

mgr MALWINA A. ZUŻEWICZ  
 dr n. med. KRYSZYNA ZUŻEWICZ  
 Kontakt: zuzewicz.krystyna@gmail.com  
 DOI: 10.5604/01377043.1199410

# Chronobiologiczne aspekty ryzyka zdrowotnego u pracowników zmianowych nocnych

Fot. Light poe / Bigstockphoto



W artykule podjęto próbę wyjaśnienia, w jaki sposób zwiększone ryzyko chorób u pracowników zmianowych nocnych można powiązać z czynnikami zewnętrznymi zaburzającymi funkcje zegara biologicznego. Do takich czynników zalicza się, obok pracy wymuszającej aktywność fizyczną i umysłową w porze nocnej, także ekspozycję na światło sztuczne. Obserwacje dotyczące skutków zdrowotnych, jakie u ludzi wywołuje praca w nocy, powiązano z wynikami badań na zwierzętach, w zakresie czynników środowiskowych zaburzających funkcjonowanie zegara biologicznego.

Pozwoliło to naukowcom na sformułowanie hipotez co do przyczyn zaburzeń funkcji układów hormonalnego, immunologicznego, trawienno, krążenia u pracowników zmianowych nocnych. Ustalenie mechanizmów biologicznych wyjaśniających sposób, w jaki praca zmianowa i nocna może sprzyjać rozwojowi chorób u wykonujących ją ludzi, w tym choroby nowotworowej ułatwia podejmowanie odpowiednich działań profilaktycznych.

*Słowa kluczowe: praca zmianowa i nocna, zegar biologiczny, melatonina, światło, choroba nowotworowa*

## Chronobiological aspects of health risk in night shift workers

The authors of this paper made an attempt to explain how an increased risk of diseases in night shift workers is linked to external factors, disturbing the functions of biological clock. Such factors include working at night forcing performance of physical and mental activities at that time as well as exposure to artificial light. The observations of health-related consequences of night work were compared with the results of animal studies on the environmental factors disturbing the functioning of biological clock.

This allowed the researchers formulating hypotheses concerning the reasons of endocrine, immune, digestive and circulatory system function disorders in night shift workers. Determining which underlying biological mechanisms explain how shift and night work can contribute to the development of diseases including cancer in this group of workers facilitates undertaking suitable preventive measures.

*Keywords: shift and night work, biological clock, melatonin, light, cancer*

## Wstęp

U większości pracujących w systemie zmianowym z nocą obserwuje się występowanie objawów zespołu długo czasowego (*jet lag, shift lag*), podobnych do tych, jakich doświadczają ludzie po podróży samolotem z przekraczaniem wielu stref czasowych. W przypadku obu tych grup przyczyną jest brak synchronizacji między astronomicznym cyklem dzień – noc oraz cyklem sen – czuwanie i wieloma rytmicznymi funkcjami organizmu. U podróżujących objawy zespołu długo czasowego szybko mijają, lecz u pracujących w systemie zmianowym mogą przybierać charakter przewlekły, skutkujący desynchronizacją wewnętrzną, oznaczającą brak spójności czasowej procesów życiowych organizmu [1]. Konsekwencją tego stanu jest ryzyko utraty zdrowia większe, niż w porównywalnej pod względem wieku, stażu czy płci grupie pracujących tylko w porze dnia. Analizy prowadzone w wielu ośrodkach naukowych na świecie potwierdziły, że u pracowników zatrudnionych w systemie zmianowym z nocą, częściej niż u pracujących tylko w porze dnia występują choroby układu krążenia, zaburzenia czynności układu trawienno, cukrzyca, otyłość, zaburzenia snu czy stany przewlekłego zmęczenia [2,3].

Zaniepokojenie naukowców zajmujących się problemami pracy zmianowej i nocnej wzbudziły wyniki analiz przeprowadzonych przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization – WHO) oraz Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (International Agency for Research on Cancer – IARC) opublikowane w 2010 r. Wskazują one, że pewne typy nowotworów hormonalnie zależnych występują częściej u osób obu płci pracujących w systemie zmianowym z nocą [4,5,6,7,8]. IARC uznała pracę zmianową powodującą zaburzenia rytmiki okołodobowej za prawdopodobny czynnik rakotwórczy, zaliczając ją do kategorii 2A [9,10].

Obecnie prowadzone są wielokierunkowe badania kliniczne, laboratoryjne i środowiskowe,

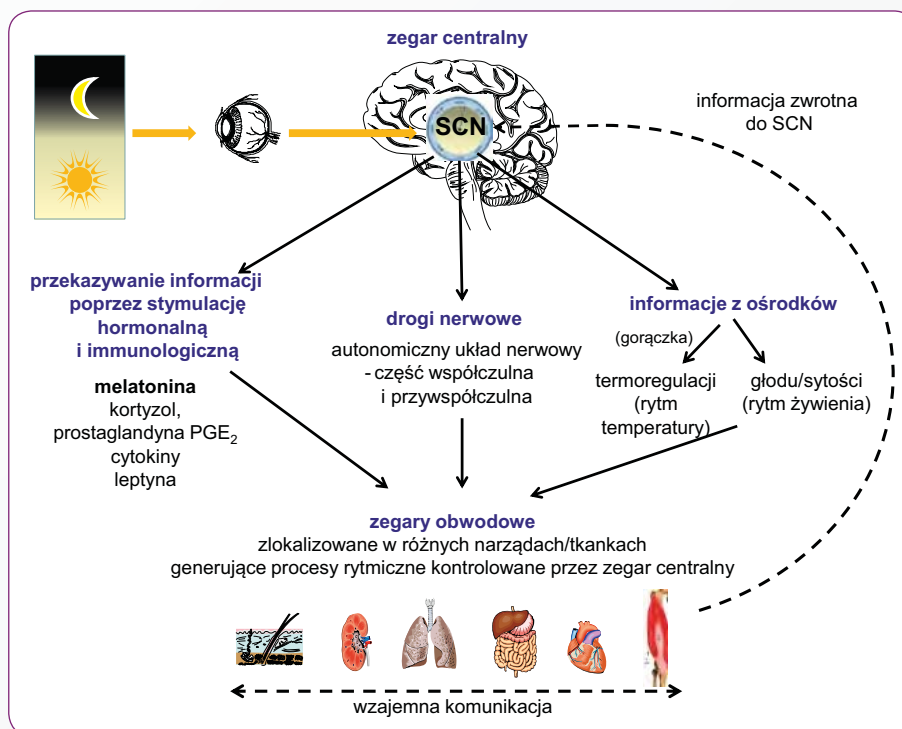
mające na celu potwierdzenie, czy zmieniające się godziny pracy i praca w porze nocy mogą być uznane za czynnik chorobotwórczy. Nie jest to łatwe, gdyż aby jakiś czynnik uznać za chorobotwórczy, należy brać pod uwagę wiele elementów. W badaniach prospektywnych powinien on poprzedzać występowanie choroby, a co więcej, związek między nim a chorobą musi być silnie wyrażony i powtarzalny w różnych badaniach. Związek ten ma być również niezależny od innych czynników jednocześnie występujących w badanej populacji, a częstość występowania choroby powinna korelować dodatnio z poziomem częstości występowania czynnika chorobotwórczego. Poza tym, powinien być znany wiarygodny mechanizm, za pomocą którego czynnik chorobotwórczy sprzyja rozwojowi choroby. I w końcu: zwalczanie tego czynnika w kontrolowanych badaniach klinicznych ma zmniejszać częstość występowania choroby.

Celem artykułu jest powiązanie pracy w systemie zmianowym z nocą ze zwiększonym ryzykiem chorób, zwłaszcza nowotworowych, oraz pokazanie, w jaki sposób jako czynnik chorobotwórczy może ona wpływać na funkcje zegara biologicznego osób pracujących w systemie zmianowym z nocą. Ustalenie mechanizmu sprzyjającego rozwojowi choroby nowotworowej i różnych zaburzeń w funkcjonowaniu układów, np. trawiennego, krążenia, nerwowego jest ważne dla wyznaczenia kierunku działań profilaktycznych. Skoncentrowano się na dwóch czynnikach zewnętrznych pracy, wymuszającej aktywność fizyczną i umysłową w porze nocnej oraz ekspozycji na światło sztuczne.

### Struktury anatomiczne odpowiedzialne za rytmikę okołodobową i jej związek z naturalnym cyklem dzień – noc

Astronomiczny, dobowy cykl dzień – noc jest dla człowieka podstawowym, środowiskowym wyznacznikiem czasu, synchronizującym cykl sen – czuwanie z dobowym cyklem światło – ciemność. U zdrowego człowieka pracującego w dzień i śpiącego w nocy okres procesów rytmicznych wynosi 24 godziny. Podstawową strukturą odpowiedzialną za generowanie procesów rytmicznych w organizmie człowieka są dwa skupiska komórek nerwowych zlokalizowanych w mózgu, w podwzgórzu, nad skrzyżowaniem nerwów wzrokowych, stąd ich nazwa: jądra nadskrzyżowaniowe (*nucleus suprachiasmaticus* – SCN).

Rytmika generowana przez SCN jest endogenna, czyli niezależna od cyklicznych zmian obserwowanych w środowisku zewnętrznym, jak np. dzień – noc czy hałas – cisza, lecz błędne byłoby przekonanie, że zmiany te nie mają na nią wpływu. W mózgu istnieją jeszcze dwie inne struktury anatomiczne, ważne dla prawidłowej regulacji czasowej procesów życiowych i posiadające połączenia nerwowe z SCN. Są to:



Rys. 1. Schemat organizacji czasowej procesów rytmicznych człowieka (modyfikacja na podst. Cermakian i wsp. [11])  
Fig. 1. The scheme of human rhythmical processes timing (modification based on Cermakian et al. [11])

komórki zwojowe siatkówki oka (*intrinsically photosensitive retinal ganglion cells*, ipRGCs) posiadające melanopsynę (białko wrażliwe na światło) i szyszynka – gruczoł dokrewny, produkujący hormon – melatoninę. Sygnał o świetle, odbierany przez komórki zwojowe, nie jest przekazywany do kory wzrokowej, zatem nie ma związku z widzeniem obrazu. Komórki zwojowe informują SCN o tym, czy w środowisku zewnętrznym jest dzień czy noc. Informacja ta jest przekazywana do szyszynki. Sygnał o braku światła stymuluje szyszynkę do produkcji melatoniny, która wydziela się do krwiobiegu. Cały organizm informowany jest o konieczności dostosowania cykli dobowych do pory nocnej czyli pory snu.

Dla przykładu, w nocy najniższe wartości osiągają: temperatura głęboka ciała, częstość skurczów serca oraz oddechów, a także ciśnienie tętnicze, wzrasta natomiast liczba podziałów komórkowych w naskórku, intensywniej przebiegają procesy regeneracyjne w wątrobie, wydzielane są hormony np. wzrostu, progesteron czy kortyzol. Rytmika okołodobowa (*circadian rhythm*) jest stabilna wtedy, gdy naturalny cykl światła i ciemności zsynchronizowany jest z cyklem sen – czuwanie. Stabilność ta zapewnia zachowanie stałej sekwencji czasowej występowania maksimów wszystkich endogennych rytmów, czyli synchronizację wewnętrzną, co jest konieczne dla zachowania zdrowia (rys. 1.).

W ostatnich kilku latach ustalono, w jaki sposób przebiega generowanie rytmów okołodobowych na poziomie molekularnym. Wygląda to następująco: w komórkach SCN

działają pętle zwrotne z udziałem tzw. genów zegarowych *Bmal1*, *Clock*, *per1*, *per2*, *per3*, *cry1*, *cry2*, *ccg1*, *ccg2*, *ccg*, generujących wewnątrzkomórkowe cykle okołodobowe. Zegar komórkowy moduluje procesy transkrypcyjne i post-transkrypcyjne kilku innych genów, tworząc w ten sposób okołodobową rytmikę zmian w fizjologii komórki [12,13].

Najsilniejszym sygnałem zewnętrznym wpływającym na cykle komórkowe w SCN u ludzi jest światło. W przypadku długości fali 460 – 480 nm ekspozycja na nie stymuluje ekspresję genów *per1* i *per2*, rozpoczynając odmierzenie kolejnego cyklu okołodobowego. Z kolei w ciemności szyszynka otrzymuje z SCN sygnał do rozpoczęcia produkcji melatoniny [14]. To m.in. dlatego cykle generowane przez SCN u ludzi np. z uszkodzonym nerwem wzrokowym mają okres nieco dłuższy niż 24 godziny. Cykl sen – czuwanie wydłuża się w ich przypadku o około godzinę, czyli jest okołodobowy.

### Nieprawidłowości w funkcjonowaniu rytmiki okołodobowej

Powiązanie zapadalności na niektóre choroby z zaburzeniami mechanizmów regulacyjnych rytmiki okołodobowej nie jest proste i budzi wiele kontrowersji, niemniej badania prowadzone głównie na zwierzętach laboratoryjnych potwierdzają, że zmiany w anatomii czy fizjologii systemu okołodobowego mogą być przyczyną chorób.

Nieprawidłowości mogą występować na różnych poziomach procesów rytmicznych.

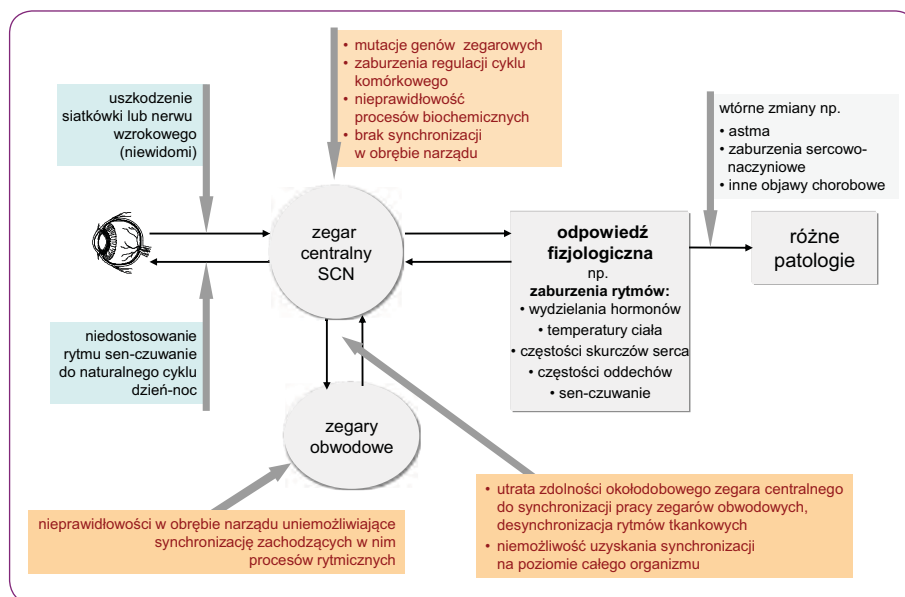
Ponieważ generowanie każdego endogennego rytmu okołodobowego jest wynikiem wielu procesów biochemicznych i genetycznych, dlatego mutacje w genach komórek SCN mogą przyczynić się do zaniku pewnej rytmiczności lub zmiany długości pojedynczych cykli. Stwierdzono, że mutacje zachodzące w niektórych genach zegara okołodobowego wiążą się ze zwiększonym ryzykiem powstawania nowotworów. Przypuszcza się, że jest to związane ze zmianami w regulacji cyklu komórkowego, łącznie z podziałem komórek [15]. Na przykład u młodych kobiet, u których zdiagnozowano wczesne stadium raka sutka, stwierdzono występowanie polimorfizmu w genie zegarowym *per3*, powodującego zmiany w budowie i działaniu kodowanego przez niego białka [16].

Opisano również skutki mutacji genu zegarowego *per2*, polegające na zmianie pory występowania maksimum niektórych rytmów okołodobowych, a także obniżeniu ekspresji glutaminianu, czyli jednego z najważniejszych neuroprzekaźników w mózgu. Ponadto mutacja tego genu powodowała u myszy skłonność do zwiększonego spożycia alkoholu. Myszy posiadające zmutowany gen *per2* wykazywały większą skłonność do zmian rytmu żywienia, co może sprzyjać wykształceniu się syndromu „metabolicznego”, łącznie z otyłością, hiperlipidemią, hiperglikemią oraz hiperinsulinomią. Przypuszcza się, że podobnie jest u ludzi.

Nieprawidłowości mogą także dotyczyć tzw. zegarów obwodowych, funkcjonujących w poszczególnych narządach, np. w wątrobie, nerkach, jelitach, sercu. Ich efektem może być brak synchronizacji wewnątrzkomórkowych procesów rytmicznych w obrębie narządu. Może także dochodzić do utraty zdolności do synchronizacji obwodowych rytmów tkankowych przez centralny zegar okołodobowy w SCN i, w efekcie – braku synchronizacji rytmów na poziomie całego organizmu (rys. 2.). Przykładem może być zanikanie rytmiki syntezy białka w odniesieniu do metabolicznych dróg przemian, w tym glikozy, metabolizmu kwasu tłuszczowego oraz metabolizmu cholesterolu wykazane w badaniach na gryzoniach [16].

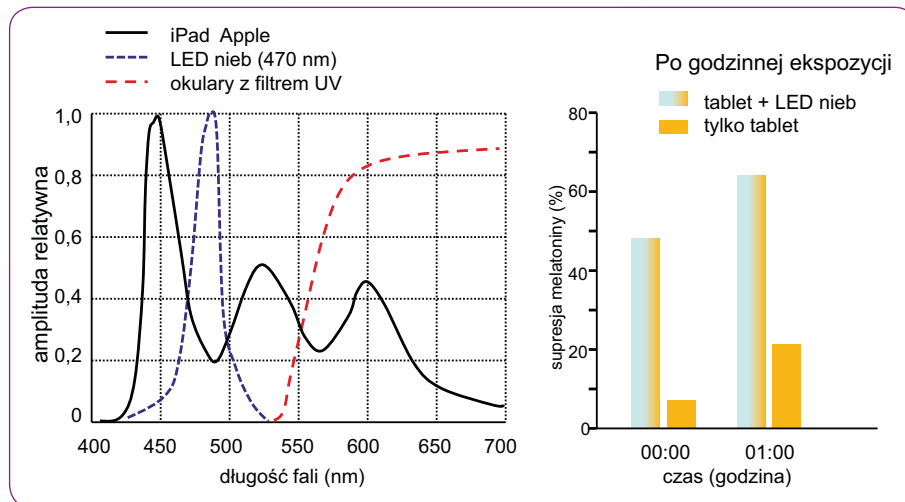
### Zagrożenie dla zdrowia związane z zaburzeniem cyklu światło – ciemność

Zaobserwowano, że w zależności od pory doby sygnał o świetle docierający do SCN może przedstawiać zegar biologiczny, powodując przyspieszenie lub opóźnienie fazy rytmów okołodobowych. Dzięki temu światło umożliwia np. przystosowanie rytmów generowanych w SCN do zmienionego cyklu światło – ciemność przy podróżach ze zmianą stref czasowych. Światło o tej samej charakterystyce widmowej i natężeniu może wywoływać odmienny efekt w zależności od pory doby. Gdy ekspozycja oczu na światło występuje we wczesnych godzinach porannych, następuje przesunięcie faz rytmiki okołodobowej na godziny wcześniejsze, czyli



Rys. 2. Zmiany w anatomii lub fizjologii systemu okołodobowego, wywołujące nieprawidłowości w systemie rytmiki okołodobowej i mogące być przyczyną chorób (na podst. Klerman, 2005 [16])

Fig. 2. Changes in the anatomy or physiology of the circadian system, responsible for abnormalities in circadian rhythmicity and the resulting diseases (based on Klerman, 2005 [16])



Rys. 3. Wpływ światła o różnej charakterystyce widmowej na wydzielanie melatoniny. Zastosowanie okularów bursztynowych ochraniających oczy przed światłem niebieskim nie powoduje zmian w wydzielaniu melatoniny (na podst. Wood i wsp., 2012 [18])

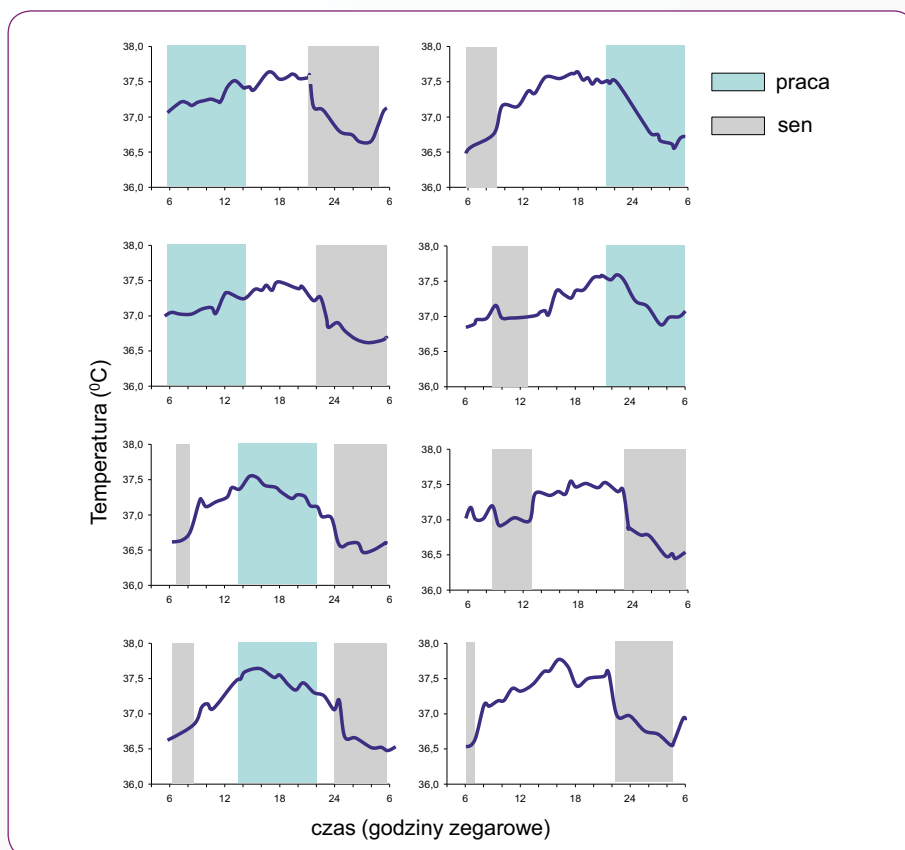
Fig. 3. The effect of light with different spectral properties on melatonin secretion. The application of amber glasses, protecting eyes from blue light, does not cause any changes in melatonin secretion (based on Wood et al., 2012 [18])

zachodzi przyspieszenie zegara (w przeciwieństwie do wieczornej ekspozycji, powodującej jego opóźnienie). W warunkach stałego miejsca pobytu wpływa to na przesunięcie pory snu i aktywności. Skrajnym przypadkiem jest brak synchronizacji dobowego rytmu sen – czuwanie z astronomicznym cyklem dzień – noc, czyli z naturalnym cyklem światła i ciemności u pracujących w porze nocnej. Ponadto z powodu wielogodzinnego, sztucznego światła stosowanego na stanowiskach pracy w nocy, czas ekspozycji oczu na światło jest znacznie dłuższy niż u pracujących w dzień.

Brak sygnału o świetle przez około 20 – 30 minut powoduje przekazanie z SCN do szyszynki informacji o trwaniu ciemności i rozpoczęciu uwalniania melatoniny. Wzrost stężenia melato-

niny sprzyja zasypianiu, a maksymalne stężenie przypadające między godziną 24 i 3 pomaga utrzymać stan zaśnięcia. U osób pracujących na nocnej zmianie sztuczne światło, powodując częściowe zahamowanie sekrecji melatoniny, obniża poziom senności, co jest korzystne dla utrzymania odpowiedniego poziomu czujności, jakości wykonywanych zadań oraz dla bezpieczeństwa pracy, ale jednocześnie rozregulowuje pracę zegara biologicznego.

Tłumienie wydzielania melatoniny, spowodowane nocną ekspozycją oczu na sztuczne światło, jest częściowo zależne od jego charakterystyki widmowej i od jego natężenia (rys. 3.). Największy efekt tłumiący wywiera światło z niebieskiej części widma 460 – 480 nm [17,18,19].



Rys. 4. Schemat pokazujący wpływ pracy nocnej na rytm temperatury głębokiej i sen pracowników zmianowych, pracujących w systemie szybkiej rotacji zmian, czyli 2 zmiany poranne, 2 popołudniowe, 2 nocne i dwa dni wolne. Ten schemat rotacyjny nie wpływał znacząco na dobowe wahania temperatury, lecz miał wpływ na sen. Praca na zmianie popołudniowej przesunęła porę snu nocnego. W dobach z pracą nocną zmniejszała się liczba godzin snu, a sen przesunięty był na porę dnia. W dniu wolnym po nocnej zmianie całkowita liczba godzin snu była większa od zwyczajowej, ale sen podzielony był nadal na dwa fragmenty (oprac. na podst. wyników badań Knauth P. & Rutenfranz J., 1978 [20])

Fig. 4. The scheme showing the effect of night work on core body temperature rhythm and sleep in shift workers, working in rotating shift system (2 morning shifts, 2 afternoon shifts, 2 night shifts and two days off. This rotating scheme did not significantly affect temperature oscillations, however, it affected sleep. Working the afternoon shift caused shift in night sleep time. During the days of night shift the number of sleep hours was smaller and sleep was shifted to daytime. During the day off after the night shift the total number of sleep hours was bigger than usual, but sleep time was divided into two parts (based on the results obtained by Knauth P. & Rutenfranz J., 1978 [20])

Zwykle po pracy na nocnej zmianie pracownik udaje się do domu, by wypocząć i wyspać się. Jednak z wielu powodów trudno ten sen uznać za tak pełnowartościowy, jak nocny. Ekspozycja na światło słoneczne po wyjściu z pracy nie pomaga w zaśnięciu. Sen utrudnia nie tylko brak ciemności, ale też obowiązki domowe i hałas. Zwykle jest on krótszy od snu nocnego, a perspektywa pracy na kolejnej nocnej zmianie wymusza podział snu na dwie części (rys. 4.).

Ekspozycja na światło słoneczne w ciągu dnia i sztuczne podczas pracy nocnej może istotnie zmieniać dobowy profil wydzielania melatoniny, jak też jej całkowitą ilość wydzielaną w ciągu doby. Uważa się, że wysoki poziom tego hormonu zapobiega rozwojowi chorób nowotworowych u ludzi. Przypuszcza się też, że światło tłumiące jego wydzielanie u pracujących na nocnej zmianie, wpływając na utratę „efektu działania” melatoniny posiadającej właściwości antyoksydacyjne, immunomodulacyjne i onkostatyczne jest odpowiedzialne za zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworu w tej grupie [21].

W wyniku porównania występowania chorób nowotworowych u osób niewidomych i wi-

dzących stwierdzono, że choroby nowotworowe występują rzadziej u osób niewidomych. Jest to tłumaczone brakiem wpływu światła na tłumienie produkcji melatoniny w szyszynce i przyczyniło się do wysnucia przypuszczenia o ochronnej roli melatoniny przed chorobami nowotworowymi. Hamowanie wydzielania melatoniny powoduje nadprodukcję estrogenów, co sprzyja rozwojowi nowotworów sutka u kobiet pracujących w systemie rotacyjnym, gdy liczba zmian nocnych w miesiącu jest większa od dwóch i przy dłuższym stażu pracy zmianowej [5,17,23].

Wskazano również znaczące zwiększenie poziomu ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet po menopauzie pracujących w systemie zmianowym [22,24]. Porównanie zawartości wydalanego metabolitu melatoniny w pierwszym porannym moczu u kobiet zdrowych i chorych na raka piersi wykazało istotnie mniejsze ilości w drugiej z tych grup [22,25]. W badaniach laboratoryjnych wykazano też, że usunięcie szyszynki czy wymuszone przesunięcie fazy cyklu światła – ciemność mogą wpływać na tempo wzrostu nowotworów [26].

## Zegar biologiczny a regulacja snu

W badaniach na zwierzętach stwierdzono związek występowania mutacji w pojedynczym genie zegarowym lub w kombinacji kilku genów z zaburzeniem wzoru cyklu sen – czuwanie. Potwierdzono, że system okołodobowy jest istotny w określaniu koordynacji czasowej snu. Na przykład preferencja wczesnych pór przebudzenia, charakterystyczna dla typów porannych oraz zaburzenia czasu snu mają związek z pewnym typem polimorfizmu w genie zegarowym *per1*. U zwierząt laboratoryjnych mutacje takich genów okołodobowych, jak *Clock*, *Bmal1* i *cry*, powodują zmiany w ilości snu w ciągu doby. Efektem uszkodzenia genów *Bmal1* i genów *cry1* i *cry2* jest wydłużenie czasu snu [27].

Badania potwierdziły, że u osób z chorobami nowotworami występuje równocześnie zaburzenie rytmu sen – czuwanie. U osób z nowotworem ulega wydłużeniu czas zasypiania, wzrasta liczba wzbudzeń i czas spędzany w łóżku. Osoby te częściej zapadają w mikrosen niż osoby zdrowe.

## Konsekwencje desynchronizacji wewnętrznej rytmiki okołodobowej

Obok wymienionych zaburzeń w organizmie pracującego w porze nocy dochodzi do desynchronizacji wewnętrznej, polegającej na tym, że różne rytmy endogenne tracą spójność czasową w osiąganiu maksimów. Przesunięciu ulegają pory intensywne wydzielania, czyli osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi i w moczu. Obserwuje się też obniżenie amplitudy wahań dobowych oraz średniego poziomu dobowego. Przykładem opisanych zaburzeń w przebiegu rytmiki dobowej mogą być zmiany, którym ulega rytm temperatury głębokiej pracowników zmianowych, próbujący dostosować się do aktywności przesuniętej na godziny nocne (rys. 5.). Temperatura ciała jest parametrem fizjologicznym, który można mierzyć stosunkowo łatwo w sposób nieinwazyjny. Wykorzystuje się ją w fizjologii pracy do oceny zmian, które w rytmice dobowej pracowników zmianowych wywołuje przesunięcie godzin aktywności zawodowej.

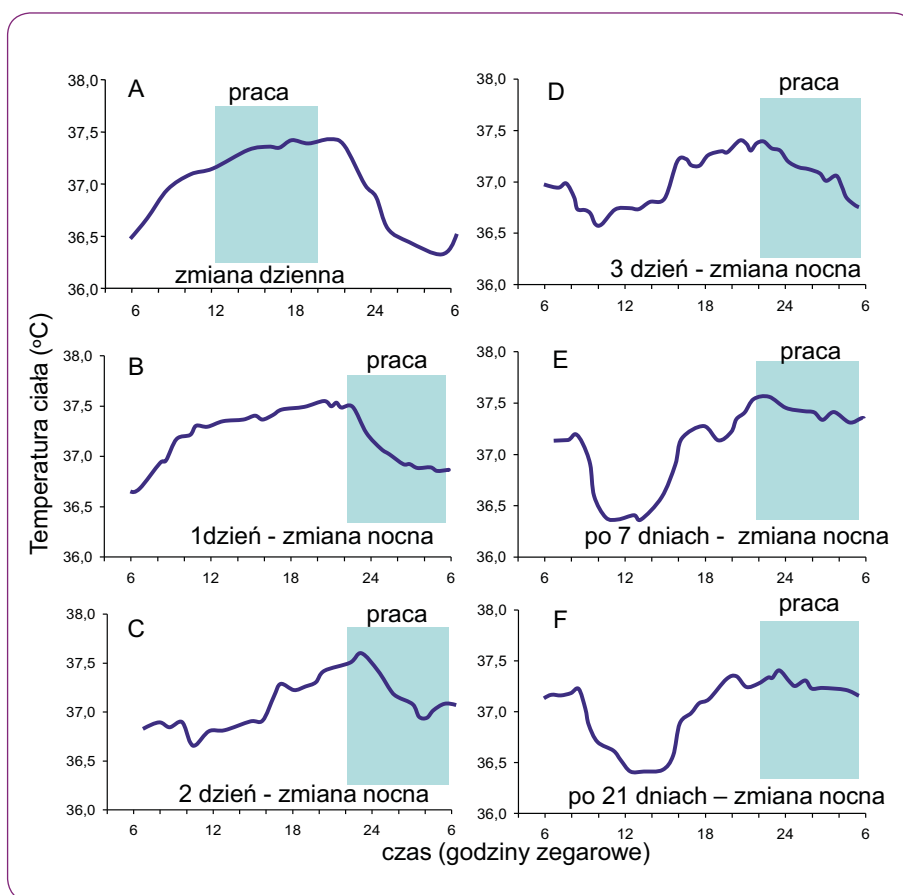
Konsekwencją desynchronizacji zewnętrznej, a następnie wewnętrznej jest zespół długu czasowego (*jet lag*, *shift lag*). Objawy odczuwane przez pracownika, takie jak rozdrażnienie, zmieszanie, obniżenie siły mięśniowej, zaburzenia snu, zaburzenia perystaltyki jelitowej, zaburzenia poczucia odległości i upływu czasu, pogorszenie koordynacji wzrokowo-ruchowej ustępują, gdy zostaje przywrócona prawidłowa relacja między rytmem sen – czuwanie i cyklem dzień – noc. Jednak po kilku latach pracy zmianowej z nocą objawy te mogą przybrać charakter przewlekły i poprzedzać problemy zdrowotne.

## Związek zaburzeń rytmiki okołodobowej z chorobami nowotworowymi

Zaburzenia rytmiki dobowej w obrębie układu wydzielania wewnętrznego u pracujących w systemie zmianowym z nocą obserwowano w stosunku do wydzielania takich hormonów, jak prolaktyna (pobudzająca wzrost gruczołów sutkowych podczas ciąży i wywołująca laktację) i glikokortykoidy – hormony nadnerczy regulujące przemiany białek, węglowodanów i tłuszczów. Poza tym zaobserwowano wydzielanie się kortykoliberyny (pobudza wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego, stymulującego korę nadnerczy do wydzielania kortyzolu zwanego hormonem stresu, mającego działanie przeciwzapalne i wpływającego na poziom glukozy we krwi i na rozkład kwasów tłuszczowych), czy wreszcie serotoniny, będącej neuroprzekaznikiem w ośrodkowym układzie nerwowym oraz melatoniny [3,9]. Obniżenie poziomu melatoniny wydzielanej w nocy i spłaszczenie rytmu kortyzolu stwierdzono u 61% chorych z nowotworem piersi [28]. Wykazano związek raka płuc z zaburzeniami profilu dobowego ilości limfocytów – komórek układu odpornościowego, we krwi obwodowej [29].

Równoczesne rozregulowanie rytmiki okołodobowej funkcji endokrynologicznych, immunologicznych, metabolicznych i komórkowych stwierdzono w pewnych typach nowotworów, włączając raka piersi. Wynika to prawdopodobnie z nieprawidłowości w funkcjonowaniu genów SCN. Geny zegarowe, regulujące wydzielanie glikokortykoidów, koordynują zdarzenia okołodobowe w tkankach i na poziomie komórki, są zatem zaangażowane we wzrost raka, proliferację komórek, apoptozę, rozprzestrzenianie się komórek układu immunologicznego i cytotoxycytność [30].

Kliniczne badania ludzi potwierdzają, że zaburzenie rytmiki okołodobowej w układzie endokrynnym może wpływać na funkcje komórek układu immunologicznego i nasilać odpowiedź zapalną, która może powodować wzrost nowotworu, angiogenezę, czyli tworzenie nowych naczyń krwionośnych sprzyjające rozrostowi guza i powstawaniu przerzutów. Sugeruje się, że mechanizm, za pomocą którego zegar okołodobowy działa modulująco na wzrost komórek nowotworowych, dotyczy ścieżek psychoendokrynnych i psychoneuroimmunologicznych, co potwierdziły badania na zwierzętach. W badaniach ludzi także stwierdzono szybszy wzrost nowotworów, przy równocześnie występujących zaburzeniach rytmiki okołodobowej w układzie hormonalnym i immunologicznym, zaburzeniach metabolicznych lub zmianach cyklu sen – czuwanie [25,31].



Rys. 5. Schemat pokazujący wpływ pracy nocnej na rytm temperatury głębokiej pracowników zmianowych. A – praca na zmianie popołudniowej, B – pierwszy dzień pracy na zmianie nocnej bez istotnych zmian rytmu dobowego temperatury w porównaniu z dobą z pracą na zmianie popołudniowej, C – druga doba pracy nocnej ze znacznym obniżeniem temperatury w porze dnia i zachowaniem nocnego spadku wartości, D – trzecia doba pracy nocnej ze zmianami rytmu temperatury świadczącymi o częściowym dopasowaniu się do aktywności w porze nocnej i snu w porze dnia, E i F – całkowite „odwrocenie” rytmu temperatury, czyli pełne dostosowanie się do pracy wymuszanej w porze nocnej po 7 i 21 kolejnych dobach (porównaj z A) (oprac. na podst. wyników badań Knauth P. & Rutenfranz J., 1978 [20])

Fig. 5. The scheme showing the effect of night work on the rhythm of body core temperature in shift workers. A – working the afternoon shift, B – the first day of night shift without any significant changes in circadian rhythm of temperature in comparison with the day of afternoon shift work, C – the second day of night shift work with a sudden decrease in temperature at daytime and the night decrease of values unchanged, D – the third day of night shift with changes in temperature rhythm, indicating partial adaptation to nighttime activities and daytime sleep, E and F – total “inversion” of temperature rhythm, indicating total adaptation to work forced at nighttime after 7 and next 21 days (compare with A) (based on the results obtained by Knauth P. & Rutenfranz J., 1978 [20])

## Profilaktyka

Na podstawie wielu różnych badań można dokonać uogólnienia, że utrzymanie wysokiego poziomu produkcji melatoniny zmniejsza ryzyko choroby nowotworowej, głównie piersi, jajników i prostaty u pracujących w porze nocnej. Stąd wniosek, że należałoby ograniczyć wpływ czynników hamujących wydzielanie tego hormonu. Jednym z nich jest sztuczne oświetlenie z dużym udziałem światła z niebieskiej części widma, czyli stosowanie opraw oświetleniowych mających niską temperaturę barwową. Stwierdzono, że noszenie okularów z bursztynowymi szklami (amber) blokującymi dostęp do oczu światła z niebieskiej części widma wpływa korzystnie na dobowy profil wydzielania melatoniny oraz wydłużenie czasu i ilości produkowanego hormonu [25]. W celu uzyskania pozytywnego efektu, osoby aktywne w porze dnia powinny je stosować przez kilka godzin poprzedzających

sen nocny, by nie opóźniać faz rytmów okołodobowych i zachować możliwie wysoki poziom wydzielania melatoniny. Innym sugerowanym rozwiązaniem jest używanie żarówek wolnych od światła niebieskiego albo stosowanie osłon z filtrem eliminującym długości fal światła wpływających na zegar biologiczny.

Natomiast w przypadku osób pracujących w nocy problem jest bardziej złożony, bowiem ewentualne rozwiązanie wymaga kompromisu między zdrowiem pracownika, a ryzykiem wypadku z powodu obniżonego poziomu czujności, zwłaszcza między godzinami 24:00 i 5:00. Utrzymanie odpowiednio wysokiego poziomu czujności w nocy wiąże się z ograniczeniem senności, której sprzyja wysoki poziom melatoniny. Obniżenie go np. za pomocą odpowiedniego oświetlenia stanowisk pracy byłoby pozytywne ze względu na bezpieczeństwo pracownika, lecz niekorzystne ze względu na jego zdrowie.

Efekt odwrotny uzyskać można dzięki noszeniu wspomnianych już okularów bursztynowych.

Kompromisem wydaje się połączenie obu rozwiązań. W pomieszczeniach wykorzystujących energooszczędne oświetlenie LED z niebieskimi diodami, pracownik mógłby nosić okulary bursztynowe, ale nie przez cały czas – tak, aby odpowiednio długa ekspozycja na światło niebieskie, zastosowana przed osiągnięciem nocnego maksimum wydzielania melatoniny, mogła spowodować jedynie obniżenie, a nie całkowitą blokadę wydzielania tego hormonu. Natomiast noszenie okularów bursztynowych w drodze do domu, po pracy na nocnej zmianie, ograniczając hamujący wpływ światła słonecznego na wydzielanie melatoniny, może sprzyjać zasypianiu po pracy.

Problem desynchronizacji wewnętrznej procesów rytmicznych u pracujących nocą rozwiązywany jest dzięki odpowiedniej organizacji systemu zmianowego. Za właściwy uważa się taki, który jest dostosowany do możliwości pracownika, uwarunkowanych naturalną rytmiką biologiczną. System ten powinien uwzględniać: zróżnicowaną tolerancję zmiany nocnej, poziom zmęczenia pracą i właściwy odpoczynek. Ważne są także: ochrona prawna osób szczególnie narażonych na utratę zdrowia – kobiet w ciąży, młodocianych i starszych; regularna kontrola stanu zdrowia oraz kształtowanie świadomości pracownika poprzez promocję higieny snu i żywienia [32,33].

## Podsumowanie

Pracy zmianowej nie da się wyeliminować ze współczesnego życia, podobnie jak nie da się zahamować powszechności stosowania energooszczędnych diod LED, a jedno i drugie wpływa przeciwieście na funkcje zegara biologicznego człowieka. Problemy zdrowotne spowodowane zaburzeniami rytmiki okołodobowej będą dotyczyły nie tylko pracowników zmianowych nocnych, ale także osób korzystających przez wiele godzin ze światła sztucznego o niskiej temperaturze barwowej. Wydaje się, że zwiększone ryzyko utraty zdrowia przez pracowników zmianowych nocnych zostało już potwierdzone licznymi badaniami epidemiologicznymi, lecz sposoby jego ograniczania wydają się ciągle niewystarczające. Brakuje odpowiedzi na pytanie, gdzie znajduje się granica, po przekroczeniu której rozregulowanie procesów życiowych, sterowanych przez zegar biologiczny, prowadzi do trwałej utraty zdrowia? Zanim jednak naukowcy znajdą odpowiedź na to pytanie, należałoby się skoncentrować na minimalizacji wpływu czynników zewnętrznych. Obecnie działania profilaktyczne ogniskują się na promocji odpowiedniego stylu życia pracownika i organizacji pracy zmianowej i nocnej [33].

W kontekście ewentualnych zaleceń dla służby bhp należy podkreślić, że ze względu na dużą różnorodność schematów organizacji

pracy zmianowej, na podstawie obecnego stanu wiedzy i zaawansowania badań naukowych w Polsce nie da się jeszcze opracować jednoznacznych zaleceń. Jeżeli chodzi zaś o przełożenie rozwiązań sugerowanych w publikacjach zachodnich na użytek polskich pracowników zmianowych, problemem są rozbieżności dotyczące między innymi definiowania takich pojęć, jak „pora nocna”, czy „pracownik nocny”.

Nadmienić należy jednocześnie, że w Polsce są prowadzone zaawansowane badania na omawiany temat – m.in. w CIOPIB w aspekcie wpływu światła o różnej charakterystyce widmowej na efektywność pracy człowieka. Wzrasta również liczba publikacji omawiających konkretne grupy pracowników zmianowych. Przykładem mogą być wyniki badań pielęgniarek wskazujące na istotny związek częstości występowania guzka w piersi z liczbą nocnych zmian przepracowanych w miesiącu [34]. Dzięki tym badaniami możliwe będzie wypracowanie w niedalekiej przyszłości zaleceń nie tylko dla służb bhp, ale i dla lekarzy medycyny pracy. Będą one uwzględniały dodatkowo obciążenie pracą oraz inne czynniki (karcenogenne) środowiska pracy.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Pokorski J., Costa G. *Wpływ pracy zmianowej na zdrowie* [w:] *Stres pracy zmianowej*. Red. Iskra-Golec I., Costa G., Folkard S., Marek T., Pomorski J., Smith J. Universitas, Kraków 1998, 75-97
- [2] Knutsson A. *Health disorders of shift workers*. „Occup. Med.” (London) 2003, 53, 2:103-108
- [3] Brudnowska J., Peptońska B. *Praca zmianowa nocna a ryzyko choroby nowotworowej – przegląd literatury*. „Medycyna Pracy” 2011, 62, 3:323-338
- [4] Shiftwork. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* Vol. 98: *Painting, Firefighting and Shiftwork*. International Agency for Research on Cancer. Publikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) 2010. ISBN: 978-92-832-1298-0; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol98/mono98-8.pdf>
- [5] Tynes T., Hannevik M., Andersen A., Vistnes A.I., Haldorsen T. *Incidence of breast cancer in Norwegian female radio and telegraph operators*. „Cancer Causes Control” 1996, 7:197-204
- [6] Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., Willett W.C., Hunter D.J., Kawachi I., Colditz G.A. *Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study*. „J. Natl Cancer Inst.” 2001, 93, 20:1563-1568
- [7] Hansen J. *Breast Cancer Among Women Who Work at Night*. „Epidemiology” 2001, 2:588-599
- [8] Schernhammer E.S., Laden F., Speizer F.E., Willett W.C., Hunter D.J., Kawachi I., Fuchs C.S., Colditz G.A. *Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study*. „Journal of Cancer Institute” 2003, 95, 1:825-828
- [9] Kawalec A., Pawlas K. *Nocna praca zmianowa jako czynnik ryzyka karcenogenezy*. „Bezpieczeństwo Pracy” 2013, 503, 8:13-17.
- [10] Bukowska A., Peptońska B. *Praca w nocy a prolaktyna jako czynnik ryzyka raka piersi*. „Medycyna Pracy” 2013, 64, 2:245-257
- [11] Cermakian N., Westfall S., Kiessling S. *Circadian Clocks and Inflammation: Reciprocal Regulation and Shared Mediators*. „Arch. Immunol. Ther. Exp” 2014, 62:303-318
- [12] Levi F. *From circadian rhythms to cancer chronotherapeutics*. „Chronobiology International” 2002, 19, 1:1-19
- [13] Zużewicz K., Kwarecki K. *Podstawy chronofizjologii*. w: *Wykłady z fizjologii człowieka*. Red. M Tafil-Klawe & J. Klawe, Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2009
- [14] Cajochen C., Jud C., Munch M., Kobińska S., Wirz-Justice A., Albrecht U. *Short communication. Evening exposure to blue light stimulates the expression of the clock gene PER2 in humans*. „European Journal of Neuroscience” 2006, 23:1082-1086 DOI:10.1111/j.1460-9568.2006.04613.x
- [15] Pardini L., Kaeffer B., Trubuil A., Bourrelle A., Galmiche J.-P. *Human Intestinal Circadian Clock: Expression of Clock Genes in Colonocytes Lining the Crypt*. „Chronobiology International” 2005, 22, 6:951-961
- [16] Klerman E.B. *Clinical aspects of human circadian rhythms* „Journal of Biological Rhythms” 2005, 20, 4:375-386
- [17] Stevens R.G. *Working against our endogenous circadian clock: Breast cancer and electric lighting in the modern world*. „Journal of Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis” 2009, 680, 1-2:106
- [18] Wood B., Rea M.S., Plitnick B., Figueiro M.G. *Light level and duration of exposure determine the impact of self-luminous tablets on melatonin suppression* „Applied Ergonomics” 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.apergo.2012.07.008>
- [19] Zużewicz K., Wolska A. *Wpływ charakterystyki widmowej światła sztucznego na aktywność dobową i poziom senności pracowników zmianowych*. „Bezpieczeństwo Pracy” 2014, 519, 12:18-22
- [20] Knauth P., Rutenfranz J., Herrmann G., Poppel S.I. *Reentrainment of body temperature in experimental shift work studies*. „Ergonomics” 1978, 21:775-783
- [21] Costa G., Haus E., Stevens R. *Shift work and cancer – considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology*. „Scand. J. Work Environ. Health” 2010, 36, 2:163-179
- [22] Schernhammer E.S., Hankinson E. *Urinary Melatonin Levels and Breast Cancer Risk*. *JNCI* „Journal of the National Cancer Institute” 2003, 97, 14:1084-1087
- [23] Schernhammer E.S., Schulmeister K. *Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels?* „British Journal of Cancer” 2004, 90:941-943 doi:10.1038/sj.bjc.6601626
- [24] Davis S., Mirick D.K., Stevens R.G. *Night shift work, light at night, and risk of breast cancer*. „J. Natl. Cancer Inst.” 2001, 93, 20:1557-1562
- [25] Alpert M., Carome E., Kublins V., Hansler R. *Nighttime use of special spectacles or light bulbs that block blue light may reduce the risk of cancer*. „Medical Hypotheses” 2009, 73:324-325
- [26] Filipki E., Delaunay F., King V.M., Wu M.W., Claustrat B., Greche-Cassiau A., Guettier C., Hastings M.H., Francis L. *Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice*. „Cancer Res.” 2004, 64:7879-7885
- [27] Cocker A., Sehgal A. *Genetic analysis of sleep*. *Genes Dev.* 2010, 24:1220-1235. DOI:10.1101/gad.1913110
- [28] Fortner B.V., Stepanski E.J., Wang S.C., Kasprovicz S., Durrence H.H. *Sleep and quality of life in breast cancer patients*. „J. of Pain Symptom Management” 2002, 24, 5:471-80
- [29] Mazzocchi C., Grilli M., Carughi S., Puzzolante F., De Cata, M La Viola *Immune system alterations in lung cancer patients*. „International Journal of Immunopathology i farmakologii” 2003, 16, 2:167-174
- [30] Eismann E.A., Lush E., Sephton S.E. *Circadian effects in cancer-relevant sychoneuroendocrine and immune pathways*. „Psychoendocrinology” 2010, 35:963-976
- [31] Bilski B. *Czy praca zmianowa nocna jest czynnikiem ryzyka choroby nowotworowej?* „Medycyna Pracy” 2005, 56, 2:175-178
- [32] Makowiec-Dąbrowska T., Pokorski J., Ogińska H., Pietach E., Pokorska J., Zużewicz K. *Celowość skrócenia czasu pracy pracownikom zatrudnionym w ruchu ciągłym*. Ekspertyza dla Ogólnokrajowego Zrzeszenia Związków Zawodowych Pracowników Ruchu Ciągłego, Wyd. OZ ZZPRC, 2003, ss.34-35, 39-40
- [33] Zużewicz K., Kwarecki K., Waterhouse J. *Skutki fizjologiczne pracy zmianowej i nocnej*. *Poradnik organizatora pracy zmianowej*. CIOPIB, 2001.
- [34] Syrocka J., Gaworska-Krzemińska A., Barton M. *Wpływ pracy zmianowej na organizm kobiety*. „Problemy Pielęgniarstwa” 2014, 22, 3:354-360