

СМЕННАТА НОЩНА РАБОТА – ВЕРОЯТЕН РИСКОВ ФАКТОР ЗА РАЗВИТИЕ НА РАК НА ГЪРДАТА

К. Вангелова

Национален център по опазване на общественото здраве, София

Резюме. Голям интерес предизвика възможността нарушаването на нормалните циркадни ритми да е свързано с увеличаване на риска от развитие на ракови заболявания. При лицата, които работят сменна нощна работа, са възможни промени в нивото на мелатонина през нощта и промени в профила на репродуктивните хормони, които увеличават риска от хормон-зависими заболявания, включително рак на гърдата. В епидемиологичните проучвания се предполага, че жените, които работят през нощта или при които са налице безсъние, нарушения в циркадните ритми и експозиция на светлина през нощта, са с повишен риск от рак на гърдата. Има достатъчно доказателства за канцерогенност на светлината по време на тъмния период от денонощието при опитни животни. През октомври 2007 г. работна група от Международната агенция за изследване на рака направи заключение че “сменната работа с нарушения на денонощните ритми е вероятен канцероген за хора (Група 2A)”. Необходими са още проучвания, за да се установи дали има причинно-следствена връзка между сменната нощна работа и рака на гърдата.

Ключови думи: *сменна работа, нощни смени, циркадни ритми, мелатонин, риск от рак на гърдата*

K. Vangelova. THE NIGHT SHIFT WORK – A PROBABLE RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF BREAST CANCER

Summary. There is an increasing interest in the possibility that the disruption of normal circadian rhythm may increase the risk of development of cancer. Persons, who are engaged in night shift work may exhibit altered night time melatonin levels and reproductive hormone profiles that could increase the risk to hormone-related diseases, including breast cancer. Epidemiological studies are now beginning to emerge suggesting that women who work at night, and who experience sleep deprivation, circadian disruption and exposure to light at night are at an increased risk of breast cancer. There is sufficient evidence for carcinogenicity of light during the daily dark period in experimental animals. In October 2007, working group of the International Agency for Research on Cancer concluded that “shift-work that involves circadian disruption is

probably carcinogenic to humans (Group 2A)". Further studies are needed to elucidate whether the relationship between night shift work and breast cancer is casual.

Key words: *shift work, night shifts, circadian rhythms, melatonin, breast cancer risk*

През последното десетилетие се наблюдава увеличение на дела на сменната работа, и особено на нощната сменна работа, в нашия път към 24-часовото общество. При около 15-20% от работещите в Европейската общност и САЩ сменните режими включват нощни смени, по-често в някои сектори, като здравеопазване, производство, минна промишленост, транспорт, комуникации, обслужване и др., в които с нощна работа са ангажирани до 30% от работещите.

Ракът на гърдата е един от най-често диагностицираните случаи на рак и е 13.5% от всички нови случаи на рак (Pukkala и Härmä, 2007). Това представлява 430 000 случая на рак на гърдата от всички нови случаи на рак през 2006 г. Познанията ни за традиционните професионални рискови фактори за развитие на ракови заболявания се увеличиха. Повечето от тези фактори са отстранени от съвременните работни места в развитите страни, но случаите на рак на гърдата продължават да се увеличават, което поставя въпроса относно нетрадиционни професионални рискови фактори. Един такъв рисков фактор е сменната нощна работа.

Предполага се, че връзката между сменната нощна работа и рака на гърдата се дължи на промени в денонощните ритми на организма. Денонощните ритми представляват закономерни периодични колебания във функциите на организма около една средна стойност в продължение на денонощието. Генерирането и поддържането на специфични параметри на биологичните ритми са генетично обусловени. Продължителността на един цикъл на биологичните ритми е около 24 часа (при човека около 25 часа), откъдето идва и названието им – циркадни ритми (приблизително денонощни, от *circa* – около, и *dies* – ден). Циркадните ритми на редица биологични показатели – физиологични, ендокринни, метаболитни, имунни и др., могат да се модулират от екзогенни фактори като цикъла светлина–тъмнина. Това означава, че могат да се влияят и от сменните режими на работа в зависимост от

техните характеристики. Някои показатели имат стабилен циркаден ритъм (напр. мелатонин, кортизол, дълбока телесна температура и др.), докато други се влияят по-скоро от физиологичната активация на организма (напр. адреналин, норадреналин, пулсова честота и др.).

Един от основните синхронизатори на циркадната система е хормонът мелатонин. Синтезът на мелатонин се осъществява в епифизата от серотонин чрез двустъпков процес. Първо, серотонинът се N-ацетилира от ензима серотонин N-ацетилтрансфераза до N-ацетил серотонин. Последният се O-метилюва от ензима хидроксииндол-O-метилтрансфераза, образувайки мелатонин. Синтезът на мелатонина и активността на серотонин N-ацетилтрансферазата имат подчертана циркадна ритмика, която се регулира от смяната на тъмната и светлата фаза на денонощието. Светлината, видимата електромагнитна ирадиация, въздейства върху ретината, инхибирайки ретинохипоталамичните неврони, предаващи информация от очите към супрахиазмичното ядро на хипоталамуса. По време на тъмната фаза инхибиторното действие върху супрахиазмичното ядро се премахва и съответно се предава информация за синтеза на мелатонин към епифизата. Нервният път от супрахиазмичното ядро до епифизата включва низходящите неврони на паравентрикулното ядро и евентуално интрамедиолатералните клетъчни влакна, следвани от преганглийните симпатикови неврони, които завършват в епифизата. По време на тъмната фаза постганглийните симпатикови неврони освобождават норадреналин, който взаимодейства с α - и β -адренергичните рецептори в мембраната на пинеалоцитите. β -адренергичните неврони са от особено значение за повишаване на синтеза на мелатонин, тъй като са свързани чрез G-стимулиращ протеин с аденилат циклазата и тяхната стимулация предизвиква значително увеличение на втория посредник – цикличния аденозин монофосфат (цАМФ). Той участва и в експресията на серотонин N-ацетилтрансферазата, лимитиращия синтеза на мелатонин ензим.

Молекулите на мелатонина са силно липофилни, което позволява бързото им преминаване в кръвта, тъканите и всички телесни течности, като цереброспинална течност, слюнка, сперма, с денонощен ритъм, характеризиращ се с по-малка амплитуда от тази на кръвта. Основен метаболит на мелатонина е 6-сулфатоксимелатонинът (aMT6s), който се екскретира с урината. Него-

вите концентрации се използват като надежден неинвазивен показател за оценка на секрецията на мелатонин.

Мелатонинът е основен медиатор на фотопериодичната информация. Повишение на концентрациите на мелатонин през нощта се наблюдава при различни животински видове и при човека, като нощните стойности са 5-20 пъти по-високи в сравнение с дневните. Известно е, че експозицията на хора на светлина с интензитет 1500-2500 лукса през нощта потиска напълно синтеза и секрецията на мелатонин (Lewy и сътр., 1980). Има данни и за понижаване на секрецията на мелатонин при експониране на хора на светлина със слаба интензивност – под 300 лукса (Dollins и сътр., 1993; Stevens и сътр., 2001). Други фактори, които влияят върху синтеза на мелатонин, са продължителността на експозицията и времето на прилагане на светлинната експозиция с максимален ефект в края на тъмния период.

Известно е, че мелатонинът като медиатор на фотопериодичната информация контролира циркадната организация със значителен брой осцилаторни функции на клетъчно, организмово и поведенческо ниво. Оказва въздействие върху ендокринната система, денонощната ритмика на редица хормони и телесната температура, годишната цикличност при сезонно размножаваните се, процесите на развитие и остаряване (Claustrat и сътр., 1990; Touitou, 1995; Trentini и сътр., 1991). Един аспект от особено значение е влиянието на мелатонина върху имунната система чрез опиоидната система (Maestroni, 1993). Мелатонинът притежава уникална антиоксидантна активност, ефективно предпазва вътреклетъчните молекули и ДНК от оксидативни увреждания (Reiter и сътр., 2005).

При сменна нощна работа може да се наблюдава десинхронизация между биологичните ритми и периодичния процес на околната среда (в частност цикъла светлина/тъмнина), както и десинхронизация на циркадните ритми един спрямо друг. Сменната нощна работа е тежък стресор за организма, в резултат на който могат да се задълбочат промените в циркадните ритми. Те зависят от броя на поредните нощни смени, а при постоянни нощни смени промените до голяма степен са свързани с циркадната типология на работещите. При голяма част от лицата се запазва дневната ориентация на ритъма на редица стабилни циркадни параметри, но в някои случаи с понижаване на тяхната

амплитуда. Пълна инверсия на ритмите на стабилните циркадни индикатори, като например мелатонина, дълбоката телесна температура и др., се достига само в единични случаи при постоянна нощна работа.

При въртящи се смени данните показват запазване на дневно ориентиран ритъм на мелатонина при нощна работа (Costa и сътр., 1995; Hall и сътр., 1997; Nakola и сътр., 1996; Vangelova и Dalbokova, 1998). За бързовъртящ се сменен режим на работа се приема сменен режим с максимум от 3 поредни смени от всеки вид. Въпреки запазването на дневната ориентация на ритъма на мелатонина при хората, които работят нощни смени, могат да се очакват промени в секрецията и циркулиращите нива на хормона. Наскоро тази теза беше потвърдена в изследване на 170 медицински сестри, работещи на сутрешна, вечерна и нощна смяна, като бяха установени по-ниски стойности на 6-сулфатоксимелатонин, основния метаболит на мелатонина, при работещите на фиксирани нощни смени сестри (Hansen и сътр., 2006). Schernhammer и сътр. (2004, 2006) установяват значима обратна връзка между концентрацията на 6-сулфатоксимелатонин, основния метаболит на мелатонина, и броя отработени нощни смени през последните две седмици. Промените в нивата на мелатонина зависят от характеристиките на сменния режим на работа, напр. брой последователни нощни смени и др. Наши данни показват значимо понижаване на секрецията на мелатонин при последователни нощни смени (Vangelova и Dalbokova, 1998). Borugian и сътр. (2005) проследяват нивото на мелатонина при 22 лица, работещи на смени, и установяват по-ниско ниво на мелатонин по време на сън и по-високи стойности на хормона по време на работа. Авторите смятат, че даже и да липсват промени в нивото на 24-часовата секреция на хормона, промените в циркадния ритъм са свързани с повишен здравен риск.

Данните относно връзката между мелатонина и рака на гърдата са ограничени. Две кохортни проучвания от последните години, които проследяват преддиагностичните нива на мелатонин при жени с диагноза рак на гърдата и контроли, съобщават противоречиви резултати (R. C. Travis и сътр., 2004; Schernhammer и Hankinson, 2005). Случай-контрола проучването (R. C. Travis и сътр., 2004) не установява факти в подкрепа на тезата, че нивото на мелатонина е свързано с повишен риск от рак на гърдата. Данните от изследването обаче показват, че нивото на мелатонин е по-високо

при семейните, а случаите на рак – по-малко, което е в съответствие с мелатониновата хипотеза. Schernhammer и Hankinson (2005) установяват обратна зависимост между концентрацията на 6-сулфатоксимелатонин и риска от рак на гърдата.

Смята се, че един от възможните механизми за ефект на мелатонина върху риска от рак на гърдата е възможността му да променя секрецията на естрогени (Stevens и Davis, 1996), рисков фактор за рак на гърдата. Има данни, че продължителната сменна нощна работа е свързана с промени в нивото на естрогените (Schernhammer и сътр., 2004). Възможно е повишението на нивото на естрогените да е свързано с понижението в нивото на мелатонина вследствие на нощната работа.

През последните години няколко проучвания откриват положителна връзка между сменната работа и раковите заболявания. Случай-контрола проучване на Davies и сътр. (2001) показва, че нощната работа е свързана с 60% увеличение на риска от рак на гърдата (релативен риск 1.6; 95% доверителен интервал 1.0-2.5). Davies и сътр. (2001) установяват също, че независимо от това, дали работят нощно време, жените, които не спят добре нощем, са с повишен риск от рак на гърдата. Проспективно кохортно проучване от САЩ (Schernhammer и сътр., 2001) показва, че медицински сестри, които са работили нощна работа в продължение на 1 до 29 години, показват увеличен релативен риск от рак на гърдата от 8%, докато работилите нощни смени в продължение на повече от 30 години показват 36% увеличение на релативния риск от развитие на рак на гърдата. Това проучване се базира на голям брой изследвани лица и продължителен период на проследяване. Данни от норвежки морски радиооператори (Kluukiene и сътр., 2003) показват увеличение на риска от рак на гърдата с увеличаване на продължителността на работата на смени за възраст над 50 год. ($p = 0.01$), но авторите не излагат много данни относно съпътстващите фактори. Случай-контрола проучване от Дания (Hansen и сътр., 2001) установява значимо увеличен риск от рак на гърдата при жени от професии с нощен труд (релативен риск 1.5, 95 % доверителен интервал 1.2-1.7), но липсват данни за персоналната експозиция и работата на сменен нощен режим е дефинирана на базата на професията. Тези данни са обобщени в литературен обзор от работна група на Института по околна среда и здраве на Обединеното кралство (IEN 2005).

Няколко изследвания показват увеличен риск от рак на гърдата при стюардеси (Blettner и сътр., 2002; Rafnsson и сътр., 2003; Zeeb и сътр., 2003 и др.). Данните от тези изследвания често се включват в метаанализи относно сменната работа и риска от рак на гърдата, но трябва да се отбележи, че стюардесите се различават от другите сменни работници както по отношение на експозицията (те не работят на типични сменни режими на работа), така и по отношение на възможната експозиция на йонизиращи лъчения.

Метаанализ на 13 проучвания за рак на гърдата при сменни работници на Megdal и сътр. (2005) показва значим ефект на стандартизираната честота от 1.48 (95% доверителен интервал 1.36-1.61). След изключване на 7 проучвания относно риска от рак на гърдата и при стюардеси, стандартизираната честота за сменните работници е 1.51 (доверителен интервал 1.36-1.68). Shernhammer и сътр. (2006) установяват повишен риск от рак на гърдата (релативен риск = 1.79, 95% доверителен интервал 1.06-3.01) при жените, работещи повече от 20 години на въртящи се смени. Lie и сътр. (2006) също установяват повишен риск от рак на гърдата при работещи повече от 30 години на нощни смени медицински сестри (релативен риск = 2.21, 95% доверителен интервал 1.10-4.45). Franzese и Nigri (2007) въз основа на анализа на пет големи епидемиологични проучвания правят заключение за значимо повишен риск от рак на гърдата при медицински сестри, които имат чести нощни дежурства, и препоръчват периодични профилактични прегледи за рак на гърдата при медицинските сестри, които работят на нощни смени. Wroghy и сътр. (2007) установяват връзка между професията и риска от рак на гърдата при голямо изследване, проведено в Канада, но работата на сменен нощен режим се дефинира само от професията. За разлика от изброените проучвания O'Leary и сътр. (2006) не откриват връзка между нощната сменна работа и риска от рак на гърдата. Същият колектив обаче установява повишен риск от рак на гърдата при жени, които палят лампите поне два пъти нощно време, поне по два пъти седмично. Данните от голямо проучване на шведски сменни работници също не показват повишен риск от рак на гърдата при работа на смени (Schwartzbaum и сътр., 2007).

В *in vitro* проучвания има данни за антипролиферативен ефект на мелатонина, включително във физиологични концент-

рации (Blask, 2002), което потвърждава ранните данни, че подкожното инжектиране на мелатонин инхибира развитието на диметилбензоантрацен-индуцирани тумори при плъхове, докато епифизоектомията стимулира техния растеж. Мелатонинът има важно значение за регулиране на циркадните ритми в организма. Има данни, че фармакологични и физиологични дози мелатонин могат да понижат растежа на ракови клетки и тумори на гърдата при опитни животни (Fu и сътр., 2002). Онкостатичното действие на мелатонина се свързва и с антиоксидантното действие на хормона (Reiter и сътр., 2005).

Има данни за по-нисък риск от рак на гърдата при слепи жени (Pukkala и сътр., 1999; Kliukiene и сътр., 2001), което се свързва с невъзможността да се потисне мелатонинът при тях. В действителност обаче данните не показват разлика между разположението и величината на пика на мелатонина при слепи и зрящи индивиди (Lockley и сътр., 2000; Klerman и сътр., 2001).

При изследване на връзката между нарушаването на денонощните ритми и канцерогенезата са използвани различни модели с бозайници. Повече от двадесет проучвания проследяват ефекта на постоянната и мъждукаща светлина през нощта, на симулирано преминаване през времеви зони и/или промени в циркадните ритми върху канцерогенезата и повечето показват увеличена честота на ракови заболявания (Anisimov, 2002, Anisimov и сътр., 2004; Moser и сътр., 2006; Stevens и сътр., 2007). Няма ясни данни относно ефекта на пулсираща светлина. Голям брой изследвания са свързани с понижаването на нощния мелатонин или с възможния ефект на понижения нощен мелатонин в епифизата върху карциногенезата и повечето показват увеличение на честотата или растежа на туморите.

Експозицията на светлина през нощта нарушава циркадната система с промени в цикъла сън–бодърстване, потискане на секрецията на мелатонин и дисрегулация на циркадните гени. Инактивацията на циркадния периодичен ген *Per2* увеличава растежа на тумори при опитни животни (Fu и сътр., 2002; Chen и сътр. 2005). При опитни животни потискането на секрецията на мелатонин води до промени в активността на гонадотропната ос. При хора недостигът на сън и потискането на мелатонина водят до имунна недостатъчност (Irwin и сътр., 1996; Dimitrov и сътр., 2004).

Трябва да се отбележи, че възможната връзка между повишен риск от ракови заболявания и сменната работа не се ограничава само с мелатониновата хипотеза. Има и други потенциално възможни физиологични ефекти на свързаните със сменната работа промени в циркадната система, които могат да увеличат риска от ракови заболявания (Van Mark и сътр., 2005). Например сменната работа се свързва с метаболитния синдром и усилване на оксидативните промени, и двете състояния се асоциират с повишен риск от ракови заболявания. Сменната нощна работа се свързва с повишен риск не само от ракови заболявания, но и от сърдечно-съдови, метаболитни, стомашно-чревни заболявания, промени в имунната система и др. (Costa, 2003; Knutsson, 2003).

През октомври 2007 г. работна група от Международната агенция за изследване на рака в Лион, Франция, направи заключение, че “сменната работа с нарушения на денонощните ритми е вероятен канцероген за хора (Група 2A)”. Работната група взема горното решение въз основа на “ограничените доказателства за канцерогенност на сменната работа, включваща нощен труд, и достатъчни доказателства за канцерогенност на светлината по време на тъмния период от денонощието при опитни животни” (Blair и сътр., 2007). Докладът на работната група се очаква да се публикува в монографиите на Международната агенция за изследване на рака.

Доказателствата от епидемиологичните проучвания за канцерогенност на сменната нощна работа са ограничени. Необходимо е провеждането на още проучвания в тази насока, с добро дефиниране на сменните режими на работа и проследяване на съпътстващите рискови фактори. Няколко такива проучвания се провеждат в настоящия момент, а също така и проучвания, целящи да установят дали и в каква степен, при какъв график на сменните режими нощната работа води до понижаване на секрецията на мелатонин и до промени в репродуктивните хормони (Davis и Mirick, 2006). Продължават и експерименталните изследвания върху опитни животни. Очаква се те да допринесат за изясняване на механизмите за развитие на раковите заболявания. Данните от провеждащите се експериментални и епидемиологични проучвания ще спомогнат за изясняване на възможната причинно-следствена връзка между сменната работа и рака на гърдата и ефекта на специфичните характеристики на сменните

режими на работа върху развитието на раковите заболявания. Циркадната типология на индивида може да има важно значение по отношение на риска за развитие на ракови заболявания при определени условия.

Засега обаче се смята, че запазването на циркадния ритъм и нивата на секреция на мелатонин е важно за човешкото здраве поради въздействието на хормона върху ендокринната и имунната система, онкостатичното му и антиоксидантно действие. С цел ограничаване на съответните метаболитни и физиологични ефекти на сменната работа се препоръчва оптимизация на сменните графици чрез ограничаване до минимум на нощната работа, избягване на постоянни нощни смени, редуциране на броя поредни нощни смени до максимум три и др. (Costa, 2003). Важно е предприемането на мерки в посока на утвърждаване на здравословни навици на живот за подобряване на съня при сменните нощни работници и др. Наложително е и въвеждането на адекватни профилактични програми за работещите на сменен нощен режим лица, включващи и скрининг за рак на гърдата.

В заключение, наличните данни и решението на работната група от Международната агенция за изследване на рака показват, че сменната нощна работа е вероятен канцероген за хората. Доказателствата за канцерогенност на сменната работа, включваща нощен труд, се смятат за ограничени, докато тези за канцерогенност на светлината по време на тъмния период от денонощието при опитни животни – за достатъчни. Данните от провеждащите се експериментални и епидемиологични проучвания се очаква да допринесат за изясняване на възможната причинно-следствена връзка между сменната работа и рака на гърдата. Запазването на циркадния ритъм и нивата на секреция на мелатонин се смята за важно за човешкото здраве и са необходими мероприятия за оптимизация на сменните режими на работа и подобряване на профилактиката при сменните нощни работници.

Библиография

1. Anisimov, V. N. et al. Effect of exposure to light-at-night on life-span and spontaneous carcinogenesis in female CBA mice. – *Int. Cancer*, **111**, 2004, 475-479.
2. Anisimov, V. N. The light-dark regimen and cancer development. – *Neuroendocrinol. Lett.*, **23**, 2002, 28-36.
3. Blettner, M. et al. Mortality of cancer and other causes among airline attendants in Germany, 1960-1997. – *Am. J. Epidemiol.*, **156**, 2002, 556-565.

4. Borugian, M. J. et al. Twenty-four hour light exposure and melatonin levels among shift workers. – *J. Occup. Environ. Med.*, **47**, 2005, № 12, 1268-1275.
5. Brophy, J., M. Keim et K. Corey. Occupation and breast cancer. A Canadian case-control study. – *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2006, 1076, 765-777.
6. Chen, S. T. et al. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers. – *Carcinogenesis*, **26**, 2005, 1241-1246.
7. Costa, G. et al. Psychophysical conditions and hormonal secretion in nurses on rapidly rotating shift schedule and exposed to bright light at night. – *Work Stress*, **9**, 1995, 148-157.
8. Costa, G. Shiftwork and occupational medicine: an overview. – *Occup. Med.*, **53**, 2003, 83-88.
9. Davis, S., D. Mirick et R. Stevens. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. – *J. Nat. Cancer Inst.*, **93**, 2001, № 20, 1557-1562.
10. Davis, S. et D. Mirick. Circadian disruption, shiftwork and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. – *Canc. Causes Cont.*, **17**, 2006, № 4, 539-545.
11. Dimitrov, S. et al. Sleep associated regulation of T-helper 1/T-helper 2 cytokine balance in humans. – *Brain Behav. Immun.*, **18**, 2004, 341-348.
12. Dollins, A. B. et al. Effects of illumination on nocturnal serum melatonin levels and performance. – *Physiol. Behav.*, **53**, 1993, 153-160.
13. Hakola, T., M. Harma et J. M. Laitinen. Circadian adjustment of men and women to night work. – *Scand. J. Work Environ. Health*, **22**, 1996, 133-138.
14. Hall, R. et al. 6-Sulphatoxy-melatonin rhythms in fast rotating shift workers. – *Shiftwork Intern. Newsletter*, **14**, 1997, 112.
15. Hansen, A. M., A. H. Grade et J. Hansen. Diurnal urinary 6-sulphatoxymelatonin among Danish nurses during work and leisure time. – *Chronobiol. Int.*, **23**, 2006, 1203-1215.
16. Fanzese, E. et G. Nigri. Night work as a possible factor for breast cancer in nurses. Correlation between the onset of tumors and alterations in blood melatonin levels. – *Prof. Inferm.*, **60**, 2007, № 2, 89-93 (in Italian).
17. Fu, L. et al. The circadian gene *Period2* plays important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo. – *Cell*, **111**, 2002, 41-50.
18. IEH. Shift work and breast cancer. Expert Meeting 12 November 2004 (Web Report W23), Leicester, UK, MRC Institute For Environment and Health, 2005. <http://www.le.ac.uk/ieh/>.
19. Irwin, M. et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. – *FASEB J.*, **10**, 1996, 643-653.
20. Klerman, E. B. et al. Absence of an increase in the duration of circadian melatonin secretory episode in totally blind human subjects. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **86**, 2001, № 7, 3166-3170.
21. Kliukiene, J., T. Tynes et A. Andersen. Risk of breast cancer among Norwegian women with visual impairment. – *Br. J. Cancer*, **84**, 2001, 397-399.
22. Kliukiene, J., T. Tynes et A. Andersen. Follow-up of radio and telegraph operators with exposure to electromagnetic fields and breast cancer. – *Eur. J. Cancer Prev.*, **12**, 2003, 301-307.
23. Knutson, A. Health disorders in shift workers. – *Occup. Med.*, **53**, 2003, 103-108.

24. Lewy, A. J. et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. – *Science*, **210**, 1980, 1267-1269.
25. Lie, J. A., J. Roessink et K. Kjaerheim. Breast cancer and night work among Norwegian nurses. – *Cancer Causes Control*, **17**, 2006, № 1, 39-44.
26. Lockley, S. W. et al. Melatonin administration can entrain the free running circadian system of blind subjects. – *J. Endocrinol.*, **164**, 2000, № 1, R1-6.
27. Maestroni, G. J. M. The immunoendocrine role of melatonin. – *J. Pineal Res.*, **14**, 1993, 1-10.
28. Megdall, S. P. et al. Night work and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. – *Eur. J. Cancer*, **41**, 2005, № 13, 2023-2032.
29. Moser, M. et al. Cancer and rhythm. – *Cancer Causes Control*, **17**, 2006, 483-487.
30. Pukkala, E. et al. Visual impairment and cancer: a population-based cohort study in Finland. – *Cancer Causes Control*, **10**, 1999, 13-20.
31. Pukkala, E. et M. Harma. Does shift work cause cancer? – *Scand. J. Work Environ. Health*, **33**, 2007, № 5, 321-323.
32. Rafnsson, V. et al. Breast cancer risk in airline cabin attendants: a nested case-control study in Iceland. – *Occup. Environ. Med.*, **60**, 2003, 807-809.
33. Reiter, R. J., D. X. Tan et M. D. Maldonado. Melatonin as an oxidant: physiology versus pharmacology. – *J. Pineal Res.*, **39**, 2005, № 2, 215-216.
34. Schernhammer, E. S. et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses health study. – *J. Natl. Canc. Inst.*, **93**, 2001, № 20, 1563-1568.
35. Schernhammer, E. S. et al. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. – *Cancer Epidemiol.*, **13**, 2004, 936-943.
36. Schernhammer, E. S. et al. Night work and risk of breast cancer. – *Epidemiology*, **17**, 2006, № 1, 39-44.
37. Schernhammer, E. S. et S. E. Hankinson. Urinary melatonin levels and breast cancer risk. – *J. Natl. Cancer Inst.*, **97**, 2005, № 14, 1084-1087.
38. Schernhammer, E. S. et S. E. Hankinson. Urinary melatonin levels among health Danish nurses during work and leisure time. – *Chronobiol. Int.*, **97**, 2006, № 14, 1084-1087.
39. Schwartzbaum, J., A. Ahlbom et M. Feychting. Cohort study of cancer risk among male and female shift workers. – *Scand. J. Work Environ. Health*, **33**, 2007, № 5, 336-343.
40. Stevens, R. G. et S. Davis. The melatonin hypothesis: electric power and breast cancer. – *Environ. Health Perspect.*, **104**, 1996, Suppl. 1, 1513-1515.
41. Stevens, R. G. et M. S. Rea. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. – *Cancer Causes Control*, **12**, 2001, 279-287.
42. Stevens, R. G. et al. Meeting report: the role of environmental lighting and circadian disruption on cancer and other diseases. – *Environ. Health Persp.*, **115**, 2007, 1357-1362.
43. Straif, K. et al. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. – *Lancet Oncology*, **8**, 2007, № 12, 1065-1066 (<http://oncology.thelancet.com>).

44. Touitou, Y. Effects of aging on endocrine and neuroendocrine rhythms in humans. – *Horm. Res.*, **43**, 1995, 12-19.
45. Travis, R. C. et al. Melatonin and breast cancer: a prospective study. – *J. Natl. Cancer Inst.*, **96**, 2004, № 6, 475-482.
46. Trentiti, G. P., C. Gaetani et M. Crusciolo. Pineal gland and aging. – *Aging (Milano)*, **3**, 1991, № 2, 103-116.
47. Zeeb, H. et al. Mortality of cancer and other causes among airline attendants in Europe. A collaborative cohort study in eight countries. – *Am. J. Epidemiol.*, **158**, 2003, 35-46.
48. Vangelova, K. et D. Dalbokova. Variations in 6-sulphatoxymelatonin and oral temperature under 12-hour shift work environment. – *Rev. Environ. Health*, **13**, 1998, № 4, 221-226.
49. Van Mark, A. et al. Shift work and pathological conditions. – *J. Occup. Environ. Med. Toxicol.*, **1**, 2006, 25.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
 Катя Вангелова
 Лаборатория “Физиология
 и психология на труда и ергономия”
 Национален център за опазване
 на общественото здраве
 бул. “Акад. Ив. Евст. Гешов” № 15
 1431 София
 ☎ 028056 224
 e-mail: katiavangelova@yahoo.com

✉ *Address for correspondence:*
 Katya Vangelova
 Laboratory “Physiology and
 Psychology of Labour and Ergonomy”
 National Centre of Public Health
 Protection
 15 blvd. “Acad. Iv. Evst. Gueshov”
 1431 Sofia
 ☎ +359-2-8056 224
 e-mail: katiavangelova@yahoo.com