторов, 2023

Субботина А.А., Долгих О.В.

Полиморфизм генов циркадных ритмов у работников предприятия непрерывного производства со сменным графиком работы

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045

Циркадная система играет важную роль в регуляции функций организма человека. В результате нарушений работы циркадной системы возникают функциональные расстройства, как нарушения сна, углеводного обмена, метаболический синдром, переходящий в ожирение, сердечно-сосудистая патология, онкологические процессы. Одной из социально значимых причин нарушения циркадных ритмов является сменный график работы.

Цель исследования — изучить генетический статус работников и выявить маркеры предрасположенности к формированию «непереносимости» сменной работы.

Обследованы 2 группы работников предприятия: группа наблюдения — 40 человек 23–63 лет (30 женщин, 10 мужчин) со сменным графиком работы, группа сравнения — 51 человек 24–62 лет (41 женщина, 10 мужчин) административного аппарата с дневным графиком работы. Типирование полиморфных локусов генов циркадной системы осуществлялось наборами компании «Синтол» (Россия) с использованием метода *Real-Time* ПЦР на приборе CFX96 с аллельной дискриминацией кривых флуоресценции.

Генотипирование локусов 5 основных циркадных генов позволило установить, что встречаемость минорного аллеля *T* гена мелатонинового рецептора *MTNR1A* (*rs34532313*) у работников непрерывного производства составляет 30%, что в 5 раз выше, чем у работников с нормированным графиком работы ($p < 0,05$). При этом у работников со сменным графиком наблюдалась значимая гипоекспрессия сывороточного серотонина (в 1,54 раза, $p < 0,05$) относительно группы сравнения.

У работников непрерывного производства установлена повышенная встречаемость минорного аллеля *T* гена рецептора мелатонина *MTNR1A* (*rs34532313*) с одновременным снижением экспрессии катехоламина серотонина, что в условиях работы по сменам может оказывать влияние на формирование дисрегуляторных нарушений функционирования гомеостатических систем и течения физиологических процессов метаболизма. Вследствие чего полиморфизм гена *MTNR1A* (*rs34532313*) можно использовать в качестве маркера «непереносимости» сменной работы.

Ограничения исследования. Существуют количественные ограничения группы наблюдения лиц различного пола.

Этика. При проведении исследования авторы руководствовались этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации последнего пересмотра. Пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Ключевые слова: сменная работа; полиморфизм генов; рецептор мелатонина; серотонин

Для цитирования: Субботина А.А., Долгих О.В. Полиморфизм генов циркадных ритмов у работников предприятия непрерывного производства со сменным графиком работы. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(4): 270–274. <https://elibrary.ru/nbmovg> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-270-274>

Для корреспонденции: Субботина Алена Александровна, младший научный сотрудник отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН». E-mail: alena-osa@bk.ru

Участие авторов:

Субботина А.А. — сбор и обработка материала, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи;

Долгих О.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность директору ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» доктору медицинских наук В.Б. Алексееву, научному руководителю доктору медицинских наук, академику РАН Н.В. Зайцевой и сотрудникам отдела иммунологических методов диагностики за помощь в проведении исследования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Дата поступления: 09.02.2022 / Дата принятия к печати: 17.02.2022 / Дата публикации: 10.04.2023

Alena A. Subbotina, Oleg V. Dolgikh

Polymorphism of genes of circadian rhythms in employees of a continuous production enterprise with a shift work schedule

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya St., Perm, 614045

The circadian system plays an important role in regulating the functions of the human body. As a result of violations of the circadian system, functional disorders such as sleep disorders, carbohydrate metabolism, metabolic syndrome turning into obesity, cardiovascular pathology, oncological processes occur. One of the socially significant causes of circadian rhythm disorders is a shift work schedule.

The study aims to explore the genetic status of employees and identify markers of predisposition to the formation of "intolerance" of shift work.

Researchers have examined two groups of employees of the enterprise: observation group — 40 people gave 23–63 years old (30 women, 10 men) with a shift work schedule, the comparison group consisted of 51 people 24–62 years old (41 women, 10 men) of the administrative apparatus with a daily work schedule. Typing of polymorphic loci of the circadian system genes was carried out by sets of the company "Syntol" (Russia) using the Real-Time PCR method on a CFX96 device with allelic discrimination of fluorescence curves.

Genotyping of the loci of the five main circadian genes allowed us to establish that the occurrence of the minor allele T of the MTNR1A melatonin receptor gene (rs34532313) in continuous production workers is 30%, which is five times higher than in workers with a standardized work schedule ($p < 0.05$). At the same time, workers with a shift schedule had a significant hypo-expression of serum serotonin (1.54 times, $p < 0.05$) relative to the comparison group.

Continuous production workers have an increased occurrence of the minor allele of the MTNR1A melatonin receptor T gene (rs34532313) with a simultaneous decrease in the expression of serotonin catecholamine, which in shift work conditions can affect the formation of dysregulatory disorders of the functioning of homeostatic systems and the course of physiological metabolic processes. As a result, the polymorphism of the MTNR1A gene (rs34532313) can use as a marker of "intolerance" to shift work.

Limitations. There are quantitative restrictions on the observation group of persons of different genders.

Ethics. When conducting the study, the authors were guided by the Ethical principles of conducting medical research with the participation of a person as a subject, set out in the Helsinki Declaration of the World Medical Association of the last revision. The patients signed a voluntary informed consent for the examination.

Keywords: shift work; gene polymorphism; melatonin receptor; serotonin

For citation: Subbotina A.A., Dolgikh O.V. Polymorphism of genes of circadian rhythms in employees of a continuous production enterprise with a shift work schedule. *Med. truda i prom. ekol.* 2023; 63(4): 270–274. <https://elibrary.ru/nbmovg> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-4-270-274> (in Russian)

For correspondence: Alena A. Subbotina, junior researcher of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods at the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies. E-mail: alena-osa@bk.ru

Information about the authors: Subbotina A.A. <https://orcid.org/0000-0002-3579-4125>

Dolgikh O.V. <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Contribution:

Subbotina A.A. — collection and processing of the material, writing the text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article;

Dolgikh O.V. — the concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Gratitude. The authors express their gratitude to: V.B. Alekseev, the Director of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Dr. of Sci. (Med.); N.V. Zaitseva, the scientific supervisor, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the RAS; staff of the Department of Immunological diagnostic methods for their assistance in conducting the study.

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 09.02.2022 / Accepted: 17.02.2022 / Published: 10.04.2023

Циркадные или суточные ритмы — эволюционно выработанный механизм, позволяющий живым организмам предвидеть и адаптироваться к циклическим изменениям внешней среды [1].

Циркадная система состоит из набора часовых генов, включая *PER2*, *CLOCK*, *CRY1*, *MTNR1A*, *MTNR1B*. Нарушение этой системы способствует развитию и прогрессированию клеточного роста, повышает риск развития нарушений сна, аффективных расстройств, диабета, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, репродуктивных нарушений [2–8].

Одной из социально значимых причин нарушения циркадных ритмов является сменный график работы. Сменные рабочие графики стали встречаться чаще из-за высокого спроса на гибкость и производительность труда в современном обществе [9].

Цель исследования — изучить генетический статус работников и выявить маркеры предрасположенности к формированию «непереносимости» сменной работы.

Для выполнения научной работы были обследованы работники калийного предприятия. Группу наблюдения составили 40 человек 23–63 лет (30 женщин, 10 мужчин) со сменным графиком работы, которые имели следующие специальности: машинист мельниц, машинист конвейера, фильтровальщик сменный, флотатор сменный, аппаратчик. Группу сравнения составил 51 работник 24–62 лет (41 женщина, 10 мужчин) административного аппарата с дневным графиком работы (маркшейдер участковый, инженер по охране труда, секретарь, диспетчер, оператор пульта управления).

Для проведения генетического анализа произведён забор буккального эпителия в пробирки с транспортной средой. Затем осуществлялось выделение ДНК с использованием набора «Сорб-АМ» («АмплиПрайм», Россия). Для исследования однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) циркадных генов изучены варианты криптохрома *CRY1* (C/T, rs12820777), рецепторов мелатонина *MTNR1A* (C/T, rs34532313) и *MTNR1B* (C/G, rs10830963), периодического циркадного регулятора *PER2* (C/G, rs643159) и циркадного двигателя *CLOCK* (T3111C, rs1801260) с использованием тест-систем компании «Синтол» (Россия). Генотипы определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием аллельной дискриминации в специализированной программе «Bio-Rad CFX Manager» на амплификаторе CFX96 (BioRad, США). Определение уровня серотонина проводилось методом иммуноферментного анализа («Хема-медика», Россия) на анализаторе Elx808 (BioTek, США).

Расчёт распределения частот генотипов и аллелей в группах наблюдения и сравнения проводился с помощью равновесия Харди–Вайнберга ($p \geq 0,05$). Для оценки ассоциаций аллелей использовали r -уровень значимости ($p < 0,05$) и отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI), вычисленных в программе Microsoft Excel. Статистическую обработку количественных результатов проводили с помощью программы Statistica 6.0. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали за 0,05. Учитывали средние значения (M) и ошибку среднего значения (m) и представляли в виде $M \pm m$.

Таблица 1 / Table 1

Соответствие распределения частот генов циркадных ритмов согласно равновесию Харди-Вайнберга
Correspondence of the frequency distribution of genes of circadian system according to the Hardy-Weinberg equilibrium

Ген	<i>p</i> для группы наблюдения	<i>p</i> для группы сравнения
<i>CRY1</i> (<i>rs12820777</i>)	0,00	0,71*
<i>MTNR1A</i> (<i>rs34532313</i>)	0,20*	0,80*
<i>MTNR1B</i> (<i>rs10830963</i>)	0,27*	0,05*
<i>PER2</i> (<i>rs643159</i>)	0,02	0,52*
<i>CLOCK</i> (<i>rs1801260</i>)	0,44*	0,17*

Примечание: * — соответствие распределения частот равновесию Харди-Вайнберга ($p \geq 0,05$).
Note: * — correspondence of the frequency distribution to the Hardy-Weinberg equilibrium ($p \geq 0.05$).

Таблица 2 / Table 2

Результаты анализа мультипликативных моделей наследования для генов циркадных ритмов
Results of the analysis of multiplicative inheritance models for genes of circadian system

Ген	Аллели	Группа наблюдений (n=40)	Группа сравнения (n=51)	OR (95% CI)	<i>p</i>
<i>MTNR1A</i> (<i>rs34532313</i>)	Аллель С	0,70	0,94	0,15 (0,03–0,71)	0,01*
	Аллель Т	0,30	0,06	6,86 (2,12–21,58)	
<i>MTNR1B</i> (<i>rs10830963</i>)	Аллель С	0,66	0,69	0,90 (0,48–1,67)	0,73
	Аллель G	0,34	0,31	1,11 (0,60–2,07)	
<i>CLOCK</i> (<i>rs1801260</i>)	Аллель Т	0,73	0,59	1,85 (0,98–3,43)	0,06
	Аллель С	0,27	0,41	0,54 (0,30–1,00)	

Примечание: * — уровень значимости $p < 0,05$.
Note: * — significance level $p < 0.05$.

Анализ выборок на соответствие закону Харди-Вайнберга установил ряд несоответствий исследуемых групп популяционному распределению (табл. 1), поэтому только часть полученных данных допускалась к оценке с использованием мультипликативной модели наследования (табл. 2).

Проведённый генетический анализ позволил установить изменения в распределении частот аллелей у обследованных работников со сменным графиком (табл. 2). Установлена значимая избыточность частоты вариантного аллеля Т рецептора мелатонина *MTNR1A* (*rs34531213*) в 5 раз ($p < 0,05$), ассоциированная с высокой распространенностью гетерозиготного генотипа С/Т (у 30% работников против 12% в группе сравнения) и минорного гомозиготного генотипа Т/Т (у 15% работников при отсутствии в группе сравнения, табл. 2).

Оценка шансов показала, что риск развития нарушений физиологии циркадного ритма возрастает в 6,86 раз у носителей Т-аллеля гена *MTNR1A* (табл. 2).

По результатам иммуноферментного анализа сыворотки крови установлено, что уровень катехоламинового нейротрансмиттера серотонина характеризовался значимостью различия с группой сравнения ($p < 0,05$). Уровень нейромедиатора серотонина отличался снижением в 1,54 раза в группе наблюдения относительно группы сравнения (табл. 3).

Наиболее частым изменением структуры генов является полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP). Именно SNP особенно важен для формирования тонких молекулярных сценариев адаптационных процессов и возможных их срывов, переходящих в болезнь [10–14].

Изменения в циркадных генах ассоциируются с развитием ряда полигенных заболеваний, таких как рак, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа. Также все

Таблица 3 / Table 3

Результаты анализа медиатора нейроэндокринной регуляции
Results of the analysis of the neuroendocrine regulation mediator

Показатель	Группа наблюдения (n=40)	Группа сравнения (n=51)	<i>p</i>
Серотонин, нг/мл	201,12±27,82	310,37±46,81	0,00

чаще циркадные гены рассматриваются как гены-кандидаты, участвующие в этиологии и патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [15–18].

Мелатонин, являясь нейрого르몬ом эпифиза, взаимодействует с другими нейромедиаторами, обеспечивая нормальную работу половых желез, надпочечников, щитовидной железы и других органов и систем. Важный эффект мелатонина — адаптогенный, антистрессорный, обеспечение баланса цикла «сон–бодрствование», необходимость которого связана со сменной работой, частыми перелетами и сменой часовых поясов [19]. Серотонин — нейрого르몬 — субстрат для выработки мелатонина, посредник между нервными клетками, без которого химическая реакция производства мелатонина прерывается.

Толерантность к сменной работе у людей различна, из-за этого некоторые сменные рабочие страдают нарушением сна, утомляемостью и истощением, связанным с работой [20]. Деструктивный механизм нарушений её формирования связан с поломкой так называемого серотонин-мелатонинового маятника. Сценарий десинхронизма обеспечивается генетической полиморфностью, ответственного за экспрессию мелатонина локуса *MTNR1A* (*rs34531213*), и реализуется аритмичным режимом про-

изводительности деятельности на фоне понижения сывороточного серотонина.

У работников непрерывного производства установлена ассоциированная с дефицитом катехоламина серотонина повышенная встречаемость минорного аллеля *T* гена рецептора мелатонина *MTNR1A* (*rs34532313*), что в условиях работы по сменам может оказывать влияние на формирование дисрегуляторных нарушений функционирования

гомеостатических систем и течения физиологических процессов метаболизма (сердечно-сосудистая системы, кровь, углеводный обмен), а также на физиологическую биоритмику синхронизированных нейрорегуляторных процессов, формируя астению. Таким образом, полиморфизм гена *MTNR1A* (*rs34532313*) рекомендуется использовать в качестве кандидатного маркера «непереносимости» сменной работы.

Список литературы

1. Чаулин А.М., Дуплякова П.Д., Дупляков Д.В. Циркадные ритмы сердечных тропонинов: механизмы и клиническое значение. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25(3): 62–69. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061>
2. Garufi C., Giacomini E., Torsello A., Sperduti I., Melucci E., Mottolese M., Zeuli M., Ettorre G.M., Ricciardi T., Cognetti F., Magnani M., Ruzzo A. Gender effects of single nucleotide polymorphisms and miRNAs targeting clock-genes in metastatic colorectal cancer patients (mCRC). *Scientific Reports*. 2016; 26: 34006. <https://doi.org/10.1038/srep34006>
3. Семёнова Н.В. Хронобиологические аспекты нарушений сна у женщин климактерического периода: роль мелатонина (обзор литературы). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(5,1): 32–7. https://doi.org/10.12737/article_59e71aad2aa777.29348772
4. Bin L., Ke X., Yufeng J., Xiaoling L. Aberrant expression of Per1, Per2 and Per3 and their prognostic relevance in non-small cell lung cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7(11): 7863–71.
5. Gibbs J.E., Beesley S., Plumb J., Singh D., Farrow S., Ray D.W., Loudon A.S. Circadian timing in the lung; a specific role for bronchiolar epithelial cells. *Endocrinology*. 2009; 150: 268–76. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0638>
6. Winter S.L., Bosnyan-Collins L., Pinnaduwa D., Andrulis I.L. Expression of the circadian clock genes PER1 and PER2 in sporadic and familial breast tumors. *Neoplasia*. 2007; 9(10): 797–800. <https://doi.org/10.1593/neo.07595>
7. Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D. et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013; 154(6): 874–81. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.025>
8. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012; 351(2): 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004>
9. 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; 16(3): 11–9. <https://doi.org/10.14341/omet10015>
10. Ризванова Ф.Ф., Пикуза О.И., Файзулина Р.А., Гайфулина Р.Ф., Ризванов А.А., Кравцова О.А. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов. *Практическая медицина*. 2010; 6(45): 41–43.
11. Boverhof D.R., Ladics G., Luebke B., Botham J., Corsini E., Evans E., Germolec D., Holsapple M., Loveless S.E., Lu H., van der Laan J.W., White K.L.Jr, Yang Y. Approaches and considerations for the assessment of immunotoxicity for environmental chemicals: a workshop summary. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2014; 68(1): 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.012>
12. Lieb R., Pfister H., Mastaler M., Wittchen H.U. Somatoform syndromes and disorders in a representative population sample of adolescents and young adults: prevalence, comorbidity and impairments. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000; 101(3): 194–208.
13. Cascio W.E. Proposed pathophysiologic framework to explain some excess cardiovascular death associated with ambient air particle pollution: Insights for public health translation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016; 1860; 12: 2869–79. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.016>
14. Florea V.G., Cohn J.N. The autonomic nervous system and heart failure. *Circulation Research*. 2014; 114; 11: 1815–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302589>
15. Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Немова Н.Н. Циркадные гены и сердечно-сосудистые патологии. *Труды Карельского научного центра Российской академии наук*. 2014; 5: 3–17.
16. Никоношина Н.А., Зайцева Н.В., Долгих О.В. Анализ особенностей иммунной регуляции, ассоциированных с полиморфизмом кандидатных генов у мужчин с диагнозом атеросклероз (на примере Пермского края). *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020; 170; 11: 608–12. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-608-612>
17. Дианова Д.Г., Долгих О.В. Продолжительность трудовой деятельности работников производства фталевого ангидрида и дисбаланс показателей клеточного иммунитета. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021; 61; 2: 97–102. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-97-102>
18. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Никоношина Н.А. Условия аэрогенной экспозиции бензолом и генетический статус как факторы формирования особенностей иммунного профиля у мужчин с нарушениями вегетативной регуляции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021; 171; 2: 191–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-191-195>
19. Нестерова М.В. Мелатонин — адаптоген с мультимодальными возможностями. *Медицинский совет*. 2015; 18: 50–3.
20. Sulkava S., Ollila H.M., Alasaari J., Puttonen S., Härmä M., Viitasalo K., Lahtinen A., Lindström J., Toivola A., Sulkava R., Kivimäki M., Vahtera J., Partonen T., Silander K., Porkka-Heiskanen T., Paunio T. Common genetic variation near melatonin receptor 1A gene linked to job-related exhaustion in shift workers. *Sleep research society*. 2017; 40(1): zsw011. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw011>

References

1. Chaulin A.M., Duplyakova P.D., Duplyakov D.V. Circadian rhythms of cardiac troponins: mechanisms and clinical significance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(S3): 62–9. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4061> (in Russian).
2. Garufi C., Giacomini E., Torsello A., Sperduti I., Melucci E., Mottolese M., Zeuli M., Ettorre G.M., Ricciardi T., Cognetti F., Magnani M., Ruzzo A. Gender effects of single nucleotide polymorphisms and miRNAs targeting clock-genes in metastatic colorectal cancer patients (mCRC). *Scientific Reports*. 2016; 26: 34006. <https://doi.org/10.1038/srep34006>
3. Semenova N.V. Chronobiological aspects of sleep disorders in menopausal women: the role of melatonin (literature review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2017; 2(5,1): 32–7. https://doi.org/10.12737/article_59e71aad2aa777.29348772 (in Russian).
4. Bin L., Ke X., Yufeng J., Xiaoling L. Aberrant expression of Per1, Per2 and Per3 and their prognostic relevance in non-small cell

- lung cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7(11): 7863–71.
5. Gibbs J.E., Beesley S., Plumb J., Singh D., Farrow S., Ray D.W., Loudon A.S. Circadian timing in the lung; a specific role for bronchiolar epithelial cells. *Endocrinology*. 2009; 150: 268–276. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0638>
 6. Winter S.L., Bosnoyan-Collins L., Pinnaduwa D., Andrulis I.L. Expression of the circadian clock genes PER1 and PER2 in sporadic and familial breast tumors. *Neoplasia*. 2007; 9(10): 797–800. <https://doi.org/10.1593/neo.07595>
 7. Schwertner A., Conceição Dos Santos C.C., Costa G.D. et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013; 154(6): 874–81. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.02.025>
 8. Slominski R.M., Reiter R.J., Schlabritz-Loutsevitch N., Ostrom R.S., Slominski A.T. Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012; 351(2): 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.004>
 9. Tsvetkova E.S., Romantsova T.I., Runova G.E., Beliaev N.S. Goldshmid A.E. The influence of shift work on metabolic health. *Obesity and metabolism*. 2019; 16(3): 11–9. <https://doi.org/10.14341/omet10015> (in Russian).
 10. Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Faizullina R.A., Gaifullina R.F., Rizvanov A.A., Kravtsova O.A. Genetic diagnosis: polymorphism of cytokine genes. *Prakticheskaya meditsina*. 2010; 6(45): 41–3 (in Russian).
 11. Boverhof D.R., Ladics G., Luebke B., Botham J., Corsini E., Evans E., Germolec D., Holsapple M., Loveless S.E., Lu H., van der Laan J.W., White K.L.Jr, Yang Y. Approaches and considerations for the assessment of immunotoxicity for environmental chemicals: a workshop summary. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2014; 68; 1: 96–107. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.012>
 12. Lieb R., Pfister H., Mastaler M., Wittchen H.U. Somatoform syndromes and disorders in a representative population sample of adolescents and young adults: prevalence, comorbidity and impairments. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000; 101; 3: 194–208.
 13. Cascio W.E. Proposed pathophysiologic framework to explain some excess cardiovascular death associated with ambient air particle pollution: Insights for public health translation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016; 1860; 12: 2869–79. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.07.016>
 14. Florea V.G., Cohn J.N. The autonomic nervous system and heart failure. *Circulation Research*. 2014; 114; 11: 1815–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302589>
 15. Kurbatova I.V., Topchieva L.V., Nemova N.N. Circadian genes and cardiovascular pathology. *Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 5: 3–17 (in Russian).
 16. Nikonoshina N.A., Zaitseva N.V., Dolgikh O.V. Peculiarities of Immune Regulation in Men of Perm Region with Atherosclerosis Related to Polymorphism of Candidate Genes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 170; 11: 608–612. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2020-170-11-608-612> (in Russian).
 17. Dianova D.G., Dolgikh O.V. The duration of labor activity of workers in the production of phthalic anhydride and the imbalance of cellular immunity indicators. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2021; 61; 2: 97–102. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-2-97-102> (in Russian).
 18. Dolgikh O.V., Zaitseva N.V., Nikonoshina N.A. Conditions of aerogenic exposition to benzene and genetic status as factors of formation of immune profile features in men with vegetative regulation impairments. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 171; 2: 191–5. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-171-2-191-195> (in Russian).
 19. Nesterova M.V. Melatonin is an adaptogen with multimodal action. *Meditsinskiy sovet*. 2015; 18: 50–3 (in Russian).
 20. Sulkava S., Ollila H.M., Alasaari J., Puttonen S., Härmä M., Viitasalo K., Lahtinen A., Lindström J., Toivola A., Sulkava R., Kivimäki M., Vahtera J., Partonen T., Silander K., Porkka-Heiskanen T., Paunio T. Common genetic variation near melatonin receptor 1A gene linked to job-related exhaustion in shift workers. *Sleep research society*. 2017; 40(1): zsw011. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw011>